



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo en adolescentes con diabetes tipo 1

Rocío Herrera-Márquez^a, Catalina Peralta-Cortázar^a, Alicia Contreras-Rodríguez^b, Jorge Hernández-Rodríguez^c y Gabriel Manjarrez-Gutiérrez^{d,e,*}

^aDivisión de Investigación y Departamento de Endocrinología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

^bUnidad de Gabinetes, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

^cDepartamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional, México D.F., México

^dLaboratorio de Patología Molecular, Unidad de Investigación Biomolecular, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

^eUnidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido el 22 de octubre de 2013; aceptado el 11 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;
Disfunción ventricular izquierda subclínica;
Adolescentes;
Corazón;
Obesidad;
Ecocardiograma

Resumen

Introducción: El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo (DDVI) y su asociación con el descontrol metabólico en adolescentes con diabetes tipo 1.

Métodos: Se trató de un estudio en 53 adolescentes con diabetes tipo 1 en dos fases: primero, un estudio transversal descriptivo y, después de realizar un ecocardiograma, un transversal comparativo. Se consideró DDVI cuando tuvieron tres o más datos ecocardiográficos alterados: velocidad de contracción auricular (relación E/A), tiempo de desaceleración (TD), tiempo de relajación volumétrico (TRVI) y función sistólica mayor de 50%. Además, se les determinaron los niveles de glucosa, de hemoglobina glucosilada y microalbuminuria.

Resultados: El 16.98% de los adolescentes diabéticos mostraron datos ecocardiográficos de DDVI, y el 15.10% correspondió al sexo masculino. El patrón pseudonormalizado se observó en 7.54%, en relación con el 5.66% del patrón de alteración de la relajación y del 3.77% del restrictivo. Estos pacientes, además, mostraron mayor tiempo de la enfermedad, obesidad y un aumento en la glucemia, en la hemoglobina glucosilada y de la microalbuminuria.

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: willisga@prodigy.net.mx, gmanjarrezg@gmail.com (G. Manjarrez-Gutiérrez).

Conclusiones: La DDVI es una complicación frecuente en los adolescentes con diabetes tipo 1. Aquellos con DDVI presentaron con mayor frecuencia obesidad, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y un peor control metabólico. Se propone que en estos pacientes se realice un diagnóstico oportuno y sistemático a través de un ecocardiograma.

© 2013 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 1 diabetes;
Left ventricular
diastolic dysfunction;
Adolescents;
Heart;
Obesity;
Echocardiogram

Subclinical left ventricular diastolic dysfunction in adolescents with type 1 diabetes

Abstract

Background: To determine the prevalence of subclinical left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) and its association with metabolic control in adolescents with type 1 diabetes.

Methods: We carried out a study in 53 adolescents with type 1 diabetes in two phases: cross-sectional and after performing two-dimensional M-mode echocardiogram and color Doppler, a cross-sectional comparison. Subjects were divided into two groups: the first without LVDD and the second with LVDD. LVDD was considered when there were three or more alterations according to echocardiographic data (rate of atrial contraction, time of deceleration, time of volumetric relaxation) accompanied by systolic function >50%. We also determined glucose, hemoglobin, glycosylate, and microalbuminuria.

Results: Of the adolescents with diabetes, 16.98% showed echocardiographic data of LVDD; 15.10% were male. Pseudonormalized pattern was observed in 7.54% compared to 5.66% with impaired relaxation pattern and 3.77% with restrictive pattern. Furthermore, there was a longer time of disease evolution, obesity and a significant increase of glycemia, glycosylated hemoglobin and microalbuminuria.

Conclusions: LVDD is a frequent complication in adolescents with type 1 diabetes. Those with LVDD had a higher prevalence of obesity, longer time of disease, and poorer metabolic control. Therefore, we propose that a timely and systematic search with echocardiogram is important in patients with type 1 diabetes.

© 2013 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. La enfermedad arterial coronaria es la complicación más común y representa más del 50% de las muertes en los pacientes diabéticos tipo 2 y casi el 25% en los diabéticos del tipo 1¹. Se conoce que a mayor descontrol metabólico, mayor la incidencia de complicaciones cardiovasculares²⁻⁶. En el estudio de Framingham se reportó que la presencia de diabetes aumenta de 2.5 a 5 veces más el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca⁷⁻⁹. Además, se ha observado que los pacientes que tienen insuficiencia cardiaca y que desarrollan diabetes tienen un mal pronóstico para la función y la vida.

