

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

11
2er

AUSENCIA DE LESIONES MICROANGIOPATICAS
CARACTERISTICAS EN EL CORAZON DEL PACIENTE
CON DIABETES MELLITUS NO
INSULINODEPENDIENTE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA
PRESENTA:
DR. JORGE GARCIA AGUILAR

DIRECTOR DEL CURSO: DR. IGNACIO CHAVEZ R.
SUBDIRECTOR DE ENSEMANZA: DR. FAUSE ATTIE
DIRECTOR DE TESIS: DR. ISRAEL LERMAN G.



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

MEXICO, D. F.

FALLA DE ORIGEN

Handwritten signature and scribbles

1991



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pág.
1.- RESUMEN .....	1
2.- INTRODUCCION .....	2
3.- MATERIAL Y METODOS .....	4
4.- RESULTADOS .....	9
5.- DISCUSION .....	13
6.- TABLAS .....	23
7.- BIBLIOGRAFIA .....	33

**AUSENCIA DE LESIONES MICROANGIOPATICAS CARACTERISTICAS EN EL  
CORAZON DEL PACIENTE CON DM/ID.**

**García-Aguilar Jorge**

**Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".**

**RESUMEN**

La existencia de cardiomiopatía se ha vinculado con la mayor morbimortalidad cardiovascular del paciente con diabétes mellitus (DM), y se ha propuesto que esta es secundaria a afección de la microvasculatura cardíaca. A fin de investigar la frecuencia de asociación de DM a cardiomiopatía idiopática dilatada, y observar si el diabético tiene una lesión microvascular cardíaca característica, decidimos realizar el presente estudio.

Primero se revisaron 1797 autopsias realizadas en un periodo de 13 años para localizar casos de cardiomiopatía idiopática dilatada. Como segundo paso 52 pacientes fallecidos por infarto agudo de miocárdio, fueron divididos en 4 grupos según tuvieran DM, hipertensión arterial (HTA), ambas o ninguna, se utilizó un grupo testigo (9 casos) sin historia de enfermedad cardiovascular o DM. Los corazones en forma al 10%, se estudiaron en forma ciega desde el punto de vista macro y microscópico. De 1797 casos, solo 38 (2.1%) correspondieron a cardiomiopatía idiopática dilatada, y en ninguno de estos se encontró asociación con DM. En la segunda parte del estudio no se observaron diferencias significativas en las distintas variables estudiadas, aunque sí algunas tendencias: la afección coronaria epicárdica fué más difusa en los casos con DM que los no DM (42% vs 20%) (NS), así mismo los casos de DM tuvieron mayor frecuencia de infartos antiguos (NS), mayor engrosamiento de la membrana basal capilar y fibrosis intersticial respecto a los no DM (NS). No se encontraron diferencias entre los grupos respecto a las lesiones vasculares intramiocárdicas, u otras variables. Nuestros resultados sugieren que la prevalencia de la cardiomiopatía no es mayor en los diabéticos que en la población general y, en el diabético no se asocia a lesiones específicas de la microvasculatura. La alteración cardíaca en la DM parece ser, por lo tanto, consecuencia de un metabolismo alterado

## AUSENCIA DE LESION MICROANGIOPATICA CARACTERISTICA EN EL CORAZON DE PACIENTES CON DIABID

### INTRODUCCION

En el diabético existe una lesión macro y microvascular que se extiende a varios organos; en el corazón generalmente se ha asociado con una aterosclerosis acelerada, daño hipertensivo y disfuncion autonómica (1-4). El estudio de Framingham (5) considera a la diabétes mellitus como un factor de riesgo cardiovascular independiente, y señala que la frecuencia de insuficiencia cardíaca en ausencia de aterosclerosis o cardiopatía reumática se incrementa en el paciente con diabétes mellitus dos y cinco veces para el hombre y la mujer respectivamente, y pudiera estar condicionada por una enfermedad cardiaca de pequeños vasos o metabólica, traducida en una cardiomiopatía

En un estudio clínico en pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía idiopática se observó que un 22% de pacientes eran diabéticos (6), porcentaje significativamente mayor al de la prevalencia de diabétes mellitus en la población general. La asociación de cardiomiopatía con diabetes se describió inicialmente por S.Rubler y cols en 1972 (7). Este fué un estudio de pacientes diabéticos, sin historia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria epicárdica o alcoholismo, cuyas autopsias mostraron alteraciones compatibles con una miocardiopatía, la cual se considero secundaria a lesion de la microvasculatura.

Posteriormente múltiples estudios tanto en humanos como en modelos animales, invasivos y no invasivos (8-29), han documentado alteraciones de la función ventricular izquierda, en relación a la presencia de hiperglucemia y/o diabétes mellitus , sosteniendo la existencia de una cardiomiopatía . Algunos de estos estudios (9,11-15,24-30) han demostrado reversibilidad de la disfunción miocárdica después de un control metabólico estricto, aunque otros no, principalmente en quienes tienen evidencia de microangiopatía generalizada en otros organos (retinopatía, nefropatía), con lo cual se ha sugerido de nuevo, un proceso miopático relacionado a enfermedad microvascular del diabético. Sin embargo otros autores han sido incapaces de demostrar lesiones características de la microvasculatura, sugiriendo que esta no sea la causante de la disfunción miocárdica observada en estos pacientes (31-33).

Por otro lado la frecuencia de complicaciones y la mortalidad en los diabéticos después de un infarto agudo al miocardio es mayor que en su contraparte no diabética, a pesar de haber sufrido infartos de igual tamaño, lo cual puede estar relacionado con un proceso ateroscleroso más avanzado, y una disfunción diastólica del ventriculo izquierdo asociada con una cardiomiopatía diabética u otro factor no identificado (34-36).

Los posibles mecanismos relacionados con el desarrollo de la cardiomiopatía diabética no son claros, se han sugerido hipótesis como: Anormalidades metabólicas en las celulas miocárdicas

producidas por una deficiencia funcional de insulina, acúmulo de proteoglicanos intersticiales alterados por la glucosilación de proteínas, alteraciones en la contractilidad miocárdica secundaria a neuropatía autonómica, y daño a la microvasculatura semejante a la observada en otros organos, como riñón o retina, denominado microangiopatía diabética. Esta última hipótesis resulta la más atractiva para la mayoría de los autores, sin embargo no es uniformemente aceptada y se han sugerido otras anomalías más bien metabólicas independientes del efecto vascular (6-7,31,32).

Dado que en nuestro medio no existen reportes de la frecuencia de asociación de la diabetes mellitus con cardiomiopatía idiopática, y en vista de la controversia de su posible etiología, decidimos realizar el presente estudio, en el cual nuestros objetivos fueron divididos en dos partes: 1º- Investigar la frecuencia de D.M. en pacientes fallecidos con Cardiomiopatía Idiopática Dilatada, y analizar sus características histopatológicas. 2º Describir los hallazgos histopatológicos en la macro y microvasculatura de pacientes fallecidos con cardiopatía isquémica por enfermedad coronaria aterosclerosa, para establecer si existen diferencias en relación a la presencia de D.M. y/o Hipertensión arterial sistémica.

