

ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1: ASOCIACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS

Darwing Villalta¹, Yannely Carrero², Tibisay Miranda¹, José Donis², Maite González², Mariela Paoli¹

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(1): 41-54

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la frecuencia de alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo (FDVI) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), en comparación con sujetos no diabéticos, así como su asociación con variables clínicas y bioquímicas.

Métodos: Estudio observacional, analítico, transversal. Se incluyeron 60 pacientes, 30 con DM1, 16 del sexo femenino y 14 del masculino, y 30 sujetos control sin DM1, ajustados a edad, sexo e índice de masa corporal. Edad en pacientes con DM1 27,70±7,42 años y en controles 27,80±7,30 años. Se realizó examen físico, determinación de glucemia, lipidograma y ecocardiograma modo-M, bidimensional y Doppler.

Resultados: El 33,3% (10 pacientes) con DM1 tuvo alteración de la FDVI frente a 3,3% (1 sujeto) en el grupo control (Odds ratio: 14,5; IC95%:1,71-122,39; p=0,003). Las variables ecocardiográficas razón E/e', velocidades de la onda e' Septal, onda e' Lateral y volumen auricular izquierdo indexado mostraron diferencias significativas entre los grupos (p<0,001). Mayor edad, mayores niveles de glucemia, de triglicéridos, de cLDL y mayor duración de