En la actualidad, las lesiones del miocardio en los pacientes diabéticos no asociados a aterosclerosis coronaria, ni a hipertensión arterial, se describen como enfermedad muscular cardiaca del diabético (EMCD), donde participan cambios en la microcirculación, alteraciones metabólicas y, en fase tardía, la neuropatía autonómica. Esto conlleva al depósito de fibras de colágena en el intersticio cardíaco, hipertrofia de los miocardiocitos y depósitos de lípidos¹⁰⁻¹². El resultado de todas estas alteraciones se refleja en el

funcionamiento miocárdico, que inicia con una disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo (DDVI) y, en fases tardías, presenta la disfunción sistólica del mismo ventrículo¹³⁻¹⁵.

La DDVI en los adolescentes diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa puede considerarse como un marcador inicial de la EMCD. El método más empleado para su diagnóstico es la ecocardiografía, debido a su mayor difusión, alta sensibilidad y ausencia de complicaciones¹⁶⁻¹⁹. La ecocardiografía evalúa el flujo de llenado de la válvula mitral y en las venas pulmonares, y los tiempos y velocidad de relajación de los anillos mitral y tricuspídeo. Actualmente permite el estudio de la función diastólica regional de los segmentos basales y medios del ventrículo izquierdo (VI). Estos métodos ecocardiográficos han permitido demostrar diversas alteraciones de la función diastólica, que van desde un deterioro leve de la relajación miocárdica hasta cambios restrictivos del llenado ventricular¹⁶⁻¹⁹. Así pues, la DDVI se considera cuando existe un trastorno de la relajación o distensión ventricular o ambos, con un aumento de las presiones del llenado ventricular izquierdo y de la presión capilar pulmonar, acompañados de una función sistólica mayor del 50%¹⁶⁻¹⁹. La función sistólica, a su vez, depende de la función mecánica del VI, del acoplamiento

to ventrículo-arterial y de la volemia. El acortamiento de las fibras longitudinales y circunferenciales condiciona un mayor engrosamiento de la pared ventricular, con un incremento en la expulsión del volumen sistólico (VS). El 14% del acortamiento de las fibras miocárdicas producen aproximadamente el 40% de engrosamiento de la pared ventricular²⁰. Actualmente se conoce que varios índices relacionados con el acortamiento (*strain* longitudinal global, torsión y *twist*) pueden estar alterados en presencia de la fracción de eyeción (FEVI) normal²⁰⁻²³.

En México, no se conoce la frecuencia de la DDVI en adolescentes con diabetes tipo 1, aunque en otros países se ha reportado que oscila entre 18 y 69%²⁰⁻²³. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia de DDVI por ecocardiografía y su asociación con el descontrol metabólico en los adolescentes con diabetes tipo 1 sin complicaciones cardiovasculares.

2. Métodos

Este estudio fue aprobado por los comités de ética y de investigación del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social (registro R-2011-3604-1), y se efectuó de acuerdo con la declaración de Helsinki. Todos los padres de los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito y todos los adolescentes firmaron una carta de asentimiento. Se efectuó un estudio en 53 adolescentes, de sexo masculino o femenino, con diabetes mellitus tipo 1, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes²⁴. El estudio se llevó a cabo en dos fases: transversal descriptivo, para conocer la prevalencia de la DDVI, y transversal comparativo, para evaluar la asociación entre la DDVI y el descontrol metabólico.

Los pacientes fueron seleccionados del servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Se dividieron en dos grupos después de haber efectuado un estudio de ecocardiografía en modo M, bidimensional y Doppler color: el primero, el que no presentó datos ecocardiográficos de DDVI. El segundo fue el que tuvo datos de DDVI, pero no presentaban complicaciones cardiovasculares ni otra patología agregada y en el ecocardiograma tuvieron una función sistólica normal (criterios de inclusión). Los adolescentes diabéticos con cardiopatía congénita, hipertensión arterial, arterioesclerosis, infección aguda o crónica, trastornos hidroelectrolíticos, presencia de enfermedad hepática, ingesta de medicamentos, como antihistamínicos, antitrombóticos o antihipertensivos, no fueron considerados para el estudio (criterios de exclusión).

