

Enfermedad del músculo cardíaco en la diabetes mellitus

Ángel Fernández-Fúnez^a, Ricardo Cabrera^b y Antonio Hernández^c

^aServicio de Medicina Interna. ^bServicio de Cardiología. ^cSección de Endocrinología. Hospital General de Albacete.

Diabetes Mellitus; Miocardiopatía diabética; Cateterismo cardíaco

La arteriosclerosis coronaria y la miocardiopatía diabética son las dos enfermedades que con más frecuencia afectan al corazón del diabético. La primera es una complicación de la diabetes mellitus (DM) conocida desde hace muchos años¹; por el contrario, la segunda es una entidad relativamente nueva, ya que fue descrita hace sólo 25 años por Rubler et al².

Aunque en la actualidad se sigue denominando miocardiopatía diabética, en 1984 el Comité de Expertos de Miocardiopatías de la OMS recomendó el uso del término «enfermedad del músculo cardíaco del diabético» (EMCD) por ajustarse mejor a la definición nosológica³.

La EMCD se define como la presencia de disfunción ventricular en un paciente diabético en ausencia de otra causa que lo justifique, por lo que se debe excluir: enfermedad coronaria aterosclerótica, hipertensión arterial (HTA), valvulopatía, hipotiroidismo, alcoholismo, obesidad, anemia, alteraciones electrolíticas y consumo de fármacos que puedan modificar la función miocárdica⁴.

Antecedentes histológicos

Rubler et al², en 1972, hacen referencia por primera vez a una posible miocardiopatía diabética para describir las alteraciones observadas en el corazón de cuatro diabéticos sin antecedentes de HTA ni alcoholismo, que habían fallecido por insuficiencia cardíaca, y en quienes no se observaron alteraciones valvulares ni congénitas. Posteriormente, Hamby et al⁵ estudiaron a 73 pacientes con miocardiopatía «idiopática», con una prevalencia de 16 diabéticos, cifra superior a la esperada; estos autores realizaron estudio *post mortem* a 3 de los pacientes diabéticos, no encontrando en ellos lesiones de arteriosclerosis coronaria, pero sí cambios en los pequeños vasos intramurales; en contraste, la autopsia realizada a 28 de los pacientes diabéticos reveló solamente en uno de ellos alteraciones en la microcirculación coronaria; estos hallazgos llevaron a los autores a considerar la existencia de una enfermedad miocárdica propia del diabético cuyo origen podría residir en los pequeños vasos coronarios.

Epidemiología

Un estudio epidemiológico a gran escala, realizado en 1974 por Kannel et al⁶ en la comunidad de Framingham, puso de manifiesto la relación entre la insuficiencia cardíaca congestiva y la DM; los autores estudiaron a cerca de 4.900 perso-

nas, de las cuales 29 padecían DM; el seguimiento se realizó durante un período de 18 años y demostró que los varones con DM tenían un riesgo relativo de desarrollar insuficiencia cardíaca 2,4 veces superior a los no diabéticos, elevándose este riesgo a 5,1 en el caso de las mujeres. De la misma cohorte Framingham, en los pacientes en los que no había antecedentes de cardiopatía coronaria o reumática, el análisis multivariable arrojó una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, específicamente en relación con la DM; esto era independiente de la edad, presión arterial, colesterol sérico o peso corporal⁶. En un estudio de Regan et al⁷, en 1977, la evidencia sobre la existencia de una miocardiopatía propia de la DM fue más concluyente al encontrar en cuatro diabéticos con insuficiencia cardíaca «idiopática» ausencia en la producción de ácido láctico en el miocardio, lo que hacía poco probable que la cardiopatía tuviese un origen isquémico. El estudio de Nueva Orleans⁸, sobre 206 pacientes fallecidos por miocardiopatía idiopática, obtuvo una asociación independiente con la existencia de DM, con un riego relativo de 2,97. El estudio de Washington⁹, sobre un total de 129 pacientes con miocardiopatía dilatada, demostró una prevalencia de un 28,7% de diabéticos, frente a sólo un 13,6% de diabéticos en el grupo control sin cardiopatía. Esta fuerte asociación encontrada entre miocardiopatía idiopática y DM indica una predisposición especial de esta enfermedad para dañar el miocardio, no sólo por la existencia de una arteriosclerosis coronaria, sino también por la presencia de EMCD.

Es bien conocida la alta mortalidad existente entre los diabéticos tras su infarto de miocardio^{10,11}, que llega a ser dos veces superior a la observada en los no diabéticos¹². El Göteborg Trial¹³ puso de manifiesto que la mortalidad a los 5 años postinfarto alcanzaba al 46% de los diabéticos, frente al 27% de los normoglucémicos. En el estudio DIGAMI¹⁴ la insuficiencia cardíaca fue la causa más importante de morbilidad y mortalidad entre los diabéticos que habían sufrido un infarto de miocardio. Este peor pronóstico de los diabéticos tras sufrir un episodio coronario se debe fundamentalmente al desarrollo de insuficiencia cardíaca con una frecuencia mayor de la esperada^{15,16}, siendo varios los factores que pueden intervenir: a) en los diabéticos el infarto silente es más frecuentemente, lo que retrasa el diagnóstico y su tratamiento¹⁷; b) la enfermedad aterosclerótica coronaria es más extensa¹⁸, y c) la existencia subclínica de una EMCD¹⁹.

Anatomía patológica

Las primeras descripciones autópsicas de la EMCD ya revelaron la presencia de un miocardio duro, resultado de la fibrosis, que al examen microscópico presentaba localización intersticial y perivasculares^{2,7}, con acumulación de un material resistente a la diastasa y positivo a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS)²⁰, que corresponde a colágeno tipo IV²¹. Numoda et al²² compararon las biopsias endomiocárdicas de

Correspondencia: Dr. A. Fernández-Fúnez.
Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Albacete.
Hermanos Falcó, s/n. 02006 Albacete.

Recibido el 14-2-2000; aceptado para su publicación el 15-5-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 27-35

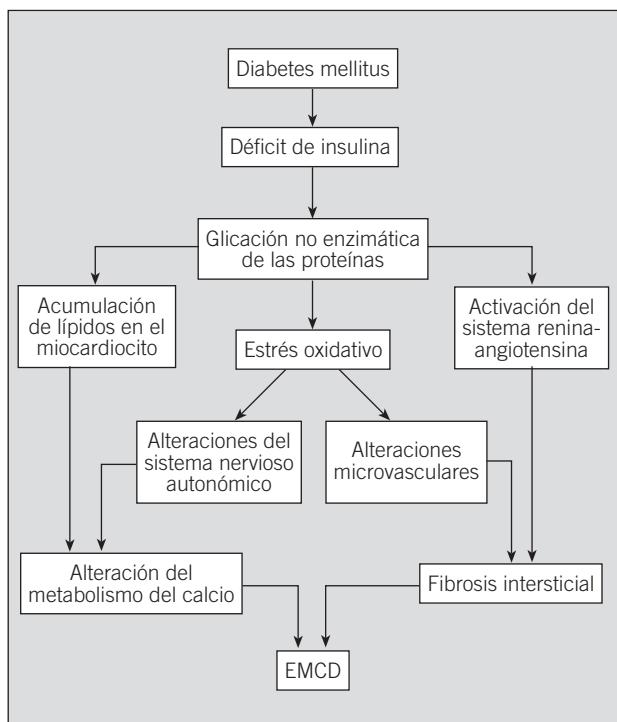


Fig. 1. Mecanismo patogénico propuesto para el desarrollo de la enfermedad del músculo cardíaco del diabético (EMCD). (Modificado de Dhalla et al⁴⁴.)

