



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

11262

16  
201

MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

ANORMALIDADES DE LA FUNCION DIASTOLICA DEL VENTRICULO  
IZQUIERDO EVALUADAS MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER Y SU  
ASOCIACION CON EL DESCONTROL GLUCEMICO CRONICO EN PACIENTES  
ASINTOMATICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO II.

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS  
MEDICAS

QUE PRESENTA

JUAN JESUS SANCHEZ BARRIGA.

TUTORES:

DR. ELIAS BADUI DERGAL †  
DR. ALBERTO CARLO FRATI MUNARI

COASESORES:

DR. DAVID FLORES ANGUIANO  
DRA. RUTILA CASTAÑEDA LIMONES



MEXICO, D.F.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1998  
2454779



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis padres  
con mucho cariño y eterno agradecimiento**

**A Ruti y al Dr. David Flores por el apoyo que me brindaron para llevar al cabo  
esta tesis**

**A mis tutores:**

**Dr. Elias Baduí †**

**Por haber sido, un maestro ejemplar**

**Dr. Alberto Carlo Frati Munari**

**Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología**

**por su apoyo económico.**

**Tú ves solamente lo  
que tú quieres mirar**

**Tú reconoces solamente lo  
que tú conoces**

**Merril C. Sosman**

## INDICE

<b>INTRODUCCION</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	3
<b>MATERIAL Y METODO</b>	
• Diseño del estudio.....	6
• Población de estudio.....	6
• Lugar donde se llevo al cabo el estudio.....	6
• Tamaño de la muestra.....	6
• Criterios de selección.....	6
• Realización del estudio ecocardiográfico.....	7
<b>RESULTADOS</b> .....	8
<b>DISCUSION</b> .....	10
<b>CONCLUSIONES</b> .....	15
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	19

## INTRODUCCION

La diabetes mellitus es un término diagnóstico que se aplica a una serie de alteraciones bioquímicas que comparten anomalías en la homeostasia de la glucosa, secundaria a deficiencia de las células beta del páncreas, a resistencia periférica de la acción de la insulina, o ambas.

La diabetes mellitus constituye un problema importante de salud pública en nuestro medio. Es una de las diez primeras causas de mortalidad en nuestro país.

El proceso ateroscleroso en el paciente diabético es más común que en el no diabético, se manifiesta a edades más tempranas avanza más rápidamente y es de frecuencia similar en hombres y mujeres. Esto no puede explicarse exclusivamente en la asociación de otros factores de riesgo coronario, por lo que se atribuye un factor aterogénico intrínseco a la diabetes misma. Se ha postulado que tal hecho pudiera guardar relación con: hiperglucemia, hiperinsulinemia temprana, trastornos de la coagulación y metabolismo de los lípidos. El diabético es susceptible a una serie de complicaciones que ocasionan morbilidad y mortalidad prematura. Si bien algunos pacientes nunca la presentarán, otros las manifiestan temprano. Los síntomas se inician en promedio de 10 a 15 años después de que hay hiperglucemia franca. Los pacientes pueden sufrir varias complicaciones de manera simultánea o un solo problema.

Las complicaciones tardías en el diabético son: la cardiopatía, la enfermedad vascular periférica, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía entre otras. Se desconoce la causa de las complicaciones en el diabético, y puede ser multifactorial. Uno de los mecanismos propuestos es la glucosilación no enzimática de las proteínas, que altera tanto la función como la estructura de éstas. Un segundo mecanismo es la vía de los polioles, por lo cual la glucosa se reduce a sorbitol por la enzima reductasa de aldol. Un tercer mecanismo es la aterosclerosis.

Desde 1972 se sugirió la existencia de una cardiomiopatía secundaria a diabetes mellitus, por estudios de autopsia de pacientes diabéticos, que presentaron insuficiencia cardiaca en ausencia de enfermedad aterosclerosa, válvular, congénita, hipertensiva o por alcohol.

La utilidad de la ecocardiografía Doppler para definir la función diastólica del ventrículo izquierdo depende del tipo de cardiopatía en estudio y el estado hemodinámico del paciente. Casi todas las desviaciones del perfil del flujo mitral pueden explicarse por la relajación anormal del ventrículo izquierdo, rigidez anómala de la cámara, nivel de presión de la aurícula izquierda y cambios en precarga, poscarga y frecuencia cardiaca.

La función diastólica anormal con función sistólica normal, en general están asociadas a una mayor morbilidad por que los pacientes pueden evolucionar a insuficiencia cardiaca, con baja mortalidad. En el paciente diabético se ha observado que existe disfunción diastólica en etapas muy tempranas de la enfermedad; esto nos traduce daño miocárdico. La evaluación de la función diastólica mediante ecocardiografía Doppler ofrece un método no invasivo mediante el cual se puede dar seguimiento a estos enfermos antes de que presenten deterioro cardiaco o la aparición de síntomas.

En los pacientes diabéticos se ha demostrado afección cardiaca en relación con los no diabéticos. Se han hecho estudios transversales donde se evalúa la función diastólica del ventrículo izquierdo en estos enfermos, buscando una asociación entre las alteraciones de la función diastólica y otras complicaciones, como retinopatía y nefropatía. Se han realizado pocos estudios buscando una asociación entre los trastornos de la función diastólica y la hiperglucemia en el paciente diabético asintomático sin cardiopatía conocida o hipertensión, por lo que surge el interés de identificar la fuerza de asociación entre la hiperglucemia y la disfunción diastólica en estos enfermos, objetivo principal de este estudio.