#### **MATERIAL Y METODOS**

Como primer paso se reviso el archivo de autopsias del

departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en el periodo comprendido de 1977 a 1989 para seleccionar todos los casos de miocardiopatía dilatada idiopática e identificar aquellos en los que la Diabetes Mellitus (DM) se encontró asociada. Como segundo paso se seleccionaron casos de pacientes fallecidos con cardiopatía isquémica e infarto agudo del miocardio, los cuales fueron divididos en 4 grupos: 1.- Casos con DM sin historia de HTA 2.-DM e Hipertensión arterial sistémica (HTAS), 3.-Casos sin DM ni HTAS y 4.-Casos sin DM con HTAS asociada, todos los pacientes diabéticos fueron no insulino dependientes. Los 4 grupos fueron de edad y sexo similares, y se compararon con un control de pacientes fallecidos por causas accidentales en la vía pública, sin historia de enfermedad cardiovascular. Los casos control fueron obtenidos del Servicio Médico Forense de la Cd. de México.

Se excluyeron casos de pacientes sometidos a revascularización miocárdica, patología reumática, miocarditis, enfermedad pericárdica, de la colágena, vasculitis, enfermedades de almacenamiento, o aquellos con cardiopatías congénitas asociadas.

Se revisaron los expedientes clínicos para determinar diferentes variables como: duración de la DM y/o hipertensión arterial, presencia de complicaciones asociadas, tipo de tratamiento, historia de tabaquismo, alcoholismo e historia cardiovascular. Una vez hecha la selección se realizó una lista con identificación solo del número de autopsia y año de cada caso.

.Del archivo anatómico de las autopsias se obtuvieron los corazones fijados en formol al 10% para el estudio. El análisis de los corazones y registro de los resultados fué en forma ciega para los observadores

Los corazones se estudiaron desde el punto de vista macro y microscopico. El análisis macroscópico incluyó: peso del corazón, medición del espesor medio de la pared del ventrículo izquierdo, dilatación cardiaca, definida como relación de la medición del tracto de entrada con respecto al tracto de salida del ventrículo mayor de 2.5 cm , localización de las zonas de infarto, complicaciones asociadas al mismo (aneurisma ventricular, trombos, ruptura miocárdica, expansión del infarto). Los corazones fueron cortados en 5 rebanadas horizontales de aproximadamente 1.5 cm desde el apex a la base (Fig.# 1) para observar mejor las zonas de infarto. Las arterias coronarias epicárdicas fueron seccionadas en cortes transversales de 3mm de separación en todo su trayecto, con cuantificación de las lesiones ateroscleroticas, considerando éstas con obstrucción significativa cuando una lesión ocluía igual o más del 75% de la luz del vaso, se cuantificó también el número de vasos afectados con lesiones significativas.

Para el estudio microscopico se realizaron 2 cortes de la segunda rebanada (cercana a la base del corazón), uno en la pared libre y otro en el septum interventricular, no se incluyeron cortes de músculo papilar ni de la zona de infarto. Los cortes

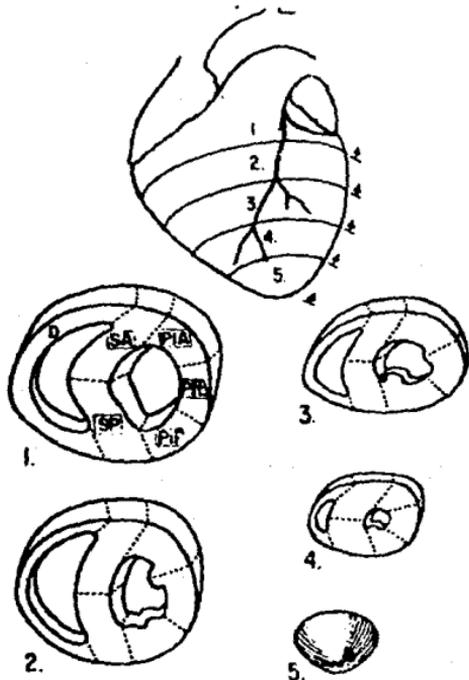
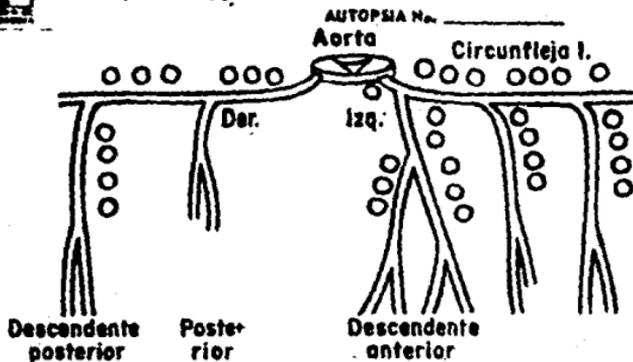


Figura 1.

fueron sometidos a tinciones de Hematoxilina y Eosina, Acido Periódico de Schiff, Tricromico de Masson, y tinción para fibras elasticas con técnica de fuscina aldehido. Se utilizó un microscopio Axiomat ZEISS-47-5620-9900 con micrómetro ocular.

Para el análisis de los vasos intramiocardicos se definió como vasos de pequeño calibre a los menores de 60 micras (arteriola precapilar y capilar), de mediano calibre a vasos de 61 a 150 micras (arteriolas), y de gran calibre a los vasos de 151 a 500 micras (arterias). Los vasos seccionados tangencialmente o en un sitio de ramificación fueron excluidos. La evaluación de las lesiones fué hecha en forma subjetiva y objetiva. En esta última se utilizo el micrometro ocular para determinar el diametro del vaso en cuestión. El engrosamiento de la intima se valoró en la tinción de fibras elásticas, y se graduó la lesión como: 0 + ausente, y presente o anormal cuando existió alguna de las siguientes alteraciones: 1+ engrosamiento circunferencial o focal leve, que involucra menos de un tercio de la circunferencia del vaso, 2+ engrosamiento de 2/3 de la circunferencia del vaso, y 3+ cuando el engrosamiento de la intima involucró toda la circunferencia del vaso y podía ocluir el 50% de la luz o más (fig. 2). En la tinción de PAS y fibras elásticas se analizó las anomalías en el contorno de la luz del vaso, como proliferación endotelial con formación de proyecciones papilares (fig.3), puentes que crucen la luz del vaso o bien que la obliteren. Se estudió la relación espesor de la pared del vaso /luz, considerada anormal cuando ésta es menor



Fig. 2 Arterias coronarias de gran calibre. A) Aspecto normal, se observa la elástica interna claramente. Fibras elásticas de Reyes Mota (X 800). B) Proliferación leve de la Intima (1+). PAS (X 800). C) Proliferación grave de la Intima (3+). H y E (X 320)

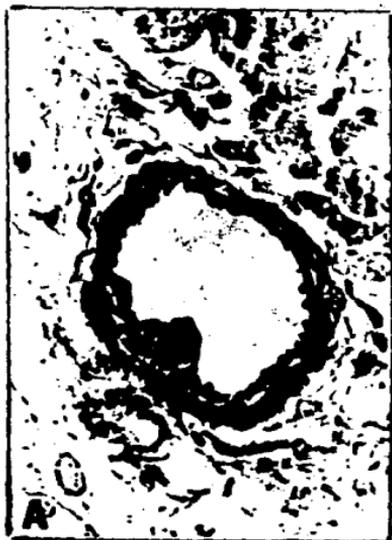
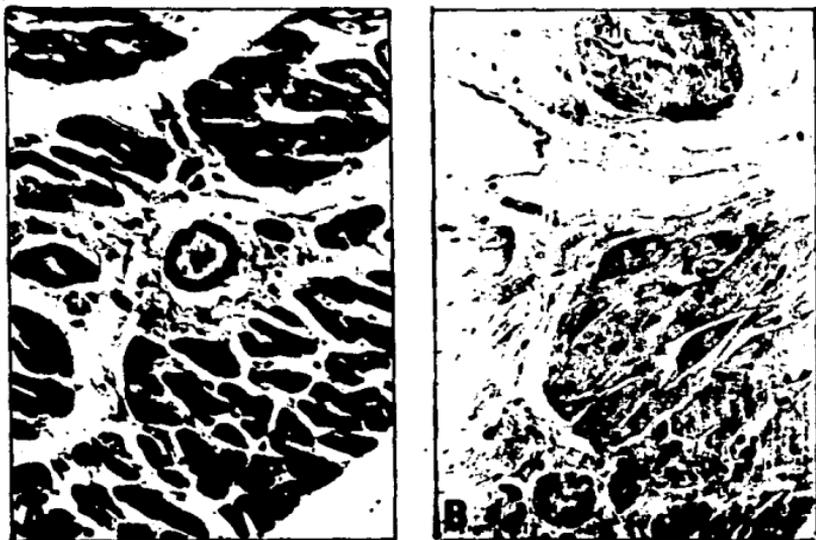