9 diabéticos y de 7 no diabéticos de su misma edad, encontrando en los primeros que los miocitos estaban hipertróficos y cargados de lípidos, alteraciones que fueron confirmadas posteriormente²³. Blumenthal et al²⁴ describieron los hallazgos observados en las arterias coronarias intramurales de 116 necropsias de diabéticos y de 105 no diabéticos; los vasos intramurales de los diabéticos tenían con mayor frecuencia proliferación endotelial acompañada de la interposición entre dichas células de material PAS positivo, alteraciones que se han llegado a observar hasta en el 50% de los diabéticos²⁵. Los estudios de necropsias realizados por Factor et al²⁶, mediante la técnica de perfusión coronaria con microfil, un derivado de la silicona, revelaron la existencia de microaneurismas en los capilares miocárdicos. Otra alteración vascular observada es un engrosamiento de la membrana basal²⁷, que puede llegar a triplicar su espesor siendo mayor cuanto más evolucionada es la DM²⁸; esta alteración, aunque es muy característica de la EMCD, puede estar ausente^{29,30} y, por el contrario, encontrarse en pacientes con HTA sin DM³¹.

Patogenia

En la actualidad permanecen oscuros muchos aspectos patogénicos de la EMCD, habiéndose implicado diferentes trastornos que en mayor o menor medida van a condicionar la aparición de la lesión del miocardio; todos ellos tienen como punto de partida la hiperglucemia mantenida (fig. 1).

Alteraciones microvasculares

La microcirculación coronaria parece ejercer un papel relevante en el desarrollo de la EMCD, bien por las modificaciones morfológicas encontradas^{24,26,27} o bien por la existencia de alteraciones funcionales del endotelio, caracterizadas por una relajación defectuosa tras la exposición a sustancias va-

soactivas, como son la acetilcolina o la histamina³², y por disminución a este nivel de factores relajantes, como prostaciclinas³³ y óxido nítrico³⁴; desempeña un papel importante en este mecanismo el estrés oxidativo³⁵. La alteración de la microcirculación coronaria estructural o funcional, o ambas, daría lugar tanto a una situación de isquemia mantenida³⁶ como a una permeabilidad anormal del vaso, que permitiría la extravasación de albúmina con edema intersticial³⁷. Estas situaciones podrían modificar la composición de la matriz intersticial del miocardio e inducir el depósito de colágeno³⁸.

Alteración del metabolismo del calcio

Se han encontrado diversas alteraciones moleculares en el miocardio del diabético capaces de modificar el metabolismo del calcio a este nivel, cuya resultante es una alteración de los mecanismos de contracción y relajación ventricular. Así, se han identificado defectos en la captación de este ion en el retículo sarcoplásmico^{39,40}, reducción de los valores de la enzima fosfolipasa D sarcolémica⁴¹, defecto en la bomba sarcolémica de intercambio sodio-calcio⁴² y anomalías en la capacidad para el almacenamiento de calcio en el interior de la mitocondria⁴³. Todas estas alteraciones modifican el transporte del calcio entre el citosol y el retículo sarcoplásmico en la célula miocárdica con la consiguiente disfunción ventricular^{44,45}.

Alteración del metabolismo lipídico

La presencia de depósitos lipídicos en el interior de los miocardiocitos de los diabéticos con disfunción miocárdica sugiere la implicación del metabolismo graso en la patogenia de la EMCD^{23,46}. La deficiente utilización de glucosa por los miocardiocitos hace que la obtención de energía se realice a partir de la β-oxidación de los ácidos grasos con depósito de diglicéridos y triglicéridos en su interior, que a través de la proteíncinasa-C fosforilan las proteínas de los canales del calcio en el retículo sarcoplásmico^{47,48}, con la consiguiente alteración del metabolismo cárlico. Asimismo, se ha postulado que la presencia de los ácidos grasos podría tener un cierto efecto detergente, lo que induciría la muerte celular y secundariamente la disminución de la contractilidad miocárdica⁴⁹.

Neuropatía autonómica cardíaca

En condiciones fisiológicas, la estimulación del sistema simpático mejora tanto la contractilidad como la relajación miocárdica, por facilitar la captación del calcio en el retículo sarcoplásmico. Aunque en las fases iniciales de la diabetes se produce un incremento de la actividad simpática⁵⁰, en etapas posteriores existe una depresión en la respuesta del corazón a la acción de las catecolaminas debido a un empobrecimiento en el número de receptores betaadrenérgicos del miocardio, la neuropatía cardíaca⁵¹, que se relaciona con alteraciones del funcionamiento miocárdico^{52,53} y con valores anormalmente bajos de catecolaminas^{54,55}. Esta complicación podría también estar implicada en el desarrollo de la EMCD⁵⁶.

Sistema renina-angiotensina

La actividad del sistema renina-angiotensina se ha encontrado incrementada en la miocardiopatía de la DM, con un aumento de los valores receptores de angiotensina II en el miocardio⁵⁷. Su participación se realizaría a través de la aldosterona, que incrementaría la producción de matriz proteica con depósito de colágeno en el intersticio^{58,59}, y de la

angiotensina II, que puede inducir proliferación del músculo liso vascular y alterar la función endotelial^{60,61}.

Estrés oxidativo

El incremento de la producción de radicales libres, resultado de la autooxidación de la glucosa y de la glucación proteica⁶², está implicado en la mayoría de las complicaciones de la DM⁶³. El exceso de radicales libres generado puede aumentar la permeabilidad vascular al actuar sobre los receptores de los macrófagos, y liberar factor de necrosis tumoral e interleucina 1⁶⁴, alteraciones que son reversibles en fases tempranas de la diabetes, pero irreversibles en etapas más avanzadas⁶⁵. Rosen et al³⁵ han implicado al estrés oxidativo en el desarrollo de la fibrosis perivascular y en los cambios del funcionamiento del sistema nervioso autónomo del miocardio. Por otro lado, las mutaciones que se han encontrado en el ADN mitocondrial del miocardiocito de ratas diabéticas podrían ser debidas a un exceso de radicales libres, con aumento de sustancias antioxidantes (glutatión peroxidasa, peróxido dismutasa y catalasa), lo que se ha interpretado como un mecanismo adaptativo, pero que en fases posteriores de la enfermedad llegan a deplecarse con el consiguiente desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes⁶⁶.

Depósito de colágeno

El colágeno del intersticio miocárdico es responsable de mantener tanto la alineación de los miocitos como la distensibilidad del miocardio⁶⁷; un aumento de su contenido conduce a un engrosamiento de la pared miocárdica y a una dificultad en su distensibilidad con alteración del llenado ventricular⁶⁸. La acumulación de colágeno observada en el miocardio de los diabéticos^{2,20} parece ser consecuencia de la activación de la glicación no enzimática de las proteínas con formación de productos de Amadori que promueven el entrecruzamiento de las fibras de colágeno⁶⁹, habiéndose observado en estos pacientes elevación de los valores séricos de productos finales de la glucación proteica⁷⁰, de la resistencia relativa de las fibras de colágeno a ser aclaradas por acción de la colagenasa⁷¹, de alteraciones microvasculares³⁸, de la activación del sistema renina-angiotensina⁵⁹ y del estrés oxidativo⁶².