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo II constituye un problema importante de salud pública en nuestro país. La encuesta nacional de enfermedades crónicas en 1993, mostró una prevalencia nacional aproximada para la población de 20 a 69 años de edad de 6.7%, y ocupó el quinto lugar de morbilidad entre las enfermedades crónicas más frecuentes. De 1950 a 1985 la proporción de muertes atribuibles a diabetes mellitus aumentó de 0.3% a 5.1%. Durante el último quinquenio la mortalidad se incrementó aun más, ya que para 1991 la diabetes mellitus fue responsable del 6.6% del total de muertes en el país<sup>1</sup>. Las complicaciones a nivel cardiovascular son las que producen mayor mortalidad en el paciente diabético en comparación con el no diabético<sup>2</sup>. Hay evidencias de que los pacientes con diabetes mellitus presentan alteraciones preclínicas de disfunción cardíaca<sup>3</sup>, demostradas por la utilización de índices complejos de función ventricular. Estas alteraciones son asintomáticas, pero pueden progresar a insuficiencia cardíaca congestiva (disnea de esfuerzo, hipertensión venocapilar y estertores crepitantes)<sup>4</sup>. En el estudio de Framingham se evaluó el papel que juega la diabetes en el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, y se encontró que los individuos con edad entre 45 y 74 años y de sexo femenino, tenían más probabilidades de desarrollarla y el hecho de ser diabéticos incrementó el riesgo 4 veces. Se excluyeron del estudio los enfermos que padecían cardiopatía reumática o coronaria. El riesgo excesivo de presentar insuficiencia cardíaca, se atribuyó a la enfermedad de pequeños vasos y a los trastornos metabólicos<sup>5</sup>. En pacientes diabéticos que fallecieron por insuficiencia cardíaca congestiva, sin cardiopatía previa se ha podido corroborar daño estructural miocárdico mediante estudios anatomopatológicos<sup>6</sup>. En el enfermo con diabetes mellitus hay evidencias de disfunción ventricular temprana en ausencia de cardiopatía isquémica, valvular o hipertensiva<sup>7-10</sup>. Zarich evaluó con ecocardiografía Doppler a un grupo de pacientes diabéticos tipo I y encontró que el 29% presentó alteraciones significativas de la función diastólica ventricular<sup>11</sup>. Tarumi estudió la función diastólica con ecocardiografía Doppler en pacientes diabéticos tipo II durante el ejercicio isométrico y observó alteraciones de la función diastólica del ventrículo izquierdo.<sup>12</sup> Estudios epidemiológicos revelan que el 25% de los individuos diabéticos, no desarrollan complicaciones independientemente del control glucémico. Algunos autores sugieren un componente genético en el desarrollo de éstas (retinopatía y nefropatía)<sup>13</sup>. Aún no se ha esclarecido la fisiopatología de las alteraciones de la función ventricular en

los enfermos con diabetes mellitus. Estudios experimentales revelan que la hiperglucemia está directamente relacionada con el desarrollo de las alteraciones de la función ventricular en los pacientes diabéticos. Experimentos realizados en animales a los cuales se les produjo diabetes con aloxano se observó que después de 11 meses con hiperglicemia presentaron disminución de la distensibilidad ventricular en relación con los animales que se utilizaron como controles, estas anomalías se atribuyeron a la acumulación de una glicoproteína en el intersticio miocárdico <sup>14</sup>. Resultados parecidos se observaron en perros que adquirieron espontáneamente diabetes <sup>15</sup>. Se ha estudiado poco de la relación causal que guarda la hiperglucemia crónica con los trastornos de la función ventricular en el paciente diabético tipo II, sin el antecedente de enfermedad coronaria, hipertensiva o valvular.

La evaluación de la función diastólica ha cobrado creciente interés en los últimos años por las implicaciones fisiopatológicas, pronósticas y terapéuticas a que ha dado lugar. Aunque en un principio estaba reservada sólo al grupo de pacientes que eran referidos para cateterismo cardíaco <sup>16,17</sup>, con el advenimiento de las técnicas no invasivas como la ecocardiografía <sup>18,19</sup>, y medicina nuclear <sup>20,21</sup>, se amplió enormemente el grupo de sujetos en estudio. De esta manera se ha podido establecer que uno de los signos más precoces de enfermedad miocárdica, independientemente de la causa, es la alteración de la función diastólica <sup>22,25</sup>.

La función diastólica es compleja en ella intervienen varios factores, donde la relajación, rigidez y la distensibilidad juegan el papel más importante <sup>26,27</sup>. En el ciclo cardíaco, la diástole clínica comprende el tiempo entre el cierre de las válvulas sigmoideas y el cierre de las válvulas auriculoventriculares. Las fases de la diástole son: fase de relajación isovolumétrica que abarca del cierre aórtico a la apertura mitral y fase de llenado por la contracción auricular <sup>28,29</sup>. Las fases ecocardiográficas de la diástole son la onda E (fase de llenado ventricular rápido o temprano), un período de velocidad cercana a cero, que equivale a la diástasis y por último la onda A (fase de llenado lento o tardío). Las ondas A y E y la relación de ambas (E/A), son los parámetros de la función diastólica que con mayor frecuencia se alteran cuando se miden con Doppler pulsado <sup>30</sup>.