Fig. 3 Lesiones proliferativas de arterias intramiocárdicas de mediano calibre. A) Proliferación endotelial aislada. Fibras elásticas de Reyes. Nota (X 800). B) Proliferación endotelial múltiple. PAS (X 800). C) Proliferación oclusiva de la Intima. Masson (X 320).

de 1:2 (53), se observó la cantidad de capas de músculo liso en la pared vascular considerando anormal 1+ cuando existía un incremento de 2-3 capas, 2+ aumento de 3-4 capas, 3+ más de 4 capas (fig. 4). Los capilares fueron estudiados en la tinción de PAS, se valoró el grosor de la membrana basal al comparar con la de los miocitos adyacentes, y se consideró anormal cuando se observó en forma subjetiva un aumento en su grosor o de la captación de la tinción de PAS comparativa, y/o desdoblamiento de la membrana (fig. 5 ). La hipertrofia del miocito fué definida por el aspecto del núcleo y el grosor de la fibra. La presencia de fibrosis se observó en la tinción de Masson, clasificada en tipo perivascular, focal o en parches y sustitutiva, y se graduó de 0 a 3+ según fuera normal, leve, moderada o grave respectivamente. El edema intersticial se consideró en forma subjetiva por el grado de separación de las fibras miocárdicas o aumento del espacio intersticial. La infiltración se consideró como la presencia de cualquier material que no fuera componente habitual de la estructura del tejido miocárdico o bien de serlo, que se encontrara en mayor cantidad de lo normal. Se analizó la presencia de material PAS +en las capas vasculares y en el intersticio miocárdico. Cada laminilla fué reportada al azar y su identificación se realizó hasta el término del estudio.

El análisis estadístico se realizó con la prueba t de Student, Chi cuadrada y análisis de distribución binomial, con una p significativa menor de .05.



**Fig. 4 Arteriolas coronarias (mediano calibre). A) Aspecto normal. Masson (X 320). B) Aspecto anormal, con acentuada hipertrofia de la pared. H y E (X 320).**

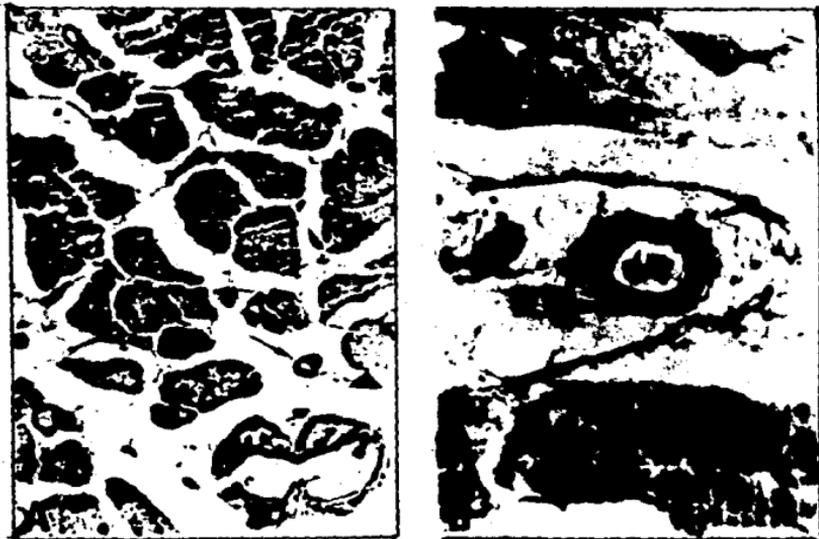


Fig. 5 Capilares miocárdicos. A) Engrosamiento de la pared capilar (flecha delgada) en comparación con la membrana basal de miocito (flecha gruesa). PAS (X 800). B) Mayor aumento de un capilar de pared engrosada. PAS (X 2000).

## RESULTADOS.

Como primera parte del estudio, en relación a la prevalencia de DM em pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática, en el período comprendido entre 1977 a 1989 se realizaron un total de 1797 autopsias, de las cuales 38 (2.1%) correspondieron a casos de miocardiopatía dilatada idiopática. En ninguno de los 38 casos se encontró DM asociada.

En la segunda parte del estudio. En los casos fallecidos de cardiopatía isquémica se incluyeron a 52 pacientes, y 9 para el grupo control. La distribución por edad y sexo fue similar para los cuatro grupos de pacientes con cardiopatía isquémica estudiados. La edad media en el grupo control de pacientes fallecidos por causa accidental en la vía pública fue menor, sin alcanzar significancia estadística, y se constituyo exclusivamente por varones. (Tabla I)

La edad media al diagnóstico de la DM fué de  $51 \pm 2$  años y la duración de la misma fue de  $11 \pm 2$  años (TABLA II), no se observaron diferencias significativas entre el grupo con y sin HTA. El tratamiento para la DM fue similar en ambos grupos. Respecto a la presencia de complicaciones, por tratarse de un estudio en sujetos fallecidos, es difícil precisarlas con certeza, sin embargo en base a los datos obtenidos de los expedientes, la prevalencia de nefropatía y la retinopatía proliferativa se observó en cerca del 19%, con una mayor frecuencia en el grupo de pacientes hipertensos, aunque sin

alcanzar significancia estadística

En el grupo de pacientes con HTA no se encontraron diferencias significativas con respecto a la duración de la misma, tipo de HTA y tratamiento. (Tabla III). En relación a los antecedentes de cardiopatía isquémica se refirió el antecedente de angor en 50-73% de los casos, sin presentarse diferencias significativas entre distintos grupos de pacientes. La mayoría refirió dolor en el curso del infarto, sin diferencias entre los pacientes con o sin diabétes mellitus. Una cuarta parte de los pacientes tenían antecedentes de infarto previo (Tabla IV). Al comparar hombres y mujeres no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parametros analizados.

