

Instituto Nacional de Endocrinología

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SUBCLÍNICA EN DIABÉTICOS TIPO 1 CON MENOS DE 10 AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES

Dr. Manuel Licea Puig,¹ Dr. Omar Singh Linares,² Dr. Rolando Martínez García³
y Dr. Ángel Díaz Félix⁴

RESUMEN

Se realizó un estudio transversal en 32 diabéticos tipo 1 con menos de 10 años de evolución de la enfermedad, edades entre 17 y 40 años, para conocer la frecuencia de disfunción ventricular izquierda (DVI) subclínica y factores asociados a la misma. Se excluyeron los pacientes que presentaron valvulopatías, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y otras enfermedades que provocan miocardiopatías. Se les realizó una historia clínica completa y se les indicó: glucemia en ayunas, HbA1, colesterol total, triglicéridos totales, HDL-colesterol, excreción urinaria de albúmina (EUA), velocidad de conducción motora y sensitiva de los miembros inferiores, electrocardiograma y ecocardiograma modo M, bidimensional y con Doppler pulsado. Se adoptaron los criterios propuestos por la Sociedad Americana de Ecocardiografía para el diagnóstico ecocardiográfico de DVI. Se comprobó DVI en el 25 %. Las alteraciones estructurales cardíacas se observaron en el 6,2 %. La neuropatía periférica se presentó en 6 de 8 pacientes con DVI. Los niveles de EUA fueron significativamente mayores en los afectados de DVI ($219,5 \pm 170,2$ mg/L vs. $66,9 \pm 86,9$ mg/L). En conclusión, se afirmó que la DVI es de observación relativamente frecuente en los diabéticos con menos de 10 años de evolución y los niveles de EUA pudieran constituir un marcador de riesgo para el desarrollo de esta complicación.

DeCS: DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE/complicaciones;
VENTRICULO CARDIACO; ECOCARDIOGRAFIA.

-
- ¹ **Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología.**
 - ² **Especialista de I Grado en Medicina Interna. Jefe del Servicio de Urgencia Hospital Docente "Comandante Manuel Fajardo".**
 - ³ **Especialista de I Grado en Bioestadística. Hospital Docente "Comandante Manuel Fajardo".**
 - ⁴ **Especialista de I Grado en Cardiología. Instructor. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".**

La disfunción ventricular izquierda (DVI) en el diabético tipo I parece ser más frecuente de lo que se piensa,¹ lo cual pudiera explicarse por la ausencia de manifestaciones clínicas, solo puede evidenciarse cuando se realizan estudios ecocardiográficos. Algunos autores han encontrado una relación positiva entre el tiempo de evolución y el control metabólico de la diabetes con las alteraciones de la función del ventrículo izquierdo,²⁻⁴ mientras otros no han confirmado dichas asociaciones.^{5,6} Se ha informado la presencia de alteraciones estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo, sobre todo en pacientes con complicaciones crónicas de la diabetes.^{7,8} Estas complicaciones suelen ser más comunes a medida que aumenta el tiempo de evolución de la diabetes, sin embargo nosotros pensamos que la DVI en el diabético pudiera tener una historia natural similar a lo que ocurre con la nefropatía diabética, por tanto la misma puede detectarse en diabéticos con tiempo de evolución relativamente corto.

En este estudio nos proponemos conocer la frecuencia de DVI subclínica en un grupo de diabéticos tipo 1 normotensos con menos de 10 años de evolución de la diabetes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal para poder determinar la frecuencia de DVI en pacientes diabéticos tipo 1 con menos de 10 años de evolución de la enfermedad. Todos los pacientes procedían del Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología. El tamaño muestral fue de 32 pacientes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diabéticos tipo 1 con menos de 10 años de

evolución, edad entre 17 y 40 años (ambas edades), ausencia de valvulopatías, cardiopatía isquémica clínica y electrocardiográfica, ausencia de hipertensión arterial (TA < 130/85 mmHg), prueba de esfuerzo sobre esfera rodante con resultado normal, no utilización de otra medicación excepto insulina, no ingestión habitual de alcohol, no ser deportista y no presentar otras enfermedades que provoquen miocardiopatía.

PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS

A todos los pacientes se les confeccionó una historia clínica completa con especial interés en las siguientes variables: sexo, edad, raza, hábito de fumar, talla, índice de masa corporal (IMC), frecuencia cardíaca y tensión arterial, edad del inicio de la diabetes, tiempo de evolución, dosis de insulina, presencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica. Se les determinaron las siguientes variables bioquímicas: glucemia en ayuna, creatinina en sangre, hemoglobina glucosilada (HbA1c), microalbuminuria y lípidos plasmáticos. Se les realizaron también electrocardiogramas (ECG), estudio de la velocidad de conducción motora y sensitiva y ecocardiograma. La tensión arterial se midió según el método auscultatorio de Korotkow. La dosis total de insulina se calculó en unidades por kilogramo por día (U/kg/d). Se clasificó como fumador al que fumaba uno o más cigarrillos diarios o que refería abandono del hábito en los 6 meses anteriores a su inclusión en el estudio. El IMC se obtuvo por la siguiente fórmula: peso (kg)/talla (m²). Se consideraron normoalbuminúricos los que tenían una excreción urinaria de albúmina (EUA) < 25 mg/L, microalbuminúricos

(nefropatía incipiente) los que presentaron EUA entre 25 y < 300 mg/L y con nefropatía clínica aquellos con una EUA \geq 300 mg/L. Para el diagnóstico de retinopatía diabética se adaptaron los criterios de L'Esperence.⁹ Los ECG se efectuaron con un electrocar-diógrafo convencional (Nihon Kohden, modelo 101, Japón), se realizaron 12 derivaciones con 6 complejos por derivación. A todos los pacientes se les aplicaron pruebas de esfuerzo según el protocolo de Bruce¹⁰ y se les efectuó el cuestionario para investigar la presencia de enfermedad coronaria según los criterios de la OMS.¹¹

Se aceptó el diagnóstico de cardiopatía isquémica en aquellos pacientes que respondían de forma positiva este cuestionario, cuando el ECG de reposo indicó isquemia probable o posible, según la disposición del Código de Minnesota¹² y/o cuando la prueba de esfuerzo estaba alterada. La glucemia en ayuna y la creatinina en sangre se determinaron en un autoanalizador MT-II (*Vital scientific*, Holanda) por los métodos de la glucosa oxidasa y picrato alcalino, respectivamente. La HbA1 se realizó por el método colorimétrico de Fluckiger y Winterhalter¹³ optimizado en nuestro laboratorio.¹⁴ La determinación de la microalbuminuria se realizó por el método radioinmunológico para la albúmina humana de alta sensibilidad y especificidad, desarrollado en nuestro laboratorio¹⁵ y para ello se utilizó orina de 24 h recolectada por el paciente, después de haberse instruido cuidadosamente, durante 3 d consecutivos, tomando el valor medio de las 3 mediciones, como expresión de los niveles de EUA. Los lípidos plasmáticos se dosificaron en una muestra de sangre después de una ayuna no menor que 12 h, en un autoanalizador MT-II. El colesterol¹⁶ y los triglicéridos¹⁷ se deter-

minaron por métodos totalmente enzimáticos y las HDL-colesterol por el método de precipitación con fusotungstano Mg^{++} .¹⁸ Para el diagnóstico de neuropatía diabética periférica de los miembros inferiores se adoptaron los criterios recomendados por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de nuestro país [Departamento de Electro-fisiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Valores de referencia para estudios de neuroconducción (Comunicación escrita)]. La velocidad de conducción motora y sensitiva se estudió con un equipo Neurónica O₂ con un ancho de banda de 10 a 3 000 Hz software Englab. A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma en modo M, bidimensional y con Doppler pulsado con un equipo Esaotebiomedica SIM 7000 CEM que incluye una unidad central, un monitor de 12 pulg, 2 transductores sectoriales de 2,4 MHz y de 3,5 MHz y una unidad de Doppler pulsado continuo y codificado en color. Cada paciente se estudió en posición supina y decúbito lateral izquierdo con el fin de obtener un registro ecocardiográfico simultáneo.^{19,20} Las variaciones fisiológicas de la respiración se obviaron promediando 5 lat para cada una de las mediciones. Todos los estudios fueron realizados por un mismo observador. Las dimensiones internas de ventrículo izquierdo (VI) al final de la diástole fueron medidas al comienzo del QRS y las dimensiones telesistólicas, en el nadir del movimiento septal, ambas mediciones se hicieron con la técnica de barrido, con el haz de ultrasonido pasando a través del VI ligeramente caudal a la válvula mitral. El espesor del septum interventricular (SIV) y de la pared posterior del VI (PPVI) se midieron en la misma posición que la utilizada para medir las dimensiones

ventriculares izquierdas. Los volúmenes telesistólicos y telediastólicos se determinaron a partir de las medidas de los diámetros telesistólicos y telediastólicos del VI. La fracción de eyección y el acortamiento fraccionario se determinaron por el método descrito por Teichholz y otros,²¹ además se visualizó la contractilidad global y segmentaria de la pared ventricular.