Genética

La existencia de una predisposición genética en la DM para el desarrollo de complicaciones microvasculares como la nefropatía⁷² y la retinopatía⁷³, así como el hecho de que sólo una tercera parte de los diabéticos desarrollen EMCD y que no exista una clara relación entre esta alteración miocárdica y el grado de control metabólico, hace suponer que puede existir una predisposición genética que bajo la influencia de otros factores desemboque en el desarrollo de la EMCD.

Fases evolutivas de la EMCD

En los primeros años, tras el diagnóstico de la DM, puede observarse en las tres cuartas partes de los diabéticos un aumento de la contractilidad ventricular, que no es indicativo de EMCD sino resultado de un incremento del estímulo simpático que se produce en esta fase⁷⁴. Gotzsche et al⁷⁵ realizaron un estudio ecocardiográfico a 35 niños diabéticos sin sintomatología cardiovascular ni complicaciones microvasculares, encontrando que existía un incremento de la fracción de eyección con respecto a los controles sanos,

TABLA 1

Fases evolutivas de la enfermedad del músculo cardíaco del diabético (EMCD)

Fase		Cambios cardíacos
I		Incremento de la contractilidad miocárdica
II		Función diastólica y sistólica normales
III	Subclínica	DDVI Función sistólica normal
IV	Clínica	Progresión de la DDVI Disfunción sistólica

Modificado de Raev⁴.

DDVI: disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

atribuido a un predominio del sistema nervioso simpático. Cinco años después, los mismos autores repitieron el estudio observando, en parte de los pacientes, signos de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI)⁷⁶.

Sería Raev¹⁹ quien, al realizar un estudio ecocardiográfico a 157 diabéticos jóvenes sin sintomatología ni antecedentes cardiovasculares, clarificó la historia natural de la EMCD. Este autor observó que en parte de los diabéticos de reciente diagnóstico se encontraba una DDVI en ausencia de otra alteración cardíaca; en los pacientes con un mayor tiempo de evolución se encontraban más casos de DDVI y en la mitad de ellos se observaba disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; en los pacientes en quienes se observaba esta disfunción sistólica siempre estaba presente la DDVI y, por último, los pacientes que exclusivamente presentaban DDVI eran más jóvenes, tenían menor tiempo de evolución de la enfermedad y menor número de complicaciones, que aquellos que, además, padecían disfunción sistólica. Estos resultados llevaron al autor a proponer cuatro estados evolutivos de la EMCD, que se reflejan en la tabla 1. La fase final o sintomática sería la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con desarrollo de un cuadro de insuficiencia cardíaca¹⁹, sin estar aclarada la posibilidad de que pueda desarrollarse la insuficiencia cardíaca exclusivamente con DDVI.

Manifestaciones clínicas

La EMCD presenta una fase subclínica prolongada, cuya única manifestación puede ser una menor tolerancia al esfuerzo físico⁷⁷⁻⁷⁹. La fase clínica de la enfermedad se manifiesta como una insuficiencia cardíaca que aparece de forma espontánea^{8,19}, precipitada por la sumación de HTA⁸⁰ o de un infarto de miocardio^{10,18}. Es muy probable que la fase subclínica de la EMCD sea muy larga, e incluso en un alto porcentaje de pacientes nunca se manifieste.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EMCD, tanto en su fase precoz o subclínica como en su fase sintomática, requiere descartar otros procesos causantes de estas alteraciones como son HTA, cardiopatía isquémica, valvulopatía, enfermedad tiroidea, alcoholismo y todas aquellas situaciones que modifican la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo^{19,81}. La mayor dificultad reside en descartar la enfermedad coronaria, para lo que se han empleado diversos métodos, como el electrocardiograma⁸², la coronariografía⁷, la gammagrafía isotópica⁸³, el registro Holter de 24 h⁸⁴ y la ergometría⁴. En el diagnóstico de la EMCD, en su fase asintomática, se utilizó inicialmente el cateterismo cardíaco, para emplearse en la actualidad exploraciones no invasivas como son la ventriculografía isotópica y la ecocardiografía.

Cateterismo cardíaco

Hamby et al⁵ utilizaron esta técnica en 17 diabéticos normotensos con insuficiencia cardíaca y una coronariografía normal, encontrando un aumento de la masa ventricular izquierda, de la presión telediastólica y una disminución del índice de eyeccción. Regan et al⁷ realizaron un estudio hemodinámico a cuatro diabéticos con insuficiencia cardíaca y sin signos anormales en la coronariografía, observando una disminución del ventrículo izquierdo tanto sistólica como diastólica. D'Elia et al⁸⁵ llevaron a cabo un estudio en 25 diabéticos sin síntomas de enfermedad cardíaca antes del trasplante renal, por insuficiencia renal crónica, realizando una arteriografía coronaria, e identificaron pacientes diabéticos con función cardíaca anormal no relacionada con enfermedad arterial coronaria. En pacientes asintomáticos parece inaceptable el empleo de esta técnica invasiva en el diagnóstico de la EMCD.

Técnicas no invasivas

La evaluación del corazón con técnicas ventriculográficas⁵⁴ y ecocardiográficas⁸⁶, ambas con una buena correlación⁸⁷, ha permitido en los últimos 25 años documentar la disfunción del ventrículo izquierdo en pacientes sin sintomatología cardíaca, poniendo de manifiesto la presencia de DDVI en aproximadamente el 30% de los diabéticos, sin síntomas cardiovasculares, con una amplia variación que va del 18⁸¹ al 69%⁸³, diferencia atribuida a la técnica empleada y a la falta de homogeneidad en los pacientes incluidos. Los inconvenientes de la ventriculografía, que precisa sustancias radiactivas, tiene un importante coste y una menor disponibilidad en los hospitales⁸⁸, ha hecho que sea la ecocardiografía el método diagnóstico de disfunción miocárdica más ampliamente utilizado en el diabético sin sintomatología cardiovascular, dada su mayor difusión, su alta rentabilidad y la ausencia de complicaciones⁸⁹.

Ventriculografía con radioisótopos

Con esta técnica se ha encontrado en los diabéticos mal controlados un aumento de la fracción de eyecisión del ventrículo izquierdo en reposo, que es consecuencia de un aumento de la actividad simpática⁸¹. Además, los estudios ventriculográficos han demostrado, al someter a los diabéticos al esfuerzo físico, la existencia de una baja reserva contráctil del miocardio que puede afectar a casi la mitad de los pacientes^{90,91}. En muchos de estos enfermos, aunque no en todos, se han realizado pruebas invasivas, como arteriografía coronaria y biopsia endomiocárdica, sin encontrar anomalías de las arterias coronarias, lo que permite excluir la cardiopatía isquémica como causa de la disfunción miocárdica⁹⁰. En la tabla 2 se recogen los diferentes estudios que han utilizado esta técnica en el diagnóstico de la EMCD.