Todos los adolescentes se alimentaron con una dieta normal de 55 Kcal/kg/día (proteínas 15%, carbohidratos 55%, lípidos 30%). Además, fueron tratados con una combinación de insulina de acción rápida e intermedia a razón de 1 a 1.5 U/kg/día. Entre las 07.00 y las 08.00 h y 12 h después del último alimento, 3 ml de sangre fueron colectados por venopunción para determinar niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y microalbuminuria. También se les efectuó un ecocardiograma transtorácico en modo M, bidimensional y Doppler color, para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo.

2.1. Ensayos bioquímicos

La glucosa sérica fue determinada por el método de glucosa oxidasa (valores normales, 60-100 mg/dl)²⁵, la hemoglobina glucosilada por cromatografía de intercambio catiónico (valores normales, 4.8 a 5.9%)²⁶, y microalbuminuria (valor normal menor de 300 mg/24 h) por el método de Doumas y colaboradores²⁷. El colesterol, los triglicéridos, las lipoproteínas HDL y LDL-colesterol fueron cuantificados a través de un Kit Flex® reagents cartridge (Dade Behring Inc, Newark, DE) que utiliza un método enzimático colorimétrico.

2.2. Estudio de ecocardiografía

Se realizó el estudio Doppler, modo-M y bidimensional, con un equipo de ecocardiografía (Philips modelo iE33) con un transductor de 3.5 MHz. Todos los estudios fueron efectuados y analizados por el mismo ecocardiografista. Las mediciones de los diámetros telediastólico y telesistólico del VI y la medición de la fracción de eyeción del VI (FEVI) se obtuvieron de acuerdo con los criterios de la Sociedad Americana de Ecocardiografía²⁸. La masa ventricular se determinó mediante la fórmula de Devereux. La hipertrofia ventricular se definió como el índice de masa del VI superior a 110 g/m² en hombres y mayor de 100 g/m² en mujeres. El registro del flujo de llenado ventricular izquierdo se obtuvo a través de la ventana apical por los métodos descritos por la Asociación de Ecocardiografía de la Sociedad Interamericana de Cardiología²⁶. Se obtuvieron las siguientes mediciones: velocidad del flujo diastólico temprano (pico E), velocidad del flujo del pico diastólico tardío (pico A), su índice (E/A), tiempo de desaceleración de la onda E (TD) y tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI). La disfunción diastólica se determinó en relación con la presencia de tres patrones de llenado ventricular: tipo 1 (alteraciones en la relajación con la presencia de una relación E/A ≤ 1, TD ≥ 250 mseg y TRIVI ≥ 150 mseg); tipo 2 (patrón pseudonormalizado con una relación E/A de 1 a 2, TD de 150 a 250 mseg y TRIVI <150 mseg). Este patrón se confirmó con la presencia de una velocidad de propagación de color (Vp) menor de 50 mseg o una diferencia entre el tiempo de la duración de la Ar y la duración de la onda A mitral (Ar-A). Con incrementos en la presión al final de diástole ventricular izquierda (PFDVI), la velocidad de la Ar incrementa >35 cm/seg y la duración de la Ar se incrementan. El patrón tipo 3 restrictivo, con una relación E/A >2, TD <150 mseg y TRIVI acortado. Con una velocidad de la onda A reversa mayor de 35 cm/seg y duración Am<Ar^{16-19,28-31}. Todas estas imágenes se obtuvieron en 4, 3 y 2 cámaras en bidimensional y en eje corto paraesternal a nivel basal y apical, para ser analizados posteriormente con el programa de Q-Lab. Se grabaron los estudios en el mismo equipo, los cuales a su vez fueron reevaluados por otro médico especializado en ecocardiografía (en forma cegada).

2.3. Análisis estadísticos

Se utilizó estadística descriptiva para las variables demográficas: porcentajes, medias y desviaciones estándar. Para los parámetros ecocardiográficos se efectuó también estadística descriptiva. Las diferencias entre los valores promedio fueron analizadas por la prueba *t* de Student y el coeficiente de variación de Levene, con un nivel de significación de *p* < 0.05.

3. Resultados

El aspecto más interesante del presente trabajo fue determinar la prevalencia de DDVI a través de un ecocardiograma en adolescentes con diabetes tipo 1. De los 53 pacientes incluidos en el presente estudio, el 16.98% presentó datos ecocardiográficos compatibles con DDVI, 15.10% correspondió al sexo masculino en relación con el 1.88% que mostró el sexo femenino. El patrón de llenado pseudonormalizado predominó en el 7.54%, en comparación con el patrón de alteración en la relajación (5.66%) y con el patrón restrictivo (3.7%) (tabla 1).