Se analizaron las condiciones de llenado ventricular izquierdo por medio del Doppler pulsado con el volumen de muestra a nivel del punto de coartación de la válvula mitral. Los espectros de Doppler pulsado fueron grabados en una cinta de video y analizados en el sistema ECOGRAF según el protocolo del mismo [Cuba. Ministerio de Salud Pública de Cuba. ECOGRAF: Sistema de procesamiento de imágenes ecocardiográficas. Trabajo de validación por el viceministerio de Ciencia y Técnica, 1990] y se determinaron los parámetros siguientes: pico E, expresado en velocidad; pico A, expresado en velocidad; relación pico E/pico A y tiempo de desaceleración. Se tomaron como criterios las medidas ecocardiográficas recomendadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía,²² para valorar la normalidad de los parámetros estructurales y de la función sistólica y se adoptaron los valores normales propuestos por *García*²³ para el estudio de la función diastólica. Se consideró que existía disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) cuando resultaron anormales los valores de la fracción de eyección y del acortamiento fraccionario. La presencia de asinergia ventricular se aceptó cuando existieron alteraciones de la contractilidad en uno o más segmentos con trastornos de la motilidad como aquinesia, disquinesia o hipoquinesia. Se diagnosticó disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI)

cuando estaban afectados más de un parámetro de función diastólica (pico E, pico A, relación pico E/pico A y tiempo de desaceleración).

Aceptamos la presencia de alteraciones estructurales cuando se comprobaron alteraciones en los diámetros telesistólicos y telediastólico del ventrículo izquierdo o cuando se detectó engrosamiento del septum interventricular (SIV) y de la pared posterior (PP) o ambas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con la información recopilada se creó una base de datos en la que se subdividieron las variables clínicas cualitativas de las cuantitativas. El análisis de las variables cualitativas se realizó a través de tablas de contingencia en las que se utilizó el estadígrafo X^2 de Pearson y el de las variables cuantitativas, por el estadígrafo t de Student que permitió comparar las medias de 2 grupos. Los valores de X^2 y de t se consideraron estadísticamente significativos cuando la probabilidad asociada a ellos fue menor que 0,05 ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Comprobamos la existencia de disfunción ventricular izquierda subclínica (DVI) en 8 de 32 pacientes (25 %). De los afectados de DVI, 6 (18,75 %) presentaron disfunción diastólica aislada; 2 (6,25 %) disfunción diastólica y alteraciones estructurales (engrosamiento del SIV y de la PPVI).

Los diabéticos con menos de 10 años de evolución y disfunción ventricular tenían

un tiempo de evolución de la diabetes significativamente mayor que el grupo sin DVI ($8,6 \pm 0,5$ años vs. $3,7 \pm 2,4$ años) para $p < 0,001$. El resto de las variables cuantitativas no mostraron diferencia estadísticamente significativa (tabla 1).

La presencia de neuropatía periférica fue significativamente más frecuente en los diabéticos con DVI (75,0 % vs. 29,2 %) para $p < 0,011$. El resto de las variables clínicas cualitativas no mostraron diferencias al comparar los grupos con DVI y sin ella (tabla 2).

Los valores de glucemia, HbA_{1c}, creatinina, colesterol, triglicérido y HDL colesterol no evidenciaron diferencia al comparar aquellos con DVI y sin ella, pero los valores de EUA fueron significativamente mayores en los que tenían DVI ($219,5 \pm 170,2$ mg/L vs. $86,9 \pm 3,3$ mg/L) para $p < 0,001$ (tabla 3). Según se observa en la figura, la microalbuminuria (nefropatía incipiente) y la macroalbuminuria (nefropatía clínica) fueron significativamente más frecuentes en los diabéticos con DVI ($p < 0,04$).