La ecocardiografía con Doppler pulsado ha demostrado ser un método útil, reproducible y eficaz para medir la función diastólica del ventrículo izquierdo, que correlaciona cuando se le compara con métodos no invasivos como los radionúclidos ( $r=0.83$ )<sup>31</sup>, y métodos invasivos como la cineangiografía ( $r=0.87$ )<sup>32</sup>. El Doppler ha incrementado su utilidad para medir la función diastólica en una variedad de condiciones como la arteriopatía coronaria<sup>33,34</sup>, las valvulopatías<sup>35,36</sup>, las cardiomiopatías hipertróficas<sup>37,38</sup>, dilatadas<sup>39</sup> y la hipertensión arterial<sup>40</sup>.

## MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio transversal comparativo en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México. Los pacientes fueron evaluados en su clínica de medicina familiar, todos tenían el diagnóstico de diabetes mellitus tipo II, los que reunían los criterios de inclusión eran enviados al Hospital de Especialidades del Centro Médico "la Raza" (HECMR) donde en ayuno se les tomaron muestras de sangre para la determinación de glucosa sérica, hemoglobina glicada, colesterol y triglicéridos; se les pesó y midió, se les determinó su presión arterial y después se les realizó el estudio ecocardiográfico.

Se incluyeron 68 pacientes con diabetes mellitus tipo II, (41 del sexo masculino y 27 del sexo femenino). Cuarenta pacientes con disfunción diastólica (grupo A) y 28 pacientes sin disfunción diastólica (grupo B). La edad promedio del grupo A fue de  $54 \pm 8$  años y del grupo B fue de  $52 \pm 7$  años. El tiempo de evolución de la diabetes en el grupo A fue de 5.3 años y en el grupo B de 4.5 años.

El grupo A fueron pacientes con diabetes mellitus tipo II asintomáticos, con anomalías de la función diastólica ventricular evaluadas por ecocardiografía con Doppler pulsado. El grupo B fueron pacientes con diabetes mellitus tipo II asintomáticos, sin anomalías de la función diastólica ventricular.

Se *incluyeron* pacientes con diabetes mellitus tipo II, con edad entre los 40 y 70 años, cualquier sexo, con evolución de la diabetes mellitus igual o menor a 10 años, con frecuencia cardíaca entre 60 y 100 latidos por minuto, electrocardiograma normal con P-R de 0.12 - 0.21; sin alteraciones del segmento ST, ni trastornos del ritmo ni de la conducción. Por ecocardiografía con dimensiones sistólica y diastólica normales, sin trastornos de la movilidad segmentaria, hipertrofia ventricular, regurgitación o estenosis valvular detectada por ecocardiografía con Doppler color. *No se incluyeron* pacientes con enfermedades cardíacas que alteran la función diastólica como la hipertensión arterial enfermedad valvular, angina de pecho o infarto del miocardio previo.

*Realización del estudio ecocardiográfico:* El estudio fue realizado por un ecocardiografista del servicio de electrodiagnostico del HECMR. Con el transductor de 2.5 mhz, con Doppler pulsado y el paciente en decúbito lateral izquierdo, en un eje apical de 4 cámaras se colocó el volumen muestra, a nivel de las valvas de la válvula mitral para medir las velocidades de flujo. Las velocidades de llenado del ventrículo izquierdo fueron calculadas mediante la ecuación Doppler que es la siguiente:  $V(FE - FR)K/2FE \cos \theta$ . Donde  $V$  es la velocidad de los hematíes en un instante determinado, en cm/s;  $FE$  es la frecuencia de emisión del transductor de ultrasonidos (habitualmente entre 2 y 5 mhz),  $FR$  es la frecuencia de recepción del sonido en hertzios;  $K$  es la velocidad del ultrasonido en la sangre ( $1.5 \times 10$  cm/s),  $\cos \theta$ , es el coseno del ángulo formado por el haz de sonido y la dirección del flujo.

*Análisis estadístico.* Para el análisis bivariado se calculó la razón de momios, como un estimador de la fuerza de asociación entre la variable dependiente (disfunción diastólica) y la variable independiente (hiperglucemia), bajo la hipótesis de que la hiperglucemia se asocia a las alteraciones de la función diastólica del ventrículo izquierdo. Para comparar las variables continuas entre los dos grupos se utilizó la U de Mann-whitney y  $X^2$  por que las variables presentaron una distribución no normal. Dada la diferencia de algunas variables en los dos grupos y su relación con la diabetes se realizó análisis de regresión logística. Se obtuvo la razón de momios ajustada por las variables confusoras incluidas. De esta manera se puede evaluar el efecto de la hiperglucemia, independientemente de otras variables confusoras, se obtuvieron asimismo intervalos de confianza al 95% (IC<sub>95%</sub>). El análisis estadístico se realizó en los paquetes SPSS, Epi-Info y STATA, en las versiones para computadora personal.