Interesantemente, los pacientes con diabetes tipo 1 que mostraron datos ecocardiográficos compatibles con DDVI tenían mayor tiempo de evolución de la enfermedad (5.17 ± 1.60 años vs 3.44 ± 0.74 años). También presentaron un mayor peso corporal, talla e índice de masa corporal (IMC) en comparación con los adolescentes diabéticos que no presentaron datos ecocardiográficos de DDVI (tabla 2).

Por otra parte, los adolescentes con diabetes tipo 1 que tuvieron DDVI mostraron un mayor descontrol metabólico, con elevación significativa de niveles de glucemia (126.2 ± 9.29 vs 180.7 ± 15.5), de la hemoglobina glucosilada (8.47 ± 1.63 vs 10.01 ± 1.76) y microalbuminuria (6.09 ± 1.48 vs 9.07 ± 1.85) en relación con los adolescentes diabéticos que no cursaron con DDVI ($p < 0.05$) (tabla 3).

4. Discusión

La diabetes mellitus induce dos tipos de complicaciones en el corazón, la aterosclerosis coronaria³² y la EMCD³³. La DDVI se considera una fase temprana de EMCD^{10,34} que se observa en pacientes diabéticos que no presentan ninguna sintomatología cardiovascular. La frecuencia oscila entre el 18 y el 69%. Esta amplia diferencia posiblemente se deba a las diferentes formas de seleccionar a los pacientes, a las técnicas de exploración y a las distintas definiciones de la DDVI^{20,21}. En este estudio se observó que el 16.98% de los adolescentes con diabetes tipo 1 presentó datos ecocardiográficos compatibles con DDVI. Por otra parte, diversos estudios efectuados en los pacientes diabéticos concuerdan que la mayor prevalencia de DDVI se incrementa con el mal control metabólico de la enfermedad y con la obesidad en los pacientes³⁵⁻³⁷. En este trabajo también se observó que los adolescentes diabéticos presentaban dichos factores de riesgo, obesidad y mal control metabólico.

El diagnóstico de la DDVI se basa en los hallazgos ecocardiográficos, puesto que este método evalúa fundamentalmente el flujo transmitral mediante Doppler, y las mediciones de la velocidad de llenado ventricular, tiempo de desaceleración, tiempo de relajación isovolumétrico y la valoración de los patrones de flujo. Conforme la función miocárdica diastólica empeora, el llenado diastólico precoz (onda E) se reduce y el patrón muestra un retraso en la relajación miocárdica. Sin embargo, cuando la presión de la aurícula izquierda aumenta, la onda E vuelve a la normalidad, con un patrón de flujo mitral indistinguible de lo normal, por lo que se ha denominado patrón pseudonormal¹⁶⁻¹⁹. A medida que progresa la DDVI se desarrolla un patrón de llenado restrictivo, el cual refleja la presión elevada de la aurícula izquierda y suele acompañarse de síntomas de in-

Tabla 1 Patrón ecocardiográfico de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en adolescentes con diabetes tipo 1

	Adolescentes con diabetes tipo 1	
	n = 53	%
DDVI*	n = 9	16.98
<i>Sexo</i>		
Masculino	8	15.10
Femenino	1	1.88
<i>Alteración de la relajación</i>	3	5.66
<i>Patrón pseudonormalizado</i>	4	7.54
<i>Patrón restrictivo</i>	2	3.77

DDVI: disfunción diastólica del ventrículo izquierdo; relación E/A: velocidad de contracción auricular; TD: Tiempo de desaceleración; TRIVI: tiempo de relajación volumétrico.

*DDVI: Presencia de tres datos ecocardiográficos anormales (relación E/A, TD, TRIVI).

Tabla 2 Datos clínicos de adolescentes con diabetes tipo 1

	Sin DDVI		Con DDVI	
	(n = 44)	CV	(n = 9)	CV
Edad (años)	14.00 ± 1.50	0.10	14.89 ± 1.162	0.07
Peso corporal (kg)	48.31 ± 9.87	0.20	$63.49 \pm 7.26^*$	0.11
Talla (m)	1.53 ± 0.08	0.05	$1.64 \pm 0.05^{**}$	0.03
IMC (kg/m^2)	20.08 ± 2.79	0.13	$25.57 \pm 2.72^*$	0.10
Tiempo de evolución (años)	3.44 ± 0.74	0.21	$5.17 \pm 1.60^*$	0.30

DDVI: disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo; CV: coeficiente de variación.