TABLA 1. Valores promedio y desviación estándar de variables clínicas cuantitativas en pacientes diabéticos tipo 1 con menos de 10 años de evolución de la diabetes, con disfunción ventricular y sin esta

Variables clínicas	Con disfunción ventricular n= 8		Sin disfunción ventricular n= 24		T	p
	X	DE	X	DE		
Edad (años)	32	4,81070	27,67	6,26001	0,6533	0,2593
Evolución de la diabetes (años)	8,625	0,51755	3,725	2,43208	5,4683	0,001
Insulina (U/kg/d)	0,55	0,20312	0,53	0,12388	0,1832	0,4279
IMC (peso kg/talla m ²)	22,4375	1,50327	22,23	1,10867	0,2659	0,3961
TAS (mmHg)	116,25	5,17549	110,625	10,76553	1,4195	0,0830
TAD (mmHg)	75,625	4,95516	72,29	8,46722	0,9691	0,1701
FC (lat/min)	74,5	11,30107	77,67	10,05492	-1,7602	0,0643

IMC: Índice de masa corporal. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. FC: Frecuencia cardíaca.

TABLA 2. Comportamiento de las variables clínicas cualitativas en pacientes diabéticos tipo 1 con menos de 10 años de evolución de la diabetes con disfunción ventricular y sin esta

Variables clínicas	Con disfunción ventricular n= 8		Sin disfunción ventricular n= 24		Z	p
	n	(%)	n	(%)		
Sexo:						
Masculino	4	(50)	7	(29,2)		
Femenino	4	(50)	17	(70,8)	1,074	0,1413
Total	8	(100)	24	(100)		
- Raza:						
Blanca	4	(50)	10	(41,7)		
Negra	4	(50)	14	(58,3)	0,411	0,3404
Total	8	(100)	24	(100)		
- Hábito de fumar:						
Sí	2	(25)	11	(45,83)		
No	6	(75)	13	(54,2)	-1,039	0,1494
Total	8	(100)	24	(100)		
-Retinopatía:						
Sí	2	(25)	8	(33,3)		
No	6	(75)	16	(66,7)	-0,440	0,3298
Total	8	(100)	24	(100)		
-Neuropatía periférica:						
Sí	6	(75)	7	(29,2)		
No	2	(25)	17	(70,8)	2,286	0,0111
Total	8	(100)	24	(100)		

TABLA 3. Comportamiento de las variables bioquímicas en pacientes diabéticos tipo 1 con menos de 10 años de evolución de la diabetes, con disfunción ventricular y sin esta

Variables bioquímicas	Con disfunción ventricular n= 8		Sin disfunción ventricular n= 24		T	p
	X	DE	X	DE		
Glucemia (mmol/L)	5,6375	0,9753	6,7792	2,0464	- 1,5094	0,0708
HbA1 (%)	8,7250	1,2418	8,4625	1,2129	0,5272	0,3010
Creatinina (μ mol/L)	114,25000	11,5357	109,4583	18,2851	1,1373	0,0704
Colesterol (mmol/L)	4,3750	1,1961	4,3000	0,8143	0,1916	0,4247
Triglicéridos (mmol/L)	1,7625	0,6209	1,45000	0,5672	1,3193	0,0985
HDL (mmol/L)	1,2875	0,2031	1,3292	0,1398	-0,6506	0,2601
EUA (mg/L)	219,5000	170,2293	66,96	86,9802	3,3336	0,0011