## RESULTADOS

Del grupo A se evaluaron 24 hombres y 16 mujeres con promedio de edad de  $54 \pm 8$  años. En el grupo B se estudiaron 17 hombres y 11 mujeres con edad de  $52 \pm 7$  años en el cuadro 1 se observan mas características de ambos grupos.

Se determinó significancia estadística de las diferencias entre grupos mediante U de Mann-Whitney y  $X^2$ , los resultados se aprecian en el cuadro 2.

En 23 pacientes del grupo A se obtuvieron valores anormales de colesterol sérico, el promedio de colesterol sérico en este grupo fue de  $224 \pm 61$  mg/dl. En 21 de los pacientes del grupo control, presentaron cifras anormales de colesterol, obteniendo en este grupo un promedio de  $186 \pm 27$  mg/dl, siendo la diferencia estadística significativa entre ambos grupos  $p=0.001$

En 39 pacientes del grupo A hubo cifras por arriba del valor normal de triglicéridos, mientras que 22 del grupo B presentaron cifras anormales, con un promedio de  $195 \pm 54$  mg/dl, obteniendo una diferencia estadística significativa  $p=0.000005$ .

En 19 del grupo A el índice de masa corporal, se encontró elevado, obteniendo un promedio de  $25.5 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup>, mientras que en 5 del grupo B se encontró alterado, obteniendo un promedio de  $21.8 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>, encontrando una diferencia estadísticamente significativa  $p=.001$ .

Se determino la fuerza de asociación entre la hiperglucemia y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo mediante el análisis bivariado y se obtuvo una RM de 12, es decir que el grupo A presento 12 veces más riesgo de tener disfunción diastólica en relación al grupo B; con un IC de 95% (IC<sub>95%</sub>), de 3.3 a 45.9 con un valor de  $p=0.000006$ . La asociación entre hemoglobina glicada  $\geq 12\%$  y presentar disfunción diastólica fue de 12.1 veces mayor en el grupo A en relación al grupo B, con un IC <sub>95%</sub> de 3.2-45 con un valor de  $p=0.000009$ ; con estos resultados la pregunta de investigación que fue planteada, quedó contestada. Sin embargo, hubo

diferencias significativas de colesterol, triglicéridos e índice de masa corporal en ambos grupos, por lo que se determinó también la fuerza de asociación. Con relación a la hipercolesterolemia, se obtuvo una RM de 3.3 con un IC<sub>95%</sub> de 1-11 con un valor de  $p=0.01$ .

La asociación entre hipertrigliceridemia y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo fue de una RM de 10.6 , con IC<sub>95%</sub> de 1.1-250, con un valor de  $p=0.01$ . La relación índice de masa corporal  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  y disfunción diastólica, fue una RM de 4.1, con un IC <sub>95%</sub> de 1.1-15, con un valor de  $P=0.01$

Dada la distribución desigual en ambos grupos de la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e índice de masa corporal, se consideraron como variables confusoras, por lo que se controlaron en el análisis multivariado de regresión logística obteniendo para la hemoglobina glicada  $> 12\%$  una RM de 7.3 con un IC <sub>95%</sub> de 1.4-36, para la hiperglucemia se obtuvo una RM de 6. con un IC <sub>95%</sub> de 1.4-2.4, para el índice de masa corporal  $> 27 \text{ kg/m}^2$  se obtuvo una RM de 5.7 con IC <sub>95%</sub> de 1.1-26. Los resultados del análisis de regresión logística para la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia no fueron significativos (cuadro 3).

## DISCUSION

En el paciente con diabetes mellitus la relación entre el control glucémico y la producción de complicaciones es poco clara <sup>53</sup>. Hay estudios que refieren que la causa directa de las complicaciones en el diabético es la hiperglucemia <sup>54</sup>. Existen datos que apoyan la asociación de hiperglucemia y complicaciones en el enfermo con diabetes. Se ha estudiado la relación que guarda la hiperglucemia y la retinopatía, y se ha concluido lo siguiente: 1. Hay una correlación entre el grado de hiperglucemia y gravedad, frecuencia y progresión de la retinopatía en estudios retrospectivos. 2. El trasplante de islotes en ratas diabéticas previene la retinopatía. 3. El control intensivo de la glucemia previene la retinopatía en perros. 4. En el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), se observó que el tratamiento intensivo de los diabéticos con retinopatía produjo mejoría de ésta <sup>55,56</sup>

Existen trabajos <sup>57-61</sup> que revisan la asociación de la hiperglucemia con la nefropatía diabética y concluyen lo siguiente. 1. Riñones normales transplantados a pacientes diabéticos presentan glomerulopatía. 2. El trasplante de páncreas a humanos y animales con diabetes previene la nefropatía. 3. El control intensivo de la hiperglucemia disminuyó la alta filtración glomerular y la proteinuria. 4. El tratamiento con insulina a perros diabéticos insulino dependientes detuvo el avance de la lesión renal. 5. Cuando se transplanta el riñón de individuos con diabetes mellitus insulino dependiente a sujetos no diabéticos, el engrosamiento de la membrana basal glomerular revirtió.

Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos que tratan de explicar las complicaciones cardiovasculares y de otros órganos en el paciente diabético; como la glucosilación no enzimática de proteínas, la vía de los polioles y la aterosclerosis <sup>53</sup>. El más estudiado es la glucosilación no enzimática de proteínas. Se ha observado un incremento en el riesgo de complicaciones cuanto mayor sea el valor de HbA<sub>1c</sub> <sup>50</sup>. Se sabe que un aumento en la concentración de la glucosa en sangre, característica bioquímico-clínica de la diabetes mellitus, trae consigo la modificación

química de las proteínas tanto estructurales como circulantes, cambios que provocan inicialmente alteraciones funcionales y posteriormente estructurales que son evidentes en los tejidos.

La toxicidad de la glucosa en la microcirculación también se ha revisado <sup>62</sup>. Estudios experimentales <sup>63</sup> refieren que una dieta alta en galactosa en perros produce hiperhexosemia y en tres años desarrollan retinopatía, con lesiones histológicas idénticas a las que desarrollan perros a los que se les produjo diabetes con aloxano y pacientes con diabetes. Resultados parecidos se observaron en ratas a las que se alimentó con una dieta con un contenido de 50% de galactosa y se encontró crecimiento mesangial, alteración que se observó en diabéticos con nefropatía <sup>64</sup>. En el diabético con hiperglucemia crónica la formación de polioles, ha contribuido en la patogénesis de las complicaciones <sup>65</sup>. La formación de sorbitol produce depleción de NADPH que hace que disminuya la producción de glutatión el cual juega un papel importante como antioxidante celular <sup>66</sup>. En otros trabajos se ha referido que una pérdida de la relación  $NADH/NAD^+$ , en tejidos expuestos a elevadas concentraciones de glucosa causa los mismos daños que la hipoxia y esto se debe al incremento de la oxidación del sorbitol sobre la fructuosa <sup>67</sup>.

Los factores que influyen sobre la función diastólica en salud y enfermedad son múltiples y complejos. Sin embargo, parece ser que en situaciones diferentes, predominan ciertos factores <sup>69</sup>. En individuos sanos con poscarga y precarga sin alteraciones, sin isquemia o hipertrofia, la edad y la frecuencia cardíaca son los factores predominantes que afectan la función diastólica y originan los patrones de llenado diastólico normales <sup>41</sup>. En padecimientos que generan reducción de la adaptabilidad como la diabetes <sup>10,11</sup>, isquemia <sup>34</sup>, fibrosis miocárdica y miopatía <sup>37</sup>, la adaptabilidad alterada del ventrículo izquierdo predominará, y dictará los patrones de llenado.

Se a observado que pacientes con función sistólica conservada y función diastólica anormal del ventrículo izquierdo, el 30 al 40% de estos individuos pueden presentar insuficiencia cardíaca congestiva <sup>68-69</sup>. Hay individuos que presentan mínimos síntomas, pero otros presentan sintomatología acentuada, como disnea de pequeños esfuerzos y ortopnea. En estos individuos el ventrículo izquierdo no está dilatado y la contractilidad es normal, pero la función diastólica se

encuentra deteriorada y la rigidez ventricular incrementada. Por lo tanto el ventrículo se llena de forma inadecuada <sup>70-72</sup>, condicionando reducción de los volúmenes diastólicos o elevación de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. La reducción del llenado ventricular produce decremento del volumen latido aumentando las presiones de llenado, condicionando síntomas de bajo gasto cardiaco. La función diastólica se puede ver alterada por varios factores como la isquemia, la hipertrofia miocárdica, la rigidez ventricular, la frecuencia cardiaca y las alteraciones de la precarga y postcarga <sup>43</sup>.

En el paciente con insuficiencia cardiaca es importante identificar cual es el componente de la función ventricular (sístole o diástole) que se encuentra alterado, por que de ello va a depender el tratamiento. Algunas drogas son benéficas en pacientes con insuficiencia cardiaca con deterioro de la función sistólica, pero pueden ser dañinas en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva con función diastólica alterada <sup>43</sup>. El tratamiento ideal para los enfermos con insuficiencia cardiaca causada primariamente por disfunción diastólica no se encuentra bien establecido.

Existen trabajos donde se estudia la función diastólica en distintas enfermedades cardiacas pero aun se conoce poco de la historia natural de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. En el Veterans Administration Cooperative Study <sup>68</sup>. Se estudiaron pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, un grupo de pacientes tenia predominantemente disfunción diastólica con fracción de eyección normal y el otro grupo tenia disfunción sistólica manifestada por baja fracción de expulsión. El tiempo promedio de seguimiento fue de 2.3 años. Se observo que los pacientes con disfunción diastólica tenían mejor pronóstico, aunque ambos grupos presentaban poca tolerancia al ejercicio, la mortalidad anual fue de 8% para los pacientes con disfunción diastólica, mientras que los pacientes con disfunción sistólica tenían una mortalidad del 19%. En otro trabajo se dio seguimiento durante 5.8 años a 53 pacientes con disfunción diastólica y se observo una mortalidad anual de 1.3%. Durante el periodo de seguimiento 20 pacientes (6.9%) presentaron insuficiencia cardiaca congestiva y 11 pacientes (3.8%) fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento médico <sup>4</sup>.