Ecocardiografía

Como ya hemos comentado anteriormente, la ecocardiografía se ha convertido en el método de elección en el diagnóstico no invasivo de la EMCD en su fase subclínica⁹⁶. Las alteraciones encontradas en los diferentes estudios que han utilizado esta técnica se pueden dividir en tres apartados:

Alteración de parámetros morfológicos. La ecocardiografía en modo M ha evidenciado un aumento de la masa ventricular izquierda con un mayor grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del septo interventricular, tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2^{97,98}. Las observaciones realiza-

TABLA 2

Estudios ventriculográficos de disfunción cardíaca en diabéticos y factores asociados

Autores	Tipo de diabetes	Número de pacientes	Número de controles	Factores asociados
Mustonen et al ⁵²	1,2	74	48	Sin asociación
Kalin et al ⁵⁴	1	28	0	Complicaciones microvasculares
Kreiner et al ⁷⁹	1	24	19	Sin asociación
Arvan et al ⁹¹	1	246	79	Sin asociación
Rudd et al ⁹²	1	8	11	Sin asociación
Attali et al ^{93*}	1,2	49	32	Sin asociación
Scognamiglio et al ^{94*}	1	14	10	Sin asociación
Oh et al ^{95*}	1	17	18	Sin asociación
Bouchard et al ^{115*}	1,2	88	65	Sin asociación

*Estudios también ecocardiográficos.

das sobre los volúmenes ventriculares son discordantes, encontrándose dimensiones normales⁹⁹, aumentadas¹⁰⁰ y reducidas¹⁰¹.

Alteración de la función sistólica. El registro ecocardiográfico en la fase subclínica de la EMCD, realizado en reposo, revela una función sistólica normal, tanto en los diabéticos tipo 1 como tipo 2⁹³. Pero, en cambio, cuando la medición se realiza durante el ejercicio físico se pone de manifiesto una disminución del volumen sistólico en comparación con los controles sanos, manteniéndose el gasto cardíaco normal a expensas de un aumento en la frecuencia cardíaca¹⁰².

Los estudios ecocardiográficos en modo M han puesto de manifiesto una prolongación del período de preeyeción y un acortamiento del tiempo de eyeción ventricular, en ambos tipos de DM^{82,86,103,104}. Friedman et al¹⁰⁵ estudiaron 25 niños diabéticos, encontrando una disminución en la fracción de eyeción y un aumento del volumen telesistólico. Labadidi y Goldstein¹⁰⁶, en un estudio más amplio, en 107 diabéticos adolescentes, observaron una reducción del movimiento del septo interventricular en comparación con el grupo control.

Alteración de la función diastólica. Las primeras evaluaciones, con la ecocardiografía en modo M, de la función diastólica en diabéticos asintomáticos encontraron en el 75% de los pacientes una apertura anormal de la válvula mitral en relación con los cambios en las dimensiones de la pared del ventrículo izquierdo¹⁰⁷. Shapiro et al¹⁰⁸⁻¹¹⁰, en una serie de publicaciones en los primeros años de la década de los ochenta, confirmaron la existencia de alteraciones en el funcionamiento tanto sistólico como diastólico del ventrículo izquierdo en diabéticos asintomáticos, alteraciones que se correlacionaban con la duración de la diabetes y con la presencia y gravedad de complicaciones microvasculares. Sin embargo, en estas series la disfunción del ventrículo izquierdo no puede atribuirse exclusivamente a la DM, ya que se incluyeron diabéticos ancianos o con complicaciones cardiovasculares como HTA y enfermedad coronaria, que son causas de disfunción ventricular. En la tabla 3 se recogen los estudios en diabéticos sin sintomatología cardiológica, que han encontrado alteración de la función ventricular y su relación con otros factores.

El hallazgo de DDVI en un porcentaje elevado de diabéticos sin síntomas cardiovasculares ha hecho que se considere esta alteración como el marcador precoz de la existencia de EMCD¹⁹. Pero, la observación aún más precoz, cuando todavía no existen alteraciones funcionales, de un incremento de la ecodensidad miocárdica, que es cuantificable y que

TABLA 3

Estudios ecocardiográficos de disfunción cardíaca en diabéticos y factores asociados

Autores	Tipo de diabetes	Número de pacientes	Número de controles	Factores asociados
Raev ⁴	1	157	54	Complicaciones microvasculares
Uusitupa et al ⁸¹	1,2	75	48	Sin asociación
Seneviratne et al ⁸²	1	14	0	Complicaciones microvasculares
Paillole et al ⁸³	1	16	16	Sin asociación
Robillon et al ⁸⁴	1,2	52	25	Sin asociación
Attalli et al ^{93*}	1,2	49	32	Diabetes tipo 2
Scognamiglio et al ^{94*}				Sin asociación
Oh et al ^{95*}	1	17	18	No asociación
Schmidt et al ⁹⁸	1	111	91	Complicaciones microvasculares. HTA
Illán et al ⁹⁹	1	54	25	Duración de la diabetes
Danielson ¹⁰¹	1	10	10	Complicaciones microvasculares
Zoneraich et al ¹⁰³	1,2	89	93	Sin asociación
Rynkiewicz et al ¹⁰⁴	1	22	22	Sin asociación
Sanderson et al ¹⁰⁷	1	23	0	Complicaciones microvasculares
Shapiro et al ¹⁰⁹	1	185	50	Duración de la diabetes
Airaksinen et al ¹¹¹	1	36	13	Complicaciones microvasculares
Takenaka et al ¹¹²	2	60	19	Control metabólico. Control lipídico
Zarich et al ¹¹³	1	21	21	Complicaciones microvasculares
Cabrera et al ¹¹⁴	1	29	20	Sin asociación
Bouchard et al ^{115*}	1,2	88	65	Sin asociación
Riggs y Transue ¹¹⁶	1	20	16	Sin asociación
Hiramatsu et al ¹¹⁷	2	246	79	Control metabólico
Pérez et al ¹¹⁸	1	54	54	Complicaciones microvasculares
Ragoneese et al ¹¹⁹	1	82	20	Complicaciones microvasculares
Watschinger et al ¹²⁰	1	13	13	Complicaciones microvasculares
Tarumi et al ¹²¹	1,2	33	15	Sin asociación
Cechii et al ¹²²	1	35	15	Complicaciones microvasculares
Jermendy y Bachmann ¹²³	1	25	26	Sin asociación
Fraser et al ¹²⁴	1	60	40	Control metabólico
Di Bello et al ¹²⁵	1	26	17	Sin asociación
Nicolani et al ¹²⁶	1,2	41	84	Sin asociación
Guglielmi et al ¹²⁷	1	34	20	Complicaciones microvasculares
Licea et al ¹²⁸	1	21	21	Duración de la diabetes
Irace et al ¹²⁹	1	61	0	Complicaciones microvasculares
Inoue et al ¹³⁰	1,2	24	15	Complicaciones microvasculares
Astori et al ¹³¹	1,2	30	12	Edad, diabetes tipo 2. Control metabólico
Christiansen et al ¹³²	1	27	13	Sin asociación
Albanna et al ¹³³	1	21	19	Duración de la diabetes
Willenheimer et al ¹³⁴	1	34	0	Control metabólico. Dosis de insulina
Schannwel et al ¹³⁵	1	92	50	Complicaciones microvasculares
Sato et al ¹³⁶	1	245	0	No asociación
Fernández-Fúnez et al ¹³⁷	1	35	54	Complicaciones microvasculares
				Control metabólico. Control lipídico
				Complicaciones microvasculares

*Estudios también ventriculográficos. HTA: hipertensión arterial.

podría corresponder a un incremento en el depósito de colágeno, se puede convertir en el futuro en el auténtico marcador precoz de esta enfermedad^{118,125}.

Pronóstico

Shapiro et al¹³⁸, tras realizar un seguimiento en diabéticos sin otros factores de riesgo coronario, comprobaron que a los tres años un 31% de los pacientes con DDVI había desarrollado insuficiencia cardíaca, la cual se puede ver acelerada en su presentación si se suma HTA¹³⁹. Por otro lado, y como ya se ha comentado anteriormente, el infarto de miocardio en el paciente diabético conlleva con más frecuencia al desarrollo de insuficiencia cardíaca^{10,15,140}, que en parte se puede atribuir a la existencia subclínica de una EMCD¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

Tratamiento

Se conoce muy poco acerca de los aspectos terapéuticos de la EMCD, que en su fase sintomática deberán ser los habituales de la insuficiencia cardíaca, debiéndose utilizar con precaución los diuréticos, ya que pueden alterar la función pancreática y producir, en ocasiones, aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa¹⁴⁵.