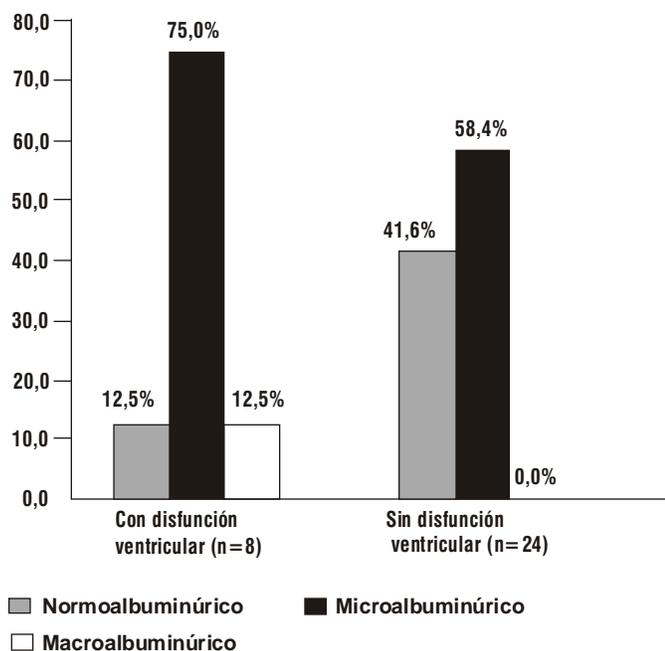


FIG. Relación entre el grado de excreción urinaria de albúmina y la disfunción ventricular en diabéticos tipo 1, con menos de 10 años de evolución de la enfermedad.

DISCUSIÓN

La DVI subclínica es una complicación frecuente en el paciente diabético y, de buscarse sistemáticamente mediante estudios ecocardiográficos, su prevalencia sería aún mucho mayor.^{24,25}

La mayoría de los investigadores concuerdan en que existe una mayor prevalencia de complicaciones crónicas de la diabetes a medida que se incrementa el

tiempo de evolución de esta enfermedad.^{26,27}

En nuestro estudio, se confirman estos planteamientos pues, a pesar de que la muestra objeto de estudio estaba compuesta por pacientes con menos de 10 años de evolución de la diabetes, los afectados por DVI tenían un tiempo de evolución significativamente mayor, opinión que es compartida por otros investigadores.^{24,28,29}

Algunos trabajos han descrito mutaciones del ADN mitocondrial, en corazones

de pacientes diabéticos asociados a alteraciones del acoplamiento de actina y miosina, fibrosis intersticial y presencia de neuropatía autonómica cardiovascular, factores que pudieran ser las causas de las alteraciones encontradas en la función cardiovascular de diabéticos.^{30,31}

Aunque nuestro estudio no incluyó la evaluación autonómica cardiovascular, el resultado del estudio de la conducción de velocidad nerviosa en los miembros inferiores evidenciaron una asociación significativa entre neuropatía periférica y la presencia de DVI. Otros autores han confirmado también esta asociación.^{32,33}

No pudimos confirmar en este estudio que el control metabólico evaluado a través de los niveles de glucemia y HbA1 se relacione con la presencia de DVI subclínica. Otros investigadores comunican resultados similares a los nuestros.^{34,35} A pesar de estos hallazgos, consideramos que es necesario efectuar estudios prospectivos a largo plazo para definir con precisión el valor pronóstico del control metabólico en el desarrollo de esta complicación.

En la actualidad se acepta que la presencia de microalbuminuria constituye un factor de riesgo cardiovascular y de otras complicaciones tardías en el paciente diabético.⁸

Nuestro estudio confirmó que los diabéticos tipo 1 afectados de DVI tenían valores significativamente mayores de EUA. Por tanto, sería interesante estudiar la función ventricular izquierda en este tipo de pacientes para precisar si la última constituye un factor de riesgo para esta complicación.

Al parecer, los lípidos plasmáticos no constituyen un factor determinante en la aparición de DVI, ya que en nuestro estudio no comprobamos diferencia significativa en el perfil lipídico al comparar los diabéticos con DVI y los que no la tenían. Sin embargo, algunos investigadores opinan que los

niveles de lípidos plasmáticos pudieran ser un factor de riesgo de desarrollo de la DVI en el paciente diabético.^{36,37}

Es una opinión generalizada el planteamiento de que la disfunción diastólica es el primer fenómeno que se observa en el desarrollo de la DVI.²⁵ A pesar de que el tiempo de evolución del grupo de diabéticos que nosotros estudiamos es menor que 10 años, confirmamos disfunción ventricular diastólica aislada o asociada a alteraciones estructurales en 8 pacientes y en 2 de ellos se asoció a alteraciones estructurales, engrosamiento de la PPVI en uno y del SIV en el otro. Estos resultados son similares a los descritos por otros autores,^{38,39} y confirman que la disfunción diastólica es el primer proceso observado en el diabético con DVI.

Nosotros consideramos que las alteraciones funcionales y estructurales encontradas en nuestra investigación pueden ser los resultados de una enfermedad muscular cardíaca diabética o miocardiopatía diabética. Algunos autores dividen la evolución de la disfunción ventricular en 4 estadios.⁴⁰

Estadio I: Contractilidad miocárdica aumentada.