#### ANALISIS MACROSCOPICO.

En relación al estudio macroscopico no se encontraron diferencias significativas en los diversos parametros analizados, sin embargo se apreciaron algunas tendencias. El peso del corazón fue mayor en el grupo de pacientes hipertensos independientemente de la presencia o no de DM, el grupo de DM no hipertensos fue el que tuvo el menor peso, el cual fué muy similar al de los control. El espesor medio del ventrículo izquierdo fue mayor en los DM hipertensos. La dilatación cardíaca se observó en mayor porcentaje en los no DM no HTA (40%), respecto a un 15 a 20% en el resto de los grupos sin observarse esta alteración en los sujetos control. En relación a la afección de 3 vasos con lesiones significativas (>75%) su prevalencia fue mayor en el

grupo de DM con y sin HTA que su contraparte no diabética (42% vs 20% respectivamente). (Tabla V). En 4 casos no se observaron lesiones coronarias ateromatosas: 1 en el grupo de DM en el cual no se observó una lesión macroscópica que explicara el infarto, en el grupo no DM no HTA también se observó un caso sin lesiones ateromatosas pero con un trombo oclusivo en el tercio proximal de la circunfleja. Y en el grupo hipertensos no DM hubo 2 casos sin lesiones coronarias de los cuales uno mostro hipoplasia de la coronaria derecha y otro no se encontró lesión macroscópica que explicara el infarto. En relación a la localización de los infartos, estos predominaron en la región anterior, y en cuanto a la presencia de infarto antiguo, el grupo de DM no HTA en comparación con su contraparte no DM no HTA mostro una frecuencia de 64% de infartos antiguos contra un 20% respectivamente, con un valor de  $p < 0.05$ , sin observar diferencia significativa entre los demás grupos. Las complicaciones asociadas a la zona de infarto mostraron mayor frecuencia de expansión del infarto en los DM noHTA, y la formación de aneurismas se observó mas frecuente en el grupo de pacientes hipertensos. (Tabla VI).

#### **ANALISIS MICROSCOPICO.**

Al analizar por separado los vasos grandes (151-500 micras), vasos medianos (61-150 micras) y pequeños (<60 micras), observamos que en los grandes vasos predomino la lesión de la intima en todos los grupos, con tendencia a ser mas frecuente en el grupo de pacientes no HTA independientemente de la presencia

de DM. (Tabla VII).

En relación a los vasos de mediano calibre, las lesiones de la íntima fueron mínimas y observadas solo en los hipertensos (tanto diabéticos como su contraparte no diabética), las anomalías observadas en estos vasos fueron dependientes predominantemente de lesiones de la capa media, con hipertrofia-hiperplasia de la misma, sin alcanzar significancia estadística. Las lesiones fueron similares tanto en hombres como en mujeres. (Tabla VIII). Se observaron lesiones proliferativas (proyecciones papilares) en 2 casos (14%) del grupo DM y en 3 casos (20%) en el grupo NO DM-NO HTAS, y en un caso (9%) del grupo control. En los vasos de pequeño calibre el engrosamiento capilar se observó con más frecuencia en el grupo de diabéticos, pero sin significancia estadística.

En la tabla IX se resume la frecuencia de afección en los vasos de distinto calibre para cada uno de los grupos. Como se puede apreciar los vasos grandes fueron los más comúnmente afectados y los vasos pequeños los menos. El grupo de pacientes no hipertensos resultó ser el de mayor afección tanto en vasos grandes como pequeños.

En las lesiones extravasculares se observó una mayor tendencia de presentación de la fibrosis intersticial entre los diabéticos tanto en el grupo de pacientes hipertensos como los no hipertensos, sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa. La presencia de hipertrofia, edema intersticial, e infiltración adiposa fue similar en los cuatro grupos de

pacientes fallecidos con cardiopatía isquémica. Desde el punto de vista de análisis cualitativo, estos fueron similares tanto en el grupo de pacientes diabéticos e hipertensos con respecto a su contraparte no DM no HTAS. (Tabla X).

#### DISCUSION

La Diabetes Mellitus es un síndrome, caracterizado principalmente por alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, y por la presencia de complicaciones macro y microvasculares. Actualmente se reconoce su participación como factor de riesgo cardiovascular independiente. Y es de hecho la enfermedad cardiovascular la causa principal de morbimortalidad en el paciente diabético. En este renglón se ha postulado una posible participación de una miocardiopatía diabética o bien un síndrome cardiomiopático . Y que se manifiesta por una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular temprana, y de menor sobrevida posterior a un infarto de miocardio.

En nuestro estudio decidimos primero analizar la prevalencia de la asociación de la DM a la miocardiopatía idiopática, nuestra sorpresa fue que ninguno de los casos registrados tuvo DM asociada, lo cual nos sugiere que contrario a lo descrito previamente la frecuencia de asociación de la DM a la miocardiopatía idiopática dilatada no es superior a lo esperado en la población general .Sin embargo debemos considerar que

nuestro estudio fue de casos de autopsia y el reporte previo fue de casos clínicos lo cual puede explicar en parte la diferencia de los datos.

Las teorías que intentan explicar la presencia de una cardiomiopatía en el paciente diabético son básicamente dos: 1.- Afección microangiopática, al igual que ocurre en otros órganos como el riñón y la retina, y 2.-Alteraciones metabólicas que conducen a disfunción tisular.

En relación a la microangiopatía, en múltiples estudios se ha observado anomalías de la microvasculatura (37-42) y se ha determinado que la estructura básica involucrada es el capilar, el cual presenta engrosamiento de la membrana basal. Se ha documentado mayor frecuencia de esclerosis arteriolar con engrosamiento hialino de la capa subintima, con disminución de la luz vascular y reemplazo en parte de la capa muscular, con depósito de material PAS positivo, así como lesiones proliferativas endoteliales, con esclerosis venular, bloqueo variable de la luz, y formación de microaneurismas. Estas anomalías se han asociado como responsables de alteraciones de la estructura miocárdica, con incremento en la colágena intersticial y perivascular con depósitos de material PAS positivo.

En 1972 se postuló por primera vez la posibilidad de la existencia de una cardiomiopatía diabética. En un estudio de 4

pacientes con DM y glomeruloesclerosis documentada histológicamente, sin historia de HTAS, alcoholismo, o enfermedad coronaria epicárdica aterosclerosa, se demostró en autopsias lesión de la microvasculatura, con hipertrofia miocárdica y fibrosis. Estos cambios son semejantes a los observados en casos de miocardiopatía, por lo que se consideró que los hallazgos de esta serie correspondían a ésta entidad y probablemente era secundaria a microvasculopatía diabética (7,40). En 1974 fue descrita una frecuencia de asociación de DM a miocardiopatía idiopática del 22% (16 de 73 pacientes), comparado con un cohorte de 300 cardiopatas sin miocardiopatía de los cuales solo 33 (11%) eran diabéticos. De los 16 pacientes diabéticos con cardiomiopatía a tres se les realizó autopsia, y se encontró alteraciones de la microvasculatura, hipertrofia miocárdica, y fibrosis intersticial, cambios que solo se observaron en 1 de 28 autopsias de pacientes con miocardiopatía idiopática sin DM. En otros reportes de biopsias endomiocárdicas en pacientes con DMNID se ha documentado fibrosis miocárdica focal, con grados variables de proliferación de la íntima de las arteriolas pequeñas, así como pérdida de elementos contractiles en estudios de microscopía electrónica en 7 casos estudiados, lo cual fue encontrado en solo 2 de 59 biopsias de pacientes no diabéticos (33,42). Todos estos estudios apoyarían la existencia de una cardiomiopatía diabética, y que esta fuese probablemente secundaria a daño en la microvasculatura.