La necesidad que se plantea en la actualidad es encontrar estrategias terapéuticas que, aplicadas en las fases precoces de la EMCD, puedan modificar su historia natural y, por tanto, la aparición de insuficiencia cardíaca, bien espontánea o tras sufrir un infarto agudo de miocardio. En diferentes estudios, en ratas diabéticas, se ha podido prevenir el desarrollo de lesiones miocárdicas con un estricto tratamiento con insulina¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ o con antidiabéticos orales¹⁴⁹. En el ser humano, los trabajos que han estudiado los efectos del control glucémico sobre la función miocárdica son contradictorios; así, mientras algunos autores encuentran que al mejorar el control glucémico también lo hace la función ventricular^{117,150,151}, otros no observan esta correlación^{91,152}.

Diversas sustancias han demostrado sus efectos favorables en la prevención de la EMCD en el animal de experimentación; éste es el caso de la L-arginina y la aminoguanidina (por su efecto de reducción del colágeno)^{153,154}, el beraprost sódico (un análogo de la prostaciclina)¹⁵⁵, el ácido teicoico (por su acción favorable sobre el metabolismo de los hidratos de carbono)¹⁵⁶, el etomoxir (un inhibidor de la carnitina palmitoil transferasa que incrementa la actividad de la enzima Na⁺-K⁺-ATPasa, mejorando la utilización de glucosa por el miocardio)¹⁵⁷, el aceite de oliva (al aumentar la actividad

de la enzima sodio-potasio-ATPasa)¹⁵⁸ y el probucol (un hipolipemiantre, al disminuir la acumulación lipídica del miocardio)¹⁵⁹.

Los bloqueadores beta potencialmente podrían ser eficaces, ya que administrados de forma precoz tras un infarto de miocardio se han relacionado con una reducción en la acumulación de ácidos grasos libres y con una mejoría de la utilización de la glucosa en el miocardio¹⁶⁰. Además, reducen la frecuencia cardíaca causada por la neuropatía autónoma, lo que facilita el llenado ventricular. Bristow et al¹⁶¹, en un estudio realizado en diabéticos con insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio, encuentran un efecto beneficioso del carvedilol.

Dada la implicación del metabolismo del calcio en la patogenia de la EMCD¹⁶², los antagonistas del calcio pueden tener un efecto beneficioso sobre esta enfermedad. Tanto la administración en ratas diabéticas de verapamilo⁴⁵ como de nifedipino¹⁶³ han sido eficaces en la prevención de la EMCD. Si a esto añadimos que han demostrado ser eficaces en la nefropatía diabética^{164,165}, los convierte en fármacos a tener muy en cuenta a la hora de iniciar ensayos en el ser humano. Gotzsche et al¹⁶³ estudiaron el efecto de la administración de nitroglicerina y nifedipino sobre la función diastólica en pacientes con DM tipo 1, obteniéndose mejoría del llenado rápido, lo que se atribuye a la reducción de la precarga.

Los inhibidores de la ECA se han empleado en la EMCD en ratas diabéticas con efectos favorables al observar cambios menos graves en aquellas que recibieron tratamiento con captopril¹⁶⁶. Rosen et al¹⁶⁷ encuentran en los animales que trataron con captopril un incremento de la perfusión de los capilares miocárdicos y una disminución de la fibrosis intersticial y perivasculares del miocardio.

Conclusiones

La EMCD es una enfermedad que afecta a un porcentaje elevado de diabéticos, cuya patogenia es multifactorial y con una fase subclínica que se caracteriza por DDVI y que puede ser detectada por técnicas no invasivas como la ecoangiografía. Su existencia puede justificar gran parte de la alta prevalencia de insuficiencia cardíaca que aparece en estos pacientes de forma espontánea o tras sufrir un infarto de miocardio. Aún no se conoce un tratamiento efectivo que administrado en la fase subclínica de la enfermedad pueda reducir la aparición de insuficiencia cardíaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stamler R, Stamler J. Asymptomatic hyperglycemia and coronary heart disease: a series of papers by the International Collaborative Group. *J Chronic Dis* 1979; 32: 683-691.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Cardiomyopathies. *Tech Rep Ser* 1984; 697.
- Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type I) diabetic patients—one more piece of the puzzle of diabetic cardiopathy. *Clin Cardiol* 1993; 16: 784-790.
- Hamby RL, Zoneraich S, Sherman S. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974; 229: 1749-1754.
- Kannel WP, McGree DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1974; 241: 2035-2038.
- Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmed MR et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 885-899.
- Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A, Kuller LH. Predictors of mortality from idiopathic dilated cardiomyopathy in 356,222 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 166-172.
- Coughlin SS, Pearle DL, Baughman KL, Wasserman A, Teft MC. Diabetes mellitus and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy study. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 67-74.
- Stone RH, Muller JH, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Rarker CB. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS study group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57.
- Smith JW, Markus FL, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 718-721.
- Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 206-306.
- Herlitz J, Malmberg K, Karlsson BW, Ryden L, Hjartmarson A. Mortality and morbidity during a five year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988; 224: 31-38.
- Malmberg K, Rydén L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H, on behalf of the DIGAMI study group. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 1337-1344.
- Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, Roberts R, Geltman EM, Sobel BE. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in diabetic patients. *Am Heart J* 1984; 108: 31-37.
- Iwasaki T, Takahashi N, Nakamura S, Sugiyama T, Tarumi N, Kimura Y et al. Residual left ventricular pump dysfunction after acute myocardial infarction in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 1522-1526.
- Bradley RF, Schonfeld A. Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics* 1962; 17: 322-326.
- Dortimer A, Shenoy P, Shiroff R. Diffuse coronary disease in diabetics: fact or fiction? *Circulation* 1978; 57: 133-136.
- Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 633-639.
- Pearce MB, Bullock RT, Kizziar JC. Myocardial small vessel disease in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1973; 48 (Supl 4): 6.
- Spiro MJ, Kumar BR, Crowley TJ. Myocardial glycoproteins in diabetes: type VI collagen is a major PAS-reactive extracellular matrix protein. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 397-410.
- Numoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Miguno S, Takeda R. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1985; 1: 43-47.
- Anguera I, Magriñá J, Setoain FJ, Esmatges E, Paré C, Vidal J et al. Bases anatómopatológicas de la disfunción ventricular latente en diabéticos insulinodependientes. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 43-50.
- Blumenthal HT, Alex M, Goldenberg S. Study of lesions of the intramural coronary artery branches in diabetes mellitus. *Arch Pathol* 1960; 70: 13-28.
- Ledet T. Diabetic cardiopathy: quantitative histological studies of the heart from young juvenile diabetics. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84: 421-428.
- Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; 302: 384-388.
- Silver MD, Huckell VS, Lorber M. Basement membranes of small cardiac vessels in patients with diabetes and myxoedema: preliminary observations. *Pathology* 1977; 9: 213-220.
- Fischer VW, Barner HB, La Rose LS. Quadriceps and myocardial capillary basal laminae: their comparison in diabetic patients. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 336-341.
- Shirey EK, Proudfit WL, Hawk WA. Primary myocardial disease: correlation with clinical findings, angiographic and biopsy diagnosis: follow-up of 139 patients. *Am Heart J* 1980; 62: 251-254.
- Sutherland CGG, Fisher BM, Frier BM, Dargie HJ, More LAR, Lindop GBM. Endomyocardial biopsy pathology in insulin-dependent diabetic patients with abnormal ventricular function. *Histopathology* 1989; 14: 593-602.
- Sunni S, Bishop SP, Kent SP, Greer JC. Diabetic cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 110: 375-381.
- Harris KH, MacLeod KM. Influence of the endothelium on contractile responses of arteries from diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 1988; 153: 55-64.
- Yikurkula O, Kaila J, Vinikka L. Prostaglandin and tromboxane in diabetes. *Br Med J* 1981; 283: 1148-1150.
- Corbett JA, Tilton RG, Chang K, Hasan KS, Ido Y, Wang JL. Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. *Diabetes* 1992; 41: 552-556.
- Rosen R, Ballhausen T, Bloch W, Addicks K. Endothelial relaxation in disturbed by oxidative stress in the diabetic rat heart. Influence of tocopherol as antioxidant. *Diabetologia* 1995; 38: 1157-1168.
- Goodfellow J. Microvascular heart disease in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40: S130-S133.
- Cho S, Fein FS, Factor SM, Van Hoeven KH. Microangiopathy and focal myocardial injury: their role in the development of diabetic cardiomyopathy. En: Nagano M, Dhalla, editores. *The diabetic heart*. Nueva York: Raven, 1991; 89-101.
- Plante GE, Chakir M, Ettaouil K, Lehoux S, Sirois P. Consequences of alteration in capillary permeability. *Can J Physiol* 1996; 74: 824-833.