Cada punto representa los valores promedio \pm desviación estándar. La diferencia entre grupos fue determinada por la prueba t de Student.

* $p < 0.01$ y ** $p < 0.001$.

Tabla 3 Datos bioquímicos de adolescentes con diabetes tipo 1

	Sin DDVI		Con DDVI	
	(n = 44)	CV	(n = 9)	CV
Glucosa (mg/dl)	126.2 ± 9.29	0.07	$180.7 \pm 15.5^{**}$	0.08
HbA1C (%)	8.47 ± 1.63	0.19	$10.01 \pm 1.76^*$	0.17
Colesterol (mg/dl)	158.4 ± 33.44	0.21	154.1 ± 19.41	0.12
HDL (mg/dl)	57.05 ± 14.02	0.24	50.89 ± 10.33	0.20
LDL (mg/dl)	85.57 ± 26.55	0.31	77.98 ± 24.33	0.31
VLDL (mg/dl)	17.42 ± 5.45	0.31	20.62 ± 3.05	0.14
TGS (mg/dl)	81.37 ± 17.54	0.21	89.0 ± 17.01	0.19
Microalbuminuria	6.09 ± 1.48	0.24	$9.07 \pm 1.85^*$	0.20

DDVI: disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo; CV: coeficiente de variación; TGS: triglicéridos.

Cada punto representa los valores promedio \pm desviación estándar. La diferencia entre grupos fue determinada por la prueba t de Student.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

suficiencia cardíaca. A pesar de la utilidad de estas mediciones, existe una limitación que radica en la dependencia de estas técnicas de la precarga. Esto implica que un mismo paciente pueda cambiar de patrón de flujo mitral en función de que la presión en la aurícula izquierda aumente o disminuya. Por esto, la valoración del patrón del flujo de las venas pulmonares puede limitar estas variaciones y permitir la diferenciación entre el patrón normal y el pseudonormal²⁸⁻³⁰. En el grupo de pacientes diabéticos que presentaron datos ecocardiográficos compatibles con DDVI, el patrón tipo 2 o patrón pseudonormalizado predominó en el 7.54% del total de los pacientes. El patrón 1, alteración de la relajación, y el patrón 3, se observaron en el 5.66 y el 3.77%, respectivamente. Estos hallazgos son interesantes puesto que, frecuentemente, se asocian con un mayor tiempo de evolución del cuadro diabético y con un descontrol metabólico de la enfermedad³⁶⁻³⁸, aspectos que presentaron los adolescentes con diabetes tipo 1 y DDVI estudiados en este trabajo.

Asimismo, existe el consenso general de que la hiperglucemia crónica es uno de los factores de riesgo que frecuentemente está implicado en la fisiopatología de la DDVI, debido a que, durante el estado diabético, se produce glucosilación no enzimática de las proteínas en los miocardiocitos, aumento del estrés oxidativo, activación de la proteína cinasa C y depósito de fibras de colágeno en el intersticio miocárdico^{10-12,39}. Por lo tanto, la relación que guarda el control glicémico con los índices ecocardiográficos de DDVI apoya la hipótesis de que la hiperglucemía induce el inicio de la EMCD^{10,34,38}. En este contexto, los resultados clínicos y bioquímicos observados en los pacientes diabéticos que tuvieron DDVI, confirmaron el hecho de que el mal control metabólico, aunado a la obesidad y a la hiperálbuminuria, son parámetros determinantes de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

En conclusión, la DDVI es una complicación frecuente (16.98%) en los adolescentes con diabetes tipo 1. Aquellos con DDVI presentaron obesidad con mayor frecuencia, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y demostraron un peor control metabólico. Por lo tanto, proponemos efectuar una búsqueda oportuna y sistemática de esta complicación a través de un estudio de ecocardiografía en todos los pacientes adolescentes con diabetes tipo 1.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se efectuó gracias al apoyo financiero otorgado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (FIS/IMSS/PROT/G11-2/102).