Por otro lado, apoyando la teoría metabólica, otros autores

han sido incapaces de demostrar una lesión característica o predominante de la microvasculatura del diabético (24,31,32,43-46). Una alteración que ha sido consistente en prácticamente todos los estudios en relación al tema es la presencia de fibrosis perivascular, en parches o de recaplazo con depósito de material PAS positivo en el intersticio, y el engrosamiento capilar. Se ha postulado que el grado de fibrosis sea secundario a un depósito aumentado de glicoproteínas y colágena intersticial (31). En estudios de modelos animales con DM inducida con estreptozotocina o aloxán se ha observado una alteración en el manejo del calcio extracelular por anomalías en el retículo sarcoplásmico, así como depresión de la actividad de ATPasa actinomiósina, y se ha sugerido que estas anomalías sean las responsables de la disfunción ventricular, involucrando principalmente el mecanismo de relajación, y este efecto es independiente del efecto vascular (24,25,43-48). En un estudio ultraestructural del corazón de ratones con DM de tipo genética, se demostró daño progresivo en el miocito y en las arterias intramurales. Inicialmente las células de músculo cardíaco contenían grandes cantidades de gotas de lípidos, seguido por alteraciones mitocondriales, y posteriormente pérdida de miofibrillas y atrofia del miocito. Similares cambios ocurrieron en las células de músculo liso de arterias intramurales y arteriolas, pero no en las arterias epicárdicas, las láminas de las membranas basales se reduplicaron alrededor de los capilares intersticiales, y también se observaron cambios degenerativos en las terminaciones nerviosas perivasculares. Los autores concluyen

que estas alteraciones constituyen una enfermedad miocárdica primaria. Y sugieren que el incremento de lípidos resultó de un incremento en la movilización de los mismos, posiblemente relacionado con una actividad incrementada de la lipasa lipoproteica y de un defecto particular de la mitocondria para la movilización de los lípidos. El hecho de que las alteraciones en el miocito precedieran a los cambios vasculares sugiere que éstas lesiones tienen una base patogénica común más que una relación causa efecto (49). En perros con DM inducida con aloxán los cuales muestran datos de disfunción miocárdica, se han encontrado un incremento de triglicéridos en gotas de grasa dentro del miocardio, sugiriendo una mala utilización de los ácidos grasos libres.

Si bien la teoría más atractiva es la de la microangiopatía, la mayor parte de los estudios que apoyan este hecho son reportes de casos aislados, y existen pocos estudios controlados.

En la segunda parte de nuestro estudio se analizaron 4 grupos de pacientes fallecidos con cardiopatía isquémica, de igual edad y sexo, separados según fueran diabéticos o hipertensos o bien no tuvieran ninguna de estas afecciones, con el objeto de determinar si el diabético muestra una lesión microvascular característica, y si la hipertensión arterial contribuye a esta. Se incluyó un grupo control de pacientes fallecidos en forma accidental sin historia de enfermedad cardiovascular. El tiempo de evolución de la DM y/o de la HTAS fue similar entre los grupos, así como otras

variables clínicas, como tipo de tratamiento e índice de masa corporal. El análisis de los corazones fue hecho al azar y en forma ciega lo cual le da mayor validez a nuestros resultados. Se observó que no es posible afirmar desde el punto de vista microscópico que exista una lesión característica por la cual se pueda sugerir daño miocárdico secundario a la diabetes mellitus. Esto es debido a que no obtuvimos diferencias significativas entre las lesiones observadas en la microvasculatura o lesiones extravasculares, es importante precisar que si se observó una tendencia en las pacientes diabéticas a presentar mayor grado de fibrosis y engrosamiento capilar, sin embargo este hallazgo no es posible afirmar que sea estrictamente secundario a una microangiopatía por DM ya que también observamos que la presencia de infartos antiguos, y lesión de tres vasos epicárdicos fue más frecuente en este grupo de pacientes; esto muestra que el proceso ateroscleroso era más avanzado. En relación a las lesiones proliferativas o proyecciones papilares, nosotros concluimos que no son patognomónicas de una microangiopatía secundaria a DM ya que fueron igualmente observadas en los pacientes no DM y sin diferencias con respecto al sexo. Respecto al paciente femenino con DM por haber contado con un grupo muy reducido de casos no podemos afirmar si definitivamente tiene un mayor grado de afección microvascular como es sugerido particularmente en base a los estudios clínicos y epidemiológicos que muestran mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca, en ausencia de enfermedad aterosclerosa en la mujer con DM. En cuanto a la HTAS su presencia no se asoció a alteraciones

histopatológicas características de la microvasculatura, y si acaso tan solo se observó una tendencia a menor afección distal (lesión de pequeños vasos).

Estos resultados están de acuerdo con otros (30-33,44-46), que no han podido demostrar lesiones características en los pequeños vasos, y sugieren que si bien el diabético puede tener un síndrome cardiomiopático este no tiene una base patogénica de lesión estructural primaria, sino más bien son condicionados por un defecto metabólico.

En la explicación bioquímica de las complicaciones microangiopáticas en la DM, específicamente en relación a la membrana basal glomerular, se ha postulado que la hiperglucemia afecta la síntesis de membrana basal en 2 vías: 1.-La vía de los polioles donde el acúmulo de sorbitol y deficiencia de mioinositol pueden favorecer daño celular. 2.-Debido a la glucosilación de la hidroxilisina en la cadena peptídica, ya que la disponibilidad del sustrato puede ser un factor limitante en la velocidad de la síntesis de la membrana basal. El incremento de los niveles de glucosa, incrementaría la síntesis de disacáridos en la membrana basal. También la disminución del catabolismo de las glucoproteínas puede jugar un papel en la acumulación de membrana basal, dado que la glucosilación incrementada puede reducir la susceptibilidad de las glucoproteínas a la proteólisis. Los proteoglicanos glomerulares,

polimeros heteropolisacaridos ayudan a organizar la estructura cuaternaria de la colagena, entre otros efectos, y su reciente localización en la interfase de la membrana celular y la membrana basal sugieren que anomalías en estas moléculas pueden ser involucradas en la patogénesis de la nefropatía diabética. No hay demostración de estas alteraciones en la membrana basal del miocito cardíaco, pero considerando estas alteraciones como un fenómeno sistémico en el diabético, pudiera ayudar a explicar las anomalías observadas en la membrana basal y el aumento de la fibrosis intersticial en la DM. La glucosilación de proteínas es uno de los posibles mecanismos que contribuya a explicar las complicaciones microvasculares en el paciente con DM. Una fuga anormal de proteínas de la circulación y una constricción progresiva del area luminal tanto en grandes como en pequeños vasos, puede ser el resultado de un descontrol metabólico crónico. Los productos finales de la glucosilación avanzada forman enlaces covalentes con las proteínas de la matriz de las paredes vasculares, por lo que quedan irreversiblemente unidas, y los niveles de estos no regresan a lo normal cuando la hiperglicemia ha sido corregida. Estos productos de glucosilación son reconocidos por un receptor específico de los macrofagos, e inducen la síntesis y secreción de interleucina 1 y de factor de necrosis tumoral, los cuales en condiciones normales estimulan a las células mesenquimatosas cercanas para liberar colagenasas y otras proteasas, para la degradación de productos finales de glucosilación y proteoglicanos en otros tejidos, sin embargo en el diabético estas mismas moléculas, simultáneamente estimulan a

otras células a incrementar la síntesis proteica; la interleucina 1 causa proliferación de fibroblastos, de células de músculo liso, mesangiales, endoteliales, y síntesis de colágeno tipo IV, así como cambios en las células endoteliales que conducen a incremento de la permeabilidad vascular, lo cual trae una serie de cambios, uno de ellos es que las proteínas plasmáticas extravasadas tienen uniones cruzadas con las proteínas de la matriz vascular, incrementa la cantidad total de proteínas de la pared vascular, la cual se vuelve rígida y conduce a un círculo vicioso. Estas alteraciones, igual pudieran ocurrir en el intersticio del miocardio y favorecer la rigidez ventricular, aparte de una serie de respuestas vasculares anormales ante ciertos estímulos (50,51).