39. Penparkkul S, Fein F, Sonnenblick EH, Scheuer J. Depressed cardiac sarcoplasmic reticular function from diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol* 1981; 13: 303-309.
40. Ganguly PK, Perce GN, Dhalla NS. Defective sarcoplasmic reticular function from diabetic rats. *Am J Physiol* 1983; 244: E528-E535.
41. Williams SA, Tappia PS, Yu Ch, Bibeau M, Panagia V. Impairment of the sarcolemmal phospholipase D-phosphatidate. Phosphohydrolase pathway in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 109-118.
42. Nakino N, Dhalla KS, Elimban V, Dhalla NS. Sarcolemal calcium transport in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Am J Physiol* 1987; 253: E202-E207.
43. Pierce GN, Dhalla NS. Mitochondrial abnormalities in diabetic cardiomyopathy. *Can Cardiol* 1985; 1: 48-54.
44. Dhalla NS, Pierce GN, Innes IR, Beamish RE. Pathogenesis of cardiac dysfunction in diabetes mellitus. *J Am Cardiol* 1985; 1: 263-284.
45. Afzal N, Ganguly RK, Dhalla KS, Pierce GN, Singal PK, Dhalla NS. Beneficial effects of verapamil in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 1988; 37: 936-942.
46. Regan TJ. Congestive heart failure in the diabetic. *Ann Rev Med* 1983; 34: 161-168.
47. Okumura K, Akiyama N, Hashimoto H, Ogawa K, Satake T. Alteration of 1,2-dyacylglycerol content in myocardium from diabetic rats. *Diabetes* 1988; 37: 1168-1172.
48. Rodrigues B, Can MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 53-57.
49. Fields LE, Daugherty A, Bergmann SR. Effect of fatty acid on performance and lipid content of hearts from diabetic rabbits. *Am J Physiol* 1986; 250: 1079-1085.
50. Ganguly PK, Bearman RE, Dhalla KS, Innes IR, Dhalla NS. Norepinephrine storage, distribution and release in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1987; 252: E734-E739.
51. Gotzsche O. The adrenergic β -receptor adenylate cyclase system in heart and lymphocytes from streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 1983; 32: 1110-1116.
52. Mustonen J, Mantysaari M, Kuikka J, Vanninen E, Vainio P, Lansimies E et al. Decreased myocardial ^{123}I -metaiodobenzylguanidine uptake is associated with disturbed left ventricular diastolic filling in diabetes. *Am Heart J* 1992; 123: 804-805.
53. Irace L, Iarussi D, Guadagno I, Tedesco MA, Perna B, Ratti G et al. Left ventricular performance and autonomic dysfunction in patients with long-term insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1996; 33: 269-273.
54. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vim AI. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 70: 1303-1309.
55. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J, Broadstone VL, Fell RD et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med* 1989; 87: 382-388.
56. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 1118: 1000-1012.
57. Sechi A, Griffin CA, Shambelan M. The cardiac renin-angiotensin system in STZ-induced diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1180-1184.
58. Dzau VJ, Pratt RE. Renin-angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. *Heart Cardiovasc Syst* 1986; 2: 1631-1662.
59. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 341-348.
60. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting 1996: Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 1996; 19: 1459-1461.
61. Rajagopalan S, Harrison DG. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors: a new trend? *Circulation* 1996; 94: 240-243.
62. Hunt JV, Smith CCT, Wolff SR. Autoxidant glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990; 39: 1420-1424.
63. Wohaib SA, Godin DV. Alterations in free radical tissues-defense mechanisms in streptozotocin-induced diabetes in rat. Effects of insulin treatment. *Diabetes* 1987; 36: 1014-1018.
64. Lyons TJ, Thorpe SR, Baynes JW. Glycation and autoxidation of proteins in aging and diabetes. En: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M, editores. *Hyperglycemia, diabetes and vascular disease*. Oxford: Oxford University Press, 1992; 197-217.
65. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
66. Takeda N. Mitochondrial DNA mutations in diabetic heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31 (Supl): 123-126.
67. Borg TK, Caulfield JB. The collagen matrix of the heart. *Fed Proc* 1981; 40: 2037-2041.
68. Robinson TF, Factor SM, Sonnenblick EH. The heart as a suction pump. *Sci Am* 1986; 254: 84-91.
69. Ayo SH, Radnik RA, Giaroni JA, Glass WF, Kreisberg JI. High glucose causes an increase in extracellular matrix proteins in cultured mesangial cells. *Am J Pathol* 1990; 136: 1339-1348.
70. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1186-1190.
71. Lubec G, Pollak A. Reduced susceptibility of nonenzymatically glycosylated glomerular basement membrane to proteases: is thickening of diabetic glomerular basement membranes due to reduced proteolytic degradation? *Renal Physiol* 1980; 3: 4-8.
72. Sequist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease: evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161-1165.
73. Alcolada JC. Genetics of diabetic complications. *Lancet* 1998; 351: 230-231.
74. Thuesen L, Christiansen JS, Falstie-Jensen N, Christeinsen CK, Hermansen K, Mogensen CE. Increased myocardial contractility in short-term type I diabetic patients: an echocardiographic study. *Diabetologia* 1985; 28: 822-826.
75. Gotzsche O, Sorensen K, McIntyre B, Henningsen P. Reduced left ventricular after-load and increased contractility in children with insulin-independent diabetes mellitus: an M-mode and Doppler-echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic and systolic function. *Pediatr Cardiol* 1991; 69-73.
76. Gotzsche O, Darwish A, Gotzsche L, Hansen LP, Sorensen KE. Incipient cardiomyopathy in young insulin-dependent diabetic patients: a seven-year prospective Doppler echocardiographic study. *Diabet Med* 1996; 13: 834-840.
77. Braum VC, Levitsky LL, Englander RM. Abnormal cardiac function after exercise in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1987; 10: 319-323.
78. Rynkiewicz A, Zdrojewski T, Koprowski A, Horoszak-Maziarz S, Rupa-Wojciechowska B. Effects of isometric exercise on left ventricular function assessed with polycardiography in patients with early type I diabetes [resumen]. *Kardiol Pol* 1989; 32: 446-452.
79. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, Leitha T, Edlmayer A, Korn A et al. Myocardial $m^{(123)\text{I}}$ -iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. *Diabetes* 1995; 44: 543-549.
80. Giles TD, Gary E, Sander MD. Myocardial disease in hypertensive-diabetic patients. *Am J Med* 1989; 87 (Supl 6A): 23-28.
81. Uusitupa M, Mustonen J, Laakso M, Vainio P, Lansimies E, Talwar S et al. Impairment of diastolic function in middle-aged type I (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia* 1988; 31: 783-791.
82. Seneviratne BIB. Diabetic cardiomyopathy: the preclinical phase. *Br Med J* 1977; 1: 1444-1446.
83. Paillote C, Dahan M, Paycha F, Solal AC, Passa R, Gourgon R. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by doppler echocardiography in young type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1010-1016.
84. Robillon JF, Sadoil JL, Jullien D, Morand P, Freychet P. Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration. *Diabetes Metab* 1994; 20: 473-480.
85. D'Elia JA, Weinrauch LA, Healy RW, Libertino JA, Bradley RF, Lelalan OS Jr. Myocardial dysfunction without coronary artery disease in diabetic renal failure. *Am J Cardiol* 1979; 43: 193-199.
86. Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM, Regan TJ. Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am Heart J* 1975; 89: 153-158.
87. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: analysis of Doppler echocardiography and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 518-526.
88. Ferreira IJ, Ferreira AI, Del Rio A. Evaluación de la función diastólica ¿isótopos o ultrasonidos? Perspectiva isotópica. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 101-105.
89. Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, Krolewski A, Nathan DM, Peterson MJ et al. Determinants of retinopathy progression in type I diabetes mellitus. *Am J Med* 1999; 107: 45-51.
90. Fisher BM, Guillen G, Lindop GBM, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type I (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for specific diabetic heart disease. *Diabetologia* 1986; 29: 706-712.
91. Arvan S, Singal K, Knapp R, Vagnucci A. Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest* 1988; 93: 1031-1034.
92. Ruddy TD, Shumak SL, Liu PP, Barnie A, Seawright SJ, McLaughlin PR et al. The relationship of cardiac diastolic dysfunction to concurrent hormonal and metabolic status in type I diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 113-118.
93. Attal JR, Sachs RN, Valensi P, Palsky D, Tellier P, Vulpillat M. Asymptomatic diabetic cardiomyopathy: a non invasive study. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 4: 183-190.
94. Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D, Crepaldi C, Marin M, Palisi M et al. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 404-412.
95. Oh B, Nicod PH, Smith J, Cali GH, Polikar R. Is there systolic or diastolic dysfunction in patients with type I diabetes mellitus? *Circulation* 1990; 82 (Supl 3): 750.
96. Takenaka K, Sakamoto T, Amano K, Oku J, Fujinami K, Murakami T et al. Left ventricular filling determined by Doppler echocardiography in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1140-1143.