Referencias

1. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699-703.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
3. Grandi AM, Piantanida E, Franzetti I, Bernasconi M, Maresca A, Marnini P, et al. Effect of glycemic control on left ventricular diastolic function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006;97:71-6.
4. Jarnert C, Landstedt-Hallin L, Malmberg K, Melcher A, Ohrvik J, Persson H, et al. A randomized trial of the impact of strict glycaemic control on myocardial diastolic function and perfusion reserve: a report from the DADD (Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction) study. *Eur J Heart Fail*. 2009;11: 39-47.
5. Skyler JS, Bergenfelz R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:298-304.
6. Lind M, Bounias I, Olsson M, Gudbjörnsdottir S, Svensson AM, Rosengren A. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet*. 2011;378:140-6.
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2:120-6.
8. Croft JB, Giles WH, Pollard RA, Keenan NL, Casper ML, Anda RF. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med*. 1999;159:505-10.
9. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001;22: 1318-27.
10. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Metab*. 2003;29:455-66.
11. Brooks BA, Franjic B, Ban CR, Swaraj K, Yue DK, Celermajer DS, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:739-46.
12. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117:43-51.
13. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004;93:870-5.
14. Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, Mottram PM, Prins JB, Marwick TH. Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am Heart J*. 2005;149:349-54.
15. Baldi JC, Aoina JL, Whalley GA, Carrick-Ranson G, Walsh HA, O'Shaughnessy H, et al. The effect of type 2 diabetes on diastolic function. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38:1384-8.
16. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:865-75.
17. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:290-7.
18. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart*. 2003;89(suppl 3): iii18-iii23.

19. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Boschilia T, Capuano RL, Cortese MDS. Deformação miocárdica tangencial (*shear strain*) em indivíduos normais: o seu significado. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2009;22:20-6.
20. Uusitupa M, Mustonen J, Laakso M, Vainio P, Länsimies E, Talwar S, et al. Impairment of diastolic function in middle-aged type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients free of cardiovascular disease. *Diabetologia.* 1988;31:783-91.
21. Paillole C, Dahan M, Paycha F, Solal AC, Passa P, Gourgon R. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Cardiol.* 1989;64:1010-6.
22. Kim EH; Kim YH. Left ventricular function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Korean Circ J.* 2010; 40:125-30.
23. Wojcik M, Rudzinski A, Starzyk J. Left ventricular diastolic dysfunction in adolescents with type 1 diabetes reflects the long- but not short-term metabolic control. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:1055-64.
24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36(suppl 1):S67-S74.
25. Bentley R. Glucose oxidase. En: Boyer PD, Lardy H, Myrbäck K, editores. *The Enzymes.* New York: Academic Press;1963. p. 567-86.
26. Cole RA, Soeldner JS, Dunn PJ, Bunn HF. A rapid method for the determination of glycosylated hemoglobins using high-pressure liquid chromatography. *Metabolism.* 1978;27:289-301.
27. Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta.* 1971;31:87-96.
28. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
29. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1527-33.
30. Dagdelen S, Eren N, Karabulut H, Akdemir I, Ergelen M, Saglan M, et al. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure by color M-mode Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14:951-8.
31. Burns AT, La Gerche A, D'hooge J, Maklassac AL, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:283-9.
32. Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Francis CK, Harthorne JW. Cardiomyopathy syndrome due to coronary artery disease. II: Increased prevalence in patients with diabetes mellitus. A matched pair analysis. *Br Heart J.* 1977;39:740-7.
33. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972;30:595-602.
34. Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-independent (type I) diabetic patients—one more piece of the puzzle of diabetic cardiopathy. *Clin Cardiol.* 1993;16: 784-90.
35. Fernández-Fúnez A, Cabrera R, Hernández A, Requejo R, Rueda A, Fernández-Zamora F, et al. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:603-10.
36. Singh-Linares O, Licea-Puig ME, Martínez-García R, Díaz-Félix A. Disfunción ventricular izquierda subclínica en diabéticos tipo 1 con 10 o más años de evolución de la diabetes. *Rev Cubana Endocrinol.* 2001;12:105-14.
37. Noh JH, Doh JH, Lee SY, Kim TH, Lee H, Song HY, et al. Risk factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes patients without hypertension. *Korean Diabetes J.* 2010;34:40-6.
38. von Bibra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia.* 2010;53:1033-45.
39. Manjarrez-Gutiérrez G, Hernández-Chávez V, Neri-Gómez T, Boyzo-Montes de Oca A, Mondragón-Herrera JA, Hernández-Rodríguez J. Hallazgos anatomo-patológicos durante el desarrollo de la miocardiopatía diabética en la rata. *Cir Cir.* 2014; 82:11-1.