En este trabajo se observó una asociación importante entre el descontrol glucémico y la disfunción diastólica RM de 12. Se demostró con estos resultados que la hiperglucemia está asociada a las alteraciones de la función diastólica en este tipo de enfermos. Otros investigadores han estudiado esta asociación. Hiramatsu <sup>44</sup> estudió a pacientes diabéticos tipo II, con y sin retinopatía con disfunción diastólica y encontró que después de el control glucémico disminuyeron de forma importante las alteraciones de la función diastólica en ambos grupos de enfermos.

Los pacientes del grupo A presentaron cifras alteradas de triglicéridos y colesterol, en relación con los controles, esto se explica por que los casos se encontraban con descontrol glucémico crónico. En el análisis bivariado hubo una fuerte asociación entre la hipertrigliceridemia (RM de 10.6) e hipercolesterolemia (RM de 3.3) y la disfunción diastólica. El mecanismo de producción de la hipertrigliceridemia, se debe al aumento en la producción hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad y a la disminución en su depuración, como también de los quilomicrones <sup>2</sup>. Por otra parte las alteraciones estructurales de las lipoproteínas de muy baja densidad y de otras lipoproteínas, producidas, por la glucosilación no enzimática, pueden favorecer la aterosclerosis, al alterar la interacción entre plaquetas y macrófagos <sup>46-50</sup>.

Hubo una diferencia significativa en el índice de masa corporal, se encontró una RM de 4.1 en el grupo A, en relación con el grupo B. En una cohorte del estudio de Framingham <sup>41</sup>, se evaluaron algunos factores que podrían influir en la función diastólica ventricular, en sujetos sanos, el índice de masa corporal era uno de ellos, y se observó que no había asociación significativa. Esta asociación en el paciente diabético requiere de más estudios al respecto.

La disfunción diastólica se puede presentar en etapas tempranas de la evolución de la diabetes mellitus <sup>21-24</sup>. Cuando por muchos años se ha presentado descontrol glucémico el paciente puede evolucionar a una cardiomiopatía diabética y ésta se caracteriza por afección severa de la función ventricular, los mecanismos que se encuentran implicados en esta etapa son: la enfermedad coronaria aterosclerosa, la hipertensión arterial, la enfermedad de la microcirculación, la

disfunción autonómica, la acumulación de glicoproteínas en el intersticio miocárdico y la nefropatía, que son complicaciones en las que aun existen dudas en relación a sus mecanismos de producción. Lo que a ultimas fechas se ha establecido es que el control glucémico reduce el riesgo de la progresión de complicaciones que dependen de la afectación de la microcirculación<sup>13</sup>; por lo antes mencionado, el enfermo con diabetes mellitus tipo II, debe someterse a un tratamiento estricto, para mantener sus niveles de glucosa sérica, dentro de parámetros de normalidad, y así evitar que presenten complicaciones cardiovasculares, que en algún momento de la historia natural de la diabetes terminen en la muerte del enfermo.

## CONCLUSIONES

1. En el paciente con diabetes mellitus, la hiperglucemia se asocia fuertemente a las alteraciones de la función diastólica ventricular.

CUADRO 1

	GRUPO A (N=40)	GRUPO B (N=28)	P
SEXO (M/F)	24 /16	17/F11	0.95 **
EDAD	54±8	52±7	0.49*
TEDM*	5.3±2.6	4.5±2.1	0.19*
GLUCOSA MG/DL X±DE	203±52	136±40	0.000002*
Hb A1c * %	12±1.9	9.5±1.5	0.000001*
COLESTEROL MG/DL	224±61	186±27	0.001*
TRIGLICÉRIDOS MG/DL	280±89	195±54	0.000005*
IMC kg/m <sup>2</sup>	25.5±5.1	21.18±5	0.001*

\*TEDM. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus (años X±DE), \*Hb A1c. Hemoglobina glicada X±DE, \*IMC Índice de Masa Corporal X±DF. \*U de Mann-Whitney, \*\*X<sup>2</sup>

**CUADRO 2**  
**FUERZA DE ASOCIACION DE LAS DIFERENTES VARIABLES CON LA**  
**DISFUNCION DIASTOLICA DEL VENTRICULO IZQUIERDO**

	RM	IC al 95%	p
Hiperglucemia mg/dl	12	(3.3-45)	0.000006
Hemoglobina glicada	12.1	(3.2-48)	0.000009
Hipertrigliceridemia mg/dl	10.6	(1.1-250)	0.01
Indice de Masa Corporal > 27*	4.1	(1.1-15)	0.01
Hipercolesterolemia mg/dl	3.3	(1-11)	0.01

\* Kg/m<sup>2</sup>

**CUADRO 3**  
**MODELO DE REGRESION LOGISTICA**

VARIABLE	COEFICIENTE DE REGRESION B	ERROR STANDAR DE B	RM	IC	T DE STUDENT	P
Hemoglobina glicada > de 12%	2.01	0.825	7.3	1.4-36	2.43	0.034
Hiperglucemia > 160 mg/dl	1.81	0.753	6.05	1.4-24	2.40	0.041
Indice de Masa Corporal > 27 kg/m <sup>2</sup>	1.75	0.837	5.7	1.1-26	2.09	0.05
Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl	0.21	0.189	1.02	1.01-1.05	1.11	0.78
Hipercolesterolemia > 200 mg/dl	0.20	0.0175	1.02	1.01-1.05	1.14	0.86
Frecuencia Cardiaca (67-88)	0.011	0.0102	1.01	1-1.03	1.12	0.75
Tensión Arterial Media (79-94)	0.012	0.0119	1.012	1-1.03	1.04	0.81