97. Kimball TR, Daniels SR, Khouri PR, Magnotti RA, Turner AM, Dolan LM. Cardiovascular status in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1994; 90: 357-361.
98. Schmidt A, Grossmann G, Hauner H, Koenegwi T, Stauch M. Left ventricular function and wall thickness in long-term insulin dependent diabetes mellitus: an echocardiographic study. *J Intern Med* 1991; 229: 527-531.
99. Ilan F, Valdés M, Tebar J, García A, Pascual H, Soria F. Alteraciones anatómicas y funcionales cardíacas en un grupo de jóvenes diabéticos tipo I con microangiopatía. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 405-408.
100. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of distinct diabetic cardiomyopathy. *Framingham Heart Study*. *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-89.
101. Danielson R, Nordrehaug JE, Vik-Mo H. Left ventricular diastolic function in young long-term type I (insulin-dependent) diabetic men during exercise assessed by digitized echocardiography. *Eur Heart J* 1988; 9: 395-402.
102. Carlstrom S, Karlafors T. Haemodynamic studies on newly diagnosed diabetics before and after adequate insulin treatment. *Br Heart J* 1972; 32: 355-358.
103. Zoneraich S, Zoneraich O, Rhee JJ. Left ventricular performance in diabetics patients without clinical heart disease. Evaluation by systolic time intervals and echocardiography. *Chest* 1977; 72: 788-791.
104. Rynkiewicz A, Semetkowska-Jurkiewicz E, Wyrzykowski B. Systolic and diastolic time intervals in young diabetics. *Br Heart J* 1980; 44: 280-283.
105. Friedman NE, Levitsky LL, Edidin DV, Vitullo DA, Lacina SJ, Chiemongkoltip P. Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with type I diabetes mellitus. *Am J Med* 1982; 73: 846-850.
106. Lababidi Z, Goldstein DE. High prevalence of echocardiographic abnormalities in diabetic youths. *Diabetes Care* 1983; 6: 18-22.
107. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellene A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Br Med J* 1978; 1: 404-407.
108. Shapiro LM, Leatherdale BA, Coyne ME, Fletcher RF, MacKennon J. Prospective study of heart disease in untreated maturity onset diabetics. *Br Heart J* 1980; 44: 342-348.
109. Shapiro LM, Leatherdale BA, MacKennon J, Fletcher RF. Left ventricular function in diabetes mellitus II. Relation between clinical features and left ventricular function. *Br Heart J* 1981; 45: 129-132.
110. Shapiro LM. Echocardiographic features of impairment ventricular function in diabetes mellitus. *Br Heart J* 1982; 47: 439-444.
111. Airaksinen J, Ikaheimo M, Kaila J, Linnaluoto M, Takunnen J. Impairment left ventricular filling in young female diabetics. *Acta Med Scand* 1984; 216: 509-516.
112. Takenaka K, Sakamoto T, Amano K, Oku J, Fujnami K, Murakami T et al. Left ventricular filling determined by Doppler echocardiography in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1140-1143.
113. Zarich SW, Ar buckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 114-120.
114. Cabrera G, López JP, Enríquez de Salamanca F, Sánchez E. Seguimiento ecocardiográfico de pacientes con diabetes insulino-dependientes. *Av Esp Pediatr* 1988; 29: 271-273.
115. Bouchard A. Noninvasive assessment of cardiomyopathy in normotensive diabetic patients between 20 and 50 years old. *Am J Med* 1989; 87: 160-170.
116. Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990; 65: 899-902.
117. Hiramatsu K, Ohara N, Shigematsu S, Aizawa T, Ishihara F, Niwa A et al. Left ventricular filling abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glycemic control. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1185-1189.
118. Pérez JE, McGill JB, Santiago J, Schechtman KB, Waggoner AD, Miller JG et al. Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1154-1162.
119. Ragonese P, Ferrazza A, Paolini A, Reale F. Left ventricular diastolic filling in type I diabetes mellitus: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur J Med* 1992; 1: 69-74.
120. Watschner B, Brunner Ch, Wagner A, Schnack Ch, Prager R, Weissel M et al. Left ventricular diastolic impairment in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron* 1993; 63: 145-151.
121. Tarumi N, Iwasaka T, Takahashi N. Left ventricular diastolic filling properties in diabetic patients during isometric exercise. *Cardiology* 1993; 83: 316-323.
122. Cecchii E, Pomari F, Brusasco G, Angelino P, Blatto A, Gamba S et al. Disfunzione diastolica ventricolare sinistra preclinica nel diabete insulino-dipendente. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 839-844.
123. Jermynd GY, Bachmann B. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients. *Q J Med* 1994; 87: 519-520.
124. Fraser GE, Luke R, Thompson S, Smith H, Carter S, Sharpe N. Comparison of echocardiographic variables between type I diabetics and normal controls. *Am J Cardiol* 1995; 75: 141-145.
125. Di Bello V, Talarico I, Picano E, Di Muro C, Landini L, Paterni M et al. Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1408-1415.
126. Nicolani A, Longobardi G, Furgi G, Rossi M, Zoccolillo N, Ferrara N et al. Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 382-389.
127. Guglielmi MD, Pierdomenico SD, Salvatore L, Romano F, Tascione E, Pupillo M et al. Impaired left ventricular diastolic function and vasculature associated with microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 353-360.
128. Licea M, Batista ME, Prohias JA, Seuc A. Factores asociados a disfunción ventricular izquierda subclínica en diabéticos tipo I. *Av Diabetol* 1996; 12: 136-143.
129. Irace L, Iarussi D, Guadagno I, Tedesco MA, Perna B, Ratti G et al. Left ventricular performance and autonomic dysfunction in patients with long-term insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1996; 33: 269-273.
130. Inoue T, Fujito T, Asahi S, Hoshi K, Sakai Y, Morooka S. Impaired left ventricular diastolic filling occurs in diabetic patients without atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Med Sci* 1997; 313: 125-130.
131. Astorri E, Fiorina P, Contini GA, Albertini D, Magnati G, Astorri A et al. Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling insulin-dependent and non-insulin dependent diabetic patient. *Clin Cardiol* 1997; 20: 536-540.
132. Christiansen EH, Molgaard H, Christensen PD, Sorensen KB, Christensen CK, Mogensen CE. Increased left ventricular systolic function in insulin dependent diabetic patients with normal albumin excretion. *Eur Heart J* 1998; 19: 1735-1739.
133. Alabanna II, Eichelberger SM, Khouri PR, Witt SA, Standiford DA, Dolan LM et al. Diastolic dysfunction in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus as determined by automated border detection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 349-355.
134. Willenheimer RB, Erhardt LR, Nilsson H, Lilja B, Juul-Møller S, Sundkvist G. Parasympathetic neuropathy associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand Cardiovasc J* 1998; 32: 17-22.
135. Schannwell CM, Schoebel FC, Heggens S, Marx R, Perings C, Leschke M et al. Early decrease in diastolic function in young type I diabetic patients as an initial manifestation of diabetic cardiomyopathy [resumen]. *Z Kardiol* 1999; 85: 338-346.
136. Sato A, Tarnow L, Parving HH. Prevalence of left ventricular hypertrophy in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1999; 42: 76-80.
137. Fernández-Fúnez A, Cabrera R, Hernández A, Requejo E, Rueda A, Fernández-Zamora F et al. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo I. Factores asociados. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 603-610.
138. Shapiro LM. Diabetes-induced heart muscle disease and left ventricular dysfunction. *Pract Cardiol* 1985; 11: 79-91.
139. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, Asakura T, Saito F, Maehara K et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels* 1997; 12: 267-274.
140. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-1 experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1661-1669.
141. Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjartmarson A. Mortality and morbidity during a five year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988; 224: 31-38.
142. Fisher BM, Frier BM. Evidence for a specific heart disease of diabetes in humans. *Diabetic Med* 1990; 7: 478-489.
143. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-1685.
144. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 6: 65-73.
145. Frazier H, Yager H. The clinical use of diuretics. *N Engl J Med* 1973; 288: 246-249.
146. Fein FS, Strobeck JE, Malhotra A, Scheuer J. Reversibility of diabetic cardiomyopathy with insulin rats. *Circulation Res* 1981; 49: 1251-1261.
147. Tahilni AG, Vadlamudi RVSV, McNeil JH. Prevention and reversal of altered myocardial function in diabetic rats by insulin treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 516-523.
148. Litwin SE, Raya TE, Anderson PG, Daugherty S, Goldman S. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat. Changes in active and passive properties of the left ventricle. *J Clin Invest* 1990; 86: 481-488.
149. Mozaffari MS, Allo S, Schaffer SW. The effect of sulfonylurea therapy on defective calcium movement associated with diabetic cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67: 1431-1436.
150. Mathiesen ER, Hilsted J, Feld-Rasmussen B, Bonde-Peterson E, Christensen NJ, Parving HH. The effect of metabolic control on hemodynamics in short-term insulin dependent diabetic patients. *Diabetes* 1985; 31: 1301-1305.
151. Chlumsky J. The effect of compensation in diabetes on left ventricular diastolic filling [resumen]. *Vnitr Lek* 1994; 40: 93-95.