Estadio II: Función diastólica y sistólica intacta, con alteraciones estructurales.

Estadio III: Disfunción diastólica y función sistólica normal.

Estadio IV: Disfunción sistodiastólica.

Atendiendo a esta clasificación, todos los pacientes afectados de DVI estudiados por nosotros estaban en el estadio III. Evidentemente, al aumentar el tiempo de evolución de la diabetes se incrementa la afectación funcional y estructural. Esta observación alerta la necesidad del diagnóstico y el tratamiento adecuados y tempranos de estos pacientes, con el propósito de disminuir la mortalidad cardiovascular.

En conclusión, consideramos que la DVI es una complicación frecuente aun en diabéticos de poco tiempo de evolución. La nefropatía y la neuropatía periférica se asocian con gran frecuencia a la presencia de DVI en el diabético tipo I. El tratamiento

precoz con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pudiera ser una alternativa en el tratamiento terapéutico de estos pacientes.⁴¹ Quedaría por definir en investigaciones posteriores, si los niveles de EUA constituyen un factor predictor del desarrollo de DVI.

SUMMARY

A cross-sectional study in 32 type I diabetics aged 17-40 with less than 10 years of evolution of the disease was conducted to know the frequency of subclinical left ventricular dysfunction (LVD) and its associated factors. Patients with valvulopathies, ischemic heart disease, arterial hypertension and other diseases causing myocardiopathies, were excluded. Complete medical histories were obtained and fasting glycemia, HbA1c, total cholesterol, total triglycerides, HDL-cholesterol, urinary excretion of albumin (USA), velocity of motor and sensitive conduction of the lower limbs, EKG and mode B bidimensional pulsed Doppler echocardiography were indicated. The criteria proposed by the American Society of Echocardiography for the echocardiographic diagnosis of LVD were adopted. LVD was proved in 25 %. The structural cardiac alterations were observed in 6.2 %. Peripheral neuropathy was observed in 6 of the 8 patients with LVD. The US levels were significantly higher in those affected with LVD (219.5 ± 170.2 mg/L vs 6.9 ± 86.9 mg/L). It was concluded that LVD appears commonly among diabetics with less than 10 years of evolution and that the US levels may be a risk marker for the development of this complication.

Subject headings: DIABETES MELLITUS, INSULIN-DEPENDENT/complications; HEART VENTRICLE; ECHOCARDIOGRAPHY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pauli P, Hutl L, Marquardt C, Stalman H, Strian F. Heart beat and arrhythmia perception diabetic autonomic neuropathy. *Psychol Med* 1991;21:413-21.
2. Chulumsky J. The effect of compensation in diabetes on left ventricular diastolic filling. *Unitr Lek* 1994;40:93-5.
3. Roul G, Bareiss P, Germain P, Mossard JM, Grumemberger F, Schlienger JM, et al. Left ventricular filling in young insulin dependent diabetics. *Cardiol Angeiol (Paris)* 1993;42:409-15.
4. Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin dependent (type I) diabetic patients, one more piece of the puzzle of diabetic cardiopathy. *Clin Cardiol* 1993;16:784-90.
5. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:114-20.
6. Sampson MJ, Chambers JB, Sprigings DC, Drury DC. Abnormal diastolic function in patients with type I diabetes and early nephropathy. *Br Heart J* 1990;64:266-71.
7. Fraser GE, Luke R, Thompson S, Smith H, Caster S, Sharpe N. Comparison of echocardiographic variables between type I diabetics and normal controls. *Am J Cardiol* 1995;75:141-5.
8. Watshinger B, Brunner C, Wagner A, Scknac PR, Weissel M, Burghuber OC. Left ventricular diastolic impairment in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron* 1993;63:145-51.
9. L'Esperance FA. Diabetic retinopathy ophthalmic. Lasser's, photocoagulation, photoradiation and surgery. 2 ed. Saint Louis: Mosby, 1983:275-85.