La hiperglicemia juega un papel etiopatogénico indiscutible en el desarrollo de las complicaciones tardías de la DM, sin embargo existen otros factores no glicémicos, genético y/o ambiental que probablemente contribuyen a determinar el curso de las complicaciones observadas. La naturaleza de estos factores no glicémicos permanecen como uno de los mayores retos en la Diabetología.

En conclusión, contrario a lo reportado en algunas series revisadas de la literatura, no encontramos una mayor frecuencia de asociación de DM a la cardiomiopatía idiopática dilatada, que puede cuestionar en forma indirecta la relevancia de la cardiomiopatía diabética en la práctica clínica. En pacientes

fallecidos con cardiopatía aterosclerosa se observó una tendencia a mayor frecuencia de presentación de lesión capilar y de fibrosis en el paciente con DM, sin embargo no se observó una lesión microvascular característica o diferencias significativas con respecto a los pacientes no DM. Tampoco la presencia de hipertensión arterial pareció condicionar diferencias en los hallazgos en la microvasculatura, y contrario a lo esperado la mujer con DM y HTAS no resultó particularmente afectada, aunque en este subgrupo el número de pacientes estudiados fue muy reducido. Nuestros resultados sugieren que las alteraciones que condicionan un síndrome cardiomiopático en el paciente diabético no parecen ser en forma primaria de orden estructural, sino en todo caso estarían en relación a las consecuencias de un metabolismo alterado, y particularmente pensamos en un proceso ateroscleroso de aparición más temprana y más avanzada.

Consideramos que los estudios a futuro deben intentar responder las interrogantes en relación a: la relevancia clínica de la cardiomiopatía diabética, su relación con la reactividad vascular, alteraciones de la función celular, alteraciones enzimáticas que pueden condicionar la disfunción ventricular. Se debe determinar parámetros específicos que permitan identificar al diabético de alto riesgo a manifestar el síndrome cardiomiopático, probablemente mediante estudios no invasivos en forma temprana. Su reconocimiento y detección oportuna obligaría probablemente a tratamientos más agresivos y reducción en la mortalidad del paciente con diabetes mellitus.

**TABLA I**

**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES**

GRUPOS	DM no HTA	DM+HTA	no DM no HTA	No DM+HTA	C
SEXO (M/F)	9/5	8/4	11/4	7/4	9/0
EDAD (MEDIA $\pm$ DS)	64.7 $\pm$ 10.6	60.2 $\pm$ 8.5	66.4 $\pm$ 11.3	61.2 $\pm$ 9.2	52 $\pm$ 6
TABAQUISMO (%)	57	33	53	36	33
ALCOHOLISMO (%)	36	8	33	18	55
SOBREPESO >30% (%)	7	33	7	45	0

VALOR DE p NO SIGNIFICATIVO EN TODAS LAS VARIABLES.

DM no HTA=Diabético Normotenso, DM+HTA=Diabético Hipertenso, no DM no HTA=No Diabético Normotenso, no DM+HTA=No Diabético Hipertenso, C-Control.

**TABLA II**

**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DIABETICOS**

	DM +HTA	DM NO HTA	GRUPO TOTAL DM
EDAD AL DX (MEDIA±DS)	48±3	53±3	51±3
DURACION DE LA DM MEDIA ± DS	13±3	9±2	11±2
TRATAMIENTO DM			
- DIETA (%)	36	0	15
- HIPOGLUCENIANTES (%)	56	100	81
- INSULINA (%)	8	0	4

VALOR DE p NO SIGNIFICATIVA EN TODAS LAS VARIABLES.

**TABLA III**

**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES HIPERTENSOS**

	DM	NO DM
DURACION DE LA HTA (MEDIA±EE)	10±2	11±1
TIPO DE HTA		
* - HTA LEVE (%)	33	18
** - HTA MODERADA (%)	66	54
*** - HTA GRAVE (%)	0	3
TRATAMIENTO DE HTA		
- DIURETICOS (%)	33	36
- BETABLOQUEADORES (%)	25	9
- ALFA METILDOPA (%)	33	27
- VASODILATADORES (%)	8	27

VALOR DE p NO SIGNIFICATIVO EN TODAS LAS VARIABLES.

\* TA Diastólica >90<105 mmHg, \*\* TA Diastólica 105-115 mmHg.

\*\*\* TA Diastólica > 115 mmHg.

**TABLA IV****DATOS RELACIONADOS A LA CARDIOPATIA ISQUEMICA**

GRUPOS	DM no HTA	DM+HTA	no DM no HTA	No DM+HTA
ANTECEDENTE DE ANGOR (%)	50	64	73	73
DOLOR EN EL INFARTO (%)	92	71	82	67
NUMERO DE INFARTO (%)				
1º	75	79	73	73
2º	25	14	27	27
3º	0	7	0	0

VALOR DE p NO SIGNIFICATIVO EN TODAS LAS VARIABLES.

**TABLA V**  
**CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS**

GRUPOS	DM no HTA	DM+HTA	no DM no HTA	No DM+HTA	C
PESO DEL CORAZON (gr) (MEDIA ± EE)	356±22	424±16	417±2	449±2	351±3
ESPEJOR MEDIO DEL VENTRICULO IZQUIERDO (mm) (MEDIA ± EE)	11±1	13±4	12±1	12±1	12±4
DILATACION CARDIACA (n/%)	2/14	2/16	6/40	3/27	0/0
No. DE VASOS CON OCCLUSION DE >75%					
0 (n/%)	1/7	0/0	1/6	2/18	0
1 (n/%)	2/14	3/25	3/20	2/18	0
2 (n/%)	5/35	3/25	7/46	3/27	0
3 (n/%)	6/42	6/50	3/20	3/27	0
TRONCO (n/%)	3/21	3/25	3/20	2/28	0

**TABLA VI**

**CARACTERISTICAS EN RELACION AL INFARTO**

GRUPOS	DM no HTA (%)	DM+HTA (%)	no DM no HTA (%)	No DM+HTA (%)
<b>LOCALIZACION.</b>				
ANTERIOR	57	50	45	55
POSTERIOR	14	17	33	36
AMBOS	20	33	13	0
<b>TIPO DE INFARTO.</b>				
AGUDO	21	17	40	45
ANTIGUO	64*	58	20*	45
AMBOS	14	25	27	0
<b>COMPLICACIONES RELACIONADAS A LA ZONA DE INFARTO</b>				
ANEURISMA	0	8	0	18
RUPTURA VENTRICULAR	14	0	20	9
TROMBO INTRACAVITARIO	0	17	20	9
EXPANSION	35	8	6	9

**TABLA VII**

**DISTRIBUCION DE LESIONES EN VASOS GRANDES (151-500 micras)**

GRUPOS	DM no HTA n=14	DM+HTA n=12	no DM no HTA n=15	No DM+HTA n=11	C n=9
	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)
INTIMA*	10/71	6/50	11/73	6/54	4/44
MEDIA**	7/50	2/16	4/26	2/18	1/11
ADVENTICIA***	0/0	3/25	0/0	2/18	0/0

\* ENGROSAMIENTO DE LA INTIMA.

\*\* HIPERTROFIA, HIPERPLASIA.

\*\*\* FIBROSIS PERIVASCULAR.