## BIBLIOGRAFIA

1. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. México 1993.
2. Lerman I, Ahumada A, Posadas C. El corazón y la diabetes mellitus. Arch Inst Cardiol 1990;60:79-88.
3. Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM, et al. Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. Am Heart J 1975;89:153-58.
4. Brogan WC, Hillis D, Flores ED, et al. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. Am J Med 1992; 92:627-30.
5. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974; 34: 29-34.
6. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; 30: 595-602.
7. Hamby RJ, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. JAMA 1974; 229: 1749-54.
8. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J Clin Invest 1977; 60: 885-99.
9. Garcia MJ, Mcnamara PM. Morbidity and mortality in diabetic in diabetic in the Framingham population. Diabetes 1974; 23: 105-11.
10. Regan TJ. Congestive heart failure in the diabetic. Ann Rev Med 1983; 34: 161-68.
11. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, et al. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler Echocardiography. JACC; 1988;12:114-20.
12. Tarumi N, Iwasaka T, Takahashi N, et al. Left ventricular diastolic filling properties in diabetic patients during isometric exercise. Cardiology 1993; 83: 316-23.
13. Strowing S, Raskin P. Glycemic control and diabetic complications. Diabetes Care 1992; 15: 1126-40.
14. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic Cardiomyopathy. Am Heart J 1989; 118: 1000-11.
15. Regan TJ, Ettinger PO, Kahan MI, et al. Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemia in dogs. Circ Res 1974; 35: 222-37.
16. Grossman W: Cardiac catheterization and angiography (3 ed). Philadelphia PA, Lea and Febiger. 1986; 282.
17. Zoghbi WA, Rokey R, Limeacher MC, et al. Assessment of left ventricular diastolic filling by two-dimensional echocardiography. Am Heart J 1987; 113: 1108-13.
18. Pearson AC, Labovitz AJ, Mrosek D, et al. Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied hearts: comparison of Doppler echocardiography and M-mode echocardiography. Am Heart J 1987; 113: 1417-25.
19. Bonow RO, Ostrow HG, Rosing DR, et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: pressure-volume analysis with a nonimaging scintillation probe. Circulation 1983; 68: 1062-73.
20. Iskandrian AS, Heo J, Segal BL, et al. Left ventricular diastolic function: evaluation by radionuclide angiography. Am Heart J 1988; 115: 924-29.
21. Gibson SG, Traill TA, Hall RJ, et al. Echocardiography features of secondary left ventricular hypertrophy. Br Heart J 1988; 115: 924-29.
22. Tarazi RC. The heart in hypertension. New Eng J Med 1985;312: 308.

23. Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation* 1984; 69: 836-41.
24. Migliore RA, Guerrero FT, Armenti, et al. Función diastólica en la enfermedad de chagas. *Medicina* 1990; 50: 537-42.
25. Nishimura R, Hausman PH, et al. Assessment of diastolic function of heart: background and current applications of Doppler echocardiography (part I) physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 71-84.
26. Kuo L, Quiñones M, et al. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed Doppler echocardiography and the effect age in normal and diseased hearts. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1174-78.
27. Nishimura R, Abel M, et al. Assessment of diastolic function of the heart: Background and current application of Doppler echocardiography. (part II) clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 181-204.
28. Stoddard M, Pearson A, et al. Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler echocardiography and hemodynamics indexes in subjects with and without coronary artery disease heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
29. Sartori M, Quiñones M, et al. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed Doppler echocardiography and radius/thickness ratio in normal and pathologic states. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1179-82.
30. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO. Noninvasive assessment of left diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *JACC* 1986; 7: 518-26.
31. Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, et al. Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation* 1985; 71: 543-50.
32. Bonow RO, Vitale DF, Bacharach SL, et al. Asynchronous left ventricular regional function and impaired global diastolic filling in patients with coronary artery disease: reversal after coronary angioplasty. *Circulation* 1985; 71: 297-307.
33. Carroll JD, Hess OM, Hürzel HO, et al. Exercise induced ischemia: the influence of altered relaxation on early diastolic pressures. *Circulation* 1983; 67: 521-28.
34. Mann T, Golberg S, Mudge GH, et al. Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris. *Circulation* 1979; 59: 14-20.
35. Lavine SJ, Follanbe WP, Shreiner DP, et al. Left ventricular diastolic filling in valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1349-55.
36. Diver DJ, Royal HD, Aroesty JM, et al. Diastolic function in patients with aortic stenosis influence of left ventricular load reduction. *JACC* 1988; 12: 642-48.
37. Lorell BH, Grossman W, et al. Cardiac Hypertrophy: the consequences for diastole. *JACC* 1987; 9: 1189-93.
38. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, et al. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1986; 74: 815-25.
39. Carroll JD, Lang RM, Neuman AL, et al. The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1986; 74: 815-25.