10. Bruce RA, Kusimi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and monographfic assessment of functional aerobic unpairment cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973;85:546-62.
11. Rose G, Blackburn H, Prices RJ. Cardiovascular survey methods. Geneva: WHO, 1968:162-5 (WHO Monograph Serie; No. 56).
12. Blackburn H, Keys A, Simonson E, Rautaharjo PP. The electrocardiogram in population study. A classification system. *Circulation* 1960;21:1160-75.
13. Flukiger R, Winterhalter KH. In vitro synthesis of hemoglobin. *FEBS Lett* 1976;71:356-60.
14. Ezcurra EJ. Montaje y estandarización de la determinación de la hemoglobina glicosilada. *Rev Cubana Med* 1986;25:660-6.
15. Arranz CM, Gonzáles R, Díaz M. Radioinmunoensayo para albúmina humana en orina. *Rev Cubana Invest Biomed* 1986;5:397-402.
16. Allain CC, Poons LS, Chan CS. Enzimatic determination of total cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20:470-5.
17. Buccolo GE, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use enzymes. *Clin Chem* 1973;19:477-82.
18. López-Virella MF, Stone P, Ellis S, Coldwell JA. Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by differents methods. *Clin Chem* 1973;23:882-5.
19. Wong M, Shah PM, Taylor RD. Reproducibility of left ventricular internal dimensions with inmode echocardiography: effects of heart size body position and transducer angulation. *Am J Cardiol* 1981;47:1068-74.
20. De María AN, Bommer W, Joye JA, Masson DT. Cross-sectional echocardiography: physical principles, anatomic plane, limitations and pitfall. *Am J Cardiol* 1980;46:1097-107.
21. Theichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1986;37:7-11.
22. Walter L. Report of the American Society of Echocardiographic Committe on nomenclature and standards in two dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62:612-5.
23. García MA. Estudio Doppler cardíaco normal. En: *Nociones de ecocardiografía*. México, DF: Interamericana, Mc Graw Hill, 1988:23-41.
24. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:114-20.
25. Sanabria T. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Med Intern (Caracas)* 1992;8:49-53.
26. Roul G, Bareiss P, Germain P, Mossard JM, Grumemberger F, Schlienger JM, et al. Left ventricular filling in young insulin dependent diabetics. *Cardiol Angeiol (Paris)* 1993;42:409-15.
27. Licea ME, Batista ME, Prohias JA. Series A. Factores asociados a disfunción ventricular izquierda subclínica en diabéticos tipo I. *Avan Diabetol* 1996;12:136-46.
28. Miller TR, Grossman SJ, Schetman KB. Left ventricular diastolic filling and its association with age. *Am J Cardiol* 1986;58:531-5.
29. Braunwald E. Fisiopatología de insuficiencia cardiaca. En: *Tratado de cardiología*. Medicina cardiovascular. 4ª ed. Madrid: Interamericana, Mc Graw Hill, 1993:439-68.
30. Takeda N. Mitochondrial DNA mutations in diabetic heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31:126-6.
31. Kitaoka H, Kameoka K, Suzuki Y, Sasaki E, Majima M, Takada K. A patient with diabetes mellitus, cardiomyopathy and a mitochondrial gene mutation: confirmation of a gene mutation in cardiac muscle. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:207-12.
32. Erbas T, Erbas B, Gedik O, Biberoglu S, Bekdik CF. Scintigraphic evaluation of left ventricular function and correlation with autonomic cardiac neuropathy in diabetic patients. *Cardiology* 1992;81:14-24.
33. Gourgou R, German MV, Rosenthal T. Neurohumoral variability in left ventricular dysfuction. *Am J Cardiol* 1995;75:354-9.
34. Bun HK. Evaluation of glycosylate hemoglobin and cronic complications in diabetic patients. *Diabetes Care* 1991;30:313-50.
35. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
36. Matsui H, Okumura K, Mukawa H, Hibino M, Toki Y, Ito T. Increased oxysterol contents in diabetic rat hearts: their involvement in diabetic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 1997;13:373-9.
37. Mc Neill JII. Role of elevated lipids in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31:867-71.

38. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy. An echocardiographic study of young diabetics. *Br Med J* 1978;11:404-7.
39. Factor SM, Borozuk A, Charron MJ, Fein FS, Van-Horven KH, Sonnenblick EH. Miocardial alterations in diabetes and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31:133-42.
40. Soto S, Rosado R, Río de la Torre C. Miocardiopatía diabética. *Bol Hosp San Juan de Dios* 1996;43:58-62.
41. Malik RA. Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin converting enzyme inhibitor? *Ann Med* 2000;32:1-5.

Recibido: 19 de febrero de 2001. Aprobado: 15 de marzo de 2001.

Dr. *Manuel Licea Puig*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.