VALOR DE p NO SIGNIFICATIVO EN TODAS LAS VARIABLES.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**TABLA VIII**

**DISTRIBUCION DE LESIONES DE VASOS DE MEDIANO CALIBRE (60-150 micras)**

GRUPOS	DM no HTA n=14	DM+HTA n=12	no DM no HTA n=15	No DM+HTA n=11	C n=9
	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)
ENGROSAMIENTO DE LA INTIMA	0/0	2/16	0/0	1/9	0/0
RELACION DE ESPESOR/LUZ DEL VASO (<1:2)	.7/50	7/58	7/46	5/55	3/33
HIPERPLASIA/HIPERTROFIA DE LA MEDIA	7/50	5/41	6/40	5/45	2/22
LESIONES PROLIFERATIVAS	2/14	0/0	3/20	0/0	2/11

VALOR DE p NO SIGNIFICATIVO EN TODAS LAS VARIABLES.

**TABLA IX****ANÁLISIS DE LESIONES VASCULARES INTRAMIOCÁRDICAS**

GRUPOS	DM no HTA n=14	DM+HTA n=12	no DM no HTA n=15	No DM+HTA n=11	C n=9
	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)
VASOS GRANDES	10/71	6/50	11/73	6/54	4/44
VASOS MEDIANOS	7/50	7/58	7/46	6/54	3/33
VASOS PEQUEÑOS	5/35	5/41	4/26	0/0	1/11

VALOR DE p NO SIGNIFICATIVO EN TODAS LAS VARIABLES.

**TABLA X**

**ANALISIS DE ANORMALIDADES EXTRAVASCULARES**

GRUPOS	DM no HTA n=14	DM+HTA n=12	no DM no HTA n=15	No DM+HTA n=11	C n=9
	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)	(n/%)
FIBROSIS INTERSTICIAL	10/71	10/83	8/53	7/63	1/33
HIPERTROFIA	7/50	5/41	9/60	6/54	2/22
EDEMA	4/28	2/16	5/33	1/9	1/11
INFILTRACION ADIPOSA	0/0	1/8	0/0	1/9	1/11

VALOR DE p NO SIGNIFICATIVO EN TODAS LAS VARIABLES.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stephen M. Factor; Takashi Minase; Edmund H. Sonnenblick. Clinical and Morphological Features of Human Hypertensive-Diabetic Cardiomyopathy. American Heart Journal 99: 446-458, 1980.
2. Stephen M. Factor; Takashi Minase; Sangho Cho; Frederick Fein; Joseph M. Capasso; Edmund H. Sonnenblick. Coronary Microvascular Abnormalities in the Hypertensive-Diabetic Rat. American Journal of Pathology 116: 9-20, 1984.
3. Jannik Hilsted. Pathophysiology in Diabetic Autonomic Neuropathy: Cardiovascular, Hormonal, and Metabolic Studies. Diabetes 31: 730-737, 1982.
4. Max Ellenberg. Role of the Autonomic Nervous System. The Mount Sinai Journal of Medicine 49: 227-232, 1982.
5. William B. Kannel; Marthana Hjortland; William P. Castelli. Role of Diabetes in Congestive Heart Failure: The Framingham Study. American Journal of Cardiology 34: 29-34, 1974.
6. Robert I. Hamby; Samuel Zonerach; Lawrence Sherman. Diabetic Cardiomyopathy. JAMA 229: 1749-1754, 1974.
7. Shirley Rubler; Joel Dlugash; Yusuf Ziya Yuceoglu; Tarik Kumral; Arthur Whitley Branwood; Arthur Grishman. New Type of Cardiomyopathy Associated with Diabetic Glomerulosclerosis. The American Journal of Cardiology 30: 595-602, 1972.
8. Stuart W. Zarich; Brenda E. Arbuckle; Laura R. Cohen; Mark Roberts; Richard W. Nesto. Diastolic Abnormalities in Young Asymptomatic Diabetes Patients Assessed by pulsed Doppler Eechardiography. J. Am. Coll. Cardiol. 12: 114-120, 1988.
9. Leif Thuesen; Jens Sandahl Christiansen; Carl Erik Mogensen; Per Henningsen. Echocardiographic-determined left ventricular wall characteristics in insulin-dependent diabetic patients. Acta Med. Scand 224: 343-348, 1988.
10. R. Danielsen; J.E. Nordrehaug; H. Vik-Mo. Left ventricular diastolic function in young term type 1 (insulin-depent) diabetic men during exercise assessed by digitized echocardiography. European Heart Journal 9: 395-402, 1988.
11. G. Hausdorf; V. Rieger; P. Koepp. Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: incidence, time of onset, and relation to metabolic control. International Journal of Cardiology 19: 225-236, 1988.

12. L. M. Shapiro; A.P. Howat; M.M. Calter. Left Ventricular Function in Diabetes Mellitus: Methodology, and Prevalence and Spectrum of Abnormalities. Br. Heart Journal 45: 122-128, 1981.
13. P. Lerza; D. Caporicci; E. Vittoria; S. Manfrini; A. Silvestri; F. Fanesi; R. Pela; M. Piccioni; G. de Cecco; A. Mariani; M. Mariani; V. Mariotti. Myocardipatia E Diabete. Minerva Cardioangiologica 35: 699-704, 1987.
14. Leonard M. Shapiro. Echocardiographic features of impaired ventricular function in Diabetes Mellitus. Br. Heart Journal 47: 439-444, 1982.
15. L. M. Shapiro; B. A. Leatherdale; M. E. Coyne; R. F. Fletcher; J. Mackinnon. Prospective Study of Heart Disease in Untreated Maturity Onset Diabetics. Br. Heart Journal 44: 342-348, 1980.
16. J.E. Sanderson; D. J. Brown; A. Rivellese; E. Kohner. Diabetic Cardiomyopathy ? an echocardiographic study of young diabetics. British Medical Journal 1: 404-407, 1978.
17. Basil I.B. Seneviratne. Diabetic Cardiomyopathy: The preclinical phase. British Medical Journal 1: 1444-1446, 1977.
18. Joel K. Kahn; Benjamin Zola; Jack E. Juni; Aaron I. Vinik. Radionuclide Assessment of Left Ventricular Diastolic Filling in Diabetes Mellitus with and without Cardiac Autonomic Neuropathy. J. Am. Coll. Cardiol. 7: 1303-1309, 1986.
19. Larry Weinrauch; John A D'Elia; Robert W. Healy; Ray E. Gleason; A. Richard Christlieb; O. Stevens Leland. Asymptomatic Coronary Artery Disease Angiographic Assessment of Diabetics Evaluated for Renal Transplantation. Circulation 58: 1184-1190, 1978.
20. John A. Delia; Larry A. Weinrauch; Robert W. Healy; John A. Libertino; Robert F. Bradley; O. Stevens Leland. Myocardial Dysfunction Without Coronary Artery Disease in Diabetic Renal Failure. The American Journal of Cardiology 43: 193-199, 1979.
21. Alberto C. Frati; Rogelio Hurtado; C. Raúl Ariza; Rafael Barjau; Alicia Graef; Carlos Rivera; Hermenegildo de la Riva; Alejandro Murrieta. Alteraciones de la Función Ventricular en la Diabetes Mellitus. Relación con la Duración de la Diabetes y sus Complicaciones. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 55: 133-139, 1985.
22. Richard W. Nesto; Roland T. Phillips; Kevin G. Kett; Thomas Hill; Edward Perper; Elliot Young; O. Stevens Leland. Angina and Exertional Myocardial Ischemia in Diabetic and Nondiabetic Patients: Assessment by Exercise Thallium Scintigraphy. Annals of Internal Medicine 108: 170-175, 1988.