152. Vered Z, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 1984; 54: 633-637.
153. Khaidar A, Marx M, Lubec B, Lubec G. L-arginine reduces heart collagen accumulation in the diabetic db/db mouse. *Circulation* 1994; 90: 479-483.
154. Norton GR, Candy G, Woodiwiss AJ. Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Circulation* 1996; 93: 1905-1912.
155. Ueno Y, Koike H, Nishio S. Beneficial effects of beraprost sodium, a stable prostacyclin analogue, in diabetic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 603-607.
156. Strodtter D, Lehmann E, Lehmann U, Tritschler HJ, Bretzel RG, Federlin K. The influence of thiocitic acid on metabolism and function of the diabetic heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 29: 19-26.
157. Kato K, Chapman DC, Rupp H, Lukas A, Dhalla NS. Alterations of heart function and Na⁺-K⁺-ATPase activity by etomoxir in diabetic rats. *J Appl Physiol* 1999; 86: 812-818.
158. Gerbi A, Barbey O, Raccah D, Coste T, Jamme I, Nouvelot A. Alteration of Na,K-ATPase isoenzymes in diabetic cardiomyopathy effect of dietary supplementation with fish oil (n-3 fatty acids) in rats. *Diabetologia* 1997; 40: 496-505.
159. Tada H, Oida K, Kutsuna Y, Shimada Y, Nakai T, Miyabo S. Effects of probucol on impaired cardiac performance and lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 179-186.
160. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarsson A, Rydén L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetes with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large scale studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423-428.
161. Bristow M, Gilbert EM, Abraham WT. Effect of carvedilol on LV function and mortality in diabetic versus non-diabetic patients with ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 84 (Supl A1): 664-669.
162. Dhalia NS, Das PK, Sharma GP. Subcellular basis of cardiac contractile failure. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10: 363-385.
163. Gotzsche O, Sihim I, Lund S, Schmitz O. Abnormal changes in transmural flow after acute exposure to nitroglycerin and nifedipine in uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus: a Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1993; 126: 1417-1426.
164. Bakris GL, Bamhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912-919.
165. Slataper R, Vicknair N, Sadler R, Bakris GL. Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 973-980.
166. Chen GY, Chen HL. Effects of captopril on myocardial ultrastructure in diabetic rats [resumen]. *Cung Hua Hsueh Kuan Ping Tsa Chih* 1993; 21: 40-41.
167. Rosen R, Rump AF, Rosen P. The ACE-inhibitor captopril improves myocardial perfusion in spontaneously diabetic (BB) rats. *Diabetologia* 1995; 38: 509-517.