40. Inouye I, Massie B, Loge D, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild-to-moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 120-26.
41. Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, et al. Determinants of Doppler indexes left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham heart study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 508-15.
42. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Introduction in methods in observational epidemiology*. New York: Oxford University Press, Inc. 1986:3-22.
43. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 1992;117:502-510.
44. Hiramatsu K, Ohara N, Shigematsu S, 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.
45. Takenaka K, Sakamoto T, Amano K, et al. Left ventricular filling determined by doppler echocardiography in diabetes mellitus. *Am J of Cardio* 1988;61:1140-1143.
46. McCance DR, Dyer DG, Dunn JA et al. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J clin Invest* 1993;91:2470-78.
47. Lyons TJ. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993;71: 21B-31B
48. Monnier VM, Vishawanath V, Frank KE, et al. Relations between complications to type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med* 1986;314:403-408.
49. Brownle M, Vlassara H, Kooney A, et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science* 1986;232:1629-32.
50. Bucala R, Cerami Anthony, Vlassara H, et al. Advanced glycosylation end products in diabetic complications. *Diabetes Reviews* 1995;3:258-68.
51. Garlick RL, Mazer JS, Higgins PF, Bunn HF. Characterization of glycosylated hemoglobins: relevance to monitoring of diabetic control and analysis of other proteins. *J Clin Invest* 1983;71:1062-1072.
52. Chistenson RH. Diarric glycosylated hemoglobin A1c test clinical and laboratory value. *Beckman Suppl E-P* 1991;1-12
53. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes Mellitus and Macrovascular Complications. *Diabetes Care* 1992;15:1141-55
54. Strowig SM, Raskin P. Glycemic control and the complications of diabetes. *Diabetes Reviews* 1995;237-56
55. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260 2864-2871.
56. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15 1875-91
57. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1993;1835-1843
58. Brinchmann-Hansen O, Knut DJ, Sandvik L, Hannsen KF. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven years results of the Oslo study. *Br. Med J* 1992;304:19-22
59. Hannsen KF, Bangstad JH, Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K. Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long-term effects of near-normoglycemia. *Diabet Med* 1992;304:19-22

60. Wang PH, Lau J, Chalmer TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-09
61. Skyler JS. Relation of metabolic control of diabetes mellitus to chronic complications. In *Diabetes Mellitus, Theory and practice.*, Rifkin H, Porte D, eds. New York, Elsevier, 1990, p.856-868.
62. Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diabetes Metab Rev* 1992;8:85-103
63. Engermann RL, Kern TS: Experimental galactosemia produces like retinopathy. *Diabetes* 1983;33:97-100.
64. Tilton RG, Pugliese G, LaRose LS, Falier AM, Chang K, Province MA, Williamson JR. Discordant effects of the aldose
65. Kinoshita JH, Nishimura C. The involvement of aldose reductase in diabetic complications. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:323-327.
66. Gonzalez AM, Sochor M, McLean P: The effects of an aldose reductase inhibitor (sorbitinil) on the level of metabolites in lenses of diabetic rats. *Diabetes* 1983;32:482-85.
67. Williamson JR, Chang K, Frangos M, Hasan KS, Ido Y, et al. Perspectives in diabetes: Hyperglycemic pseudo hypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993;42:801-813
68. Cohn JN, Johnson G, and Veterans Administration Cooperative Study Group. Heart failure with normal ejection: the V-HeFT study. *Circulation* 1990;Suppl: III -48-III-53
69. Appleton CP, Hatle L, Popp RL. The relationship of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.
70. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones Ma, Alexander JK. Left ventricular compliance mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol*. 1976;38:645-53.
71. Grossman W, McLaurin WT. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med*. 1976;84:316-26.
72. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:1557-64

ANEXO 1

INDICES DE FUNCION VENTRICULAR DE ACUERDO A EDAD EVALUADOS POR DOPPLER

	* 40-49	* 50-59	* 60-69	* $\geq$ 70
PICO VELOCIDAD E (m/s)				
Media	0.63	0.61	0.55	0.53
DE	0.10	0.11	0.11	0.17
PICO VELOCIDAD (m/s)				
Media	0.45	0.49	0.55	0.64
DE	0.08	0.11	0.10	0.14
PICO VELOCIDAD E/A				
Media	1.44	1.29	1.03	0.84
DE	0.26	0.28	0.26	0.29
TIEMPO VELOCIDAD INTEGRAL E (m)				
Media	0.086	0.086	0.076	0.072
DE	0.016	0.017	0.015	0.023
TIEMPO VELOCIDAD INTEGRAL A (m)				
Media	0.037	0.040	0.042	0.052
DE	0.007	0.009	0.009	0.014
TIEMPO VELOCIDAD INTEGRAL A/E				
Media	2.35	2.23	1.89	1.45
DE	0.39	0.41	0.50	0.47
FRACCION LLENADO AURICULAR				
Media	0.29	0.30	0.35	0.42
DE	0.03	0.04	0.06	0.09

\* Años

DE =  $\pm$  1 desviación estándar

Am J Cardiol. 1992; 70: 508-15. (50)