23. Tancredi Abenavoli; Shirley Rubler; Vincent J. Fisher; Howard I. Axelrod; Kenneth P. Zuckerman. Exercise Testing with Myocardial Scintigraphy in Anatomic Diabetic Males. Circulation 63: 54-64, 1981.
24. Thomas F. Schaible; Ashwani Malhotra; William A. Bauman; James Schever. Left Ventricular Function After Chronic Insulin Treatment in Diabetic and Normal Rats. J. Mol. Cell. Cardiol. 15: 445-458, 1983.
25. Frederick S. Fein; John E. Strobeck; Ashwani Malhotra; James Schever; Edmund H. Sonnenblick. Reversibility of Diabetic Cardiomyopathy with Insulin in Rats. Circulation Research 49: 1251-1261, 1981.
26. Frederick S. Fein. Diabetic Cardiomyopathy Diabetes Care 13: 1169-1179, 1990.
27. Israel Lerman Garber; Carlos Posadas Romero; Juan Carlos Sienra. Diabetes Mellitus y Aterosclerosis. En Prevención de la Aterosclerosis en México, Ed. Interistemas.: 81-98, 1989.
28. Stuart W. Zarich; Richard W. Nesto. Diabetic Cardiomyopathy. American Heart Journal 118, 1000-1012, 1989.
29. Samuel Zoneraich. Small-Vessel Disease, Coronary Artery Vasodilator Reserve, and Diabetic Cardiomyopathy. Chest 94: 5-7, 1988.
30. Timothy J. Regan; Chia P. Wu; Chien K. Yeh; Henry A. Oldewurtel; Bunyad Haider. Myocardial Composition and Function in Diabetes. The Effects of Chronic Insulin Use. Circulation Research 49: 1268-1277, 1981.
31. Timothy J. Regan; Michel M. Lyons; S. Sultan Ahmed; Gilbert E. Levinson; Henry A. Oldewurtel; Mehmood R. Ahmad; Bunyad Haider. Evidence for Cardiomyopathy in Familial Diabetes Mellitus. The Journal of Clinical Investigation 60: 885-899, 1977.
32. Senussi Sunni; Sanford P. Bishop; Sindy P. Kent; Jack C. Geer. Diabetic Cardiomyopathy. Arch Pathol Lab. Med 110: 375-381, 1986.
33. Osornio A.; Bialostozky D.; Gil M.; Guerrero J.; Salazar E.; Galante J. Cardiopatía Diabética y el Papel de la Biopsia Endomiocárdica. En Resúmenes del XV Congreso Nacional de Cardiología. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 57: 485, 1987.
34. Allan S. Jaffe; James J. Spaparo; Kenneth Schechtman; Robert Roberts; Edward M. Geltman; Burton E. Sobel. Increased Congestive Heart Failure After Myocardial Infarction of Modest Extent in Patients with Diabetes Mellitus. American Heart Journal 108: 31-37, 1984.

35. Peter H. Stone; James E. Muller; Tyler Hartwell; B. J. York; John D. Rutherford; Corette B. Parker; Zoltan G. Turi; Williams Strauss; James T. Willerson; Thomas Robertson; Eugene Braunwald; Allan S. Jaffe; and the Mills Study Group. The Effect of Diabetes Mellitus on Prognosis and Serial Left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction: Contribution of Both Coronary Disease and Diastolic Left Ventricular Dysfunction to the Adverse Prognosis. Journal of Am. Coll Cardiol. 14: 49-57, 1989.
36. Harold Dash; Robert A. Johnson; Robert E. Dinsmore; Charles K. Francis; J. Warren Harthone. Cardiomyopathic syndrome due to Coronary Artery Disease II: Increased Prevalence in Patients with Diabetes Mellitus: A matched Pair Analysis. British Heart Journal 39: 740-747, 1977.
37. Thomas N. James. Pathology of Small Coronary Arteries. The American Journal of Cardiology. 20: 679-691, 1967.
38. Jörn Ditzel. Morphologic and Hemodynamic changes in the Smaller Blood Vessels in Diabetes Mellitus. The New England Journal of Medicine 250: 541-546, 1954.
39. Herman T. Blumenthal; Morris Alex; Sidney Goldenberg. A Study of Lesions of the Intramural Coronary Artery Branches in Diabetes Mellitus. Archives of Pathology 70: 27-42, 1960.
40. Edvardas Varnauskas; Biörn Ivenark; Sven Paulin; Bengt Rydén. Obscure Cardiomyopathies with Coronary Artery Changes. The American Journal of Cardiology 19: 531-541, 1967.
41. Stephen M. Factor; Ellen M. Okun; Takashi Minase. Capillary Microaneurysms in the Human Diabetic Heart. The New England Journal of Medicine 302: 384-388, 1980.
42. M. B. Pearce; R. T. Bulloch; J. C. Kizziar. Myocardial Small Vessel Disease in Patients with Diabetes Mellitus. In Abstracts of the 46th Scientific Sessions. Circulation Supp. VII and VIII: IV-6, 1973.
43. Ashwani Malhotra; Somsong Penpargkul; Frederick S. Fein; Edmund H. Sonnenblick; James Schever. The Effect of Streptozotocin-induced Diabetes in Rats on Cardiac Contractile Proteins. Circulation Research 49: 1243-1250, 1981.
44. Timothy J. Regan; Philip O. Ettinger; Mohammad I. Khan; Mohan V. Jesrani; Michael M. Lyons; Henry A. Oldewurtel; Marilyn Weber. Altered Myocardial Function and Metabolism in Chronic Diabetes Mellitus without Ischemia in Dogs. Circulation Research 35: 222-237, 1974.
45. Frederick S. Fein; Laura B. Kornstein; John E. Strobeck; Joseph M. Capasso; Edmund H. Sonnenblick. Altered Myocardial Mechanics in Diabetic Rats. Circulation Research 47: 922-933, 1980.

46. Frederick S. Fein; Ronald S. Aronson; Charles Nordin; Betty Miller-Green; Edmund H. Sonnenblick. Altered Myocardial Response to Ouabain in Diabetic Rats: Mechanics and Electrophysiology. J. Mol Cell Cardiol. 15: 769-784, 1983.
47. Pallab K. Ganbuly; Kevin M. Rice; Vincenzo Panagia; Naranjan S. Dhalla. Sarcolemmal Phosphatidylethanolamine N-Methylation in Diabetic Cardiomyopathy. Circulation Research 55: 504-512, 1984.
48. Somsong Penpargkul; Frederick Fein; Edmund H. Sonnenblick; James Schever. Depressed Cardiac Sarcoplasmic Reticular Function from Diabetic Rats. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 13: 303-309, 1981.
49. Filiberto Giacomelli; Joseph Wiener Primary Myocardial Disease in the Diabetic Mouse. An Ultrastructural Study. Laboratory Investigation 40: 460-473, 1979.
50. M. Brownlee; A. Cerami. The Biochemistry of the Complications of Diabetes Mellitus. Ann Rev. Biochem 50: 385-432, 1981.
51. Michael Brownlee; Anthony Cerami; Helen Vlassara. Advanced Glycosylation End Products in Tissue and the Biochemical Basis of Diabetic Complications. The New England Journal of Medicine 318: 1315-1321, 1988.
52. Marvin D. Siperstein. Diabetic Microangiopathy, Genetics, Environment, and Treatment. The American Journal of Medicine 85: 119-130, 1988.
53. Arthur W. Ham.: Sistema Circulatorio. Arthur W. Ham. "Tratado de Histología"; 7ª Edición; Toronto, Canada; Editorial Interamericana; 534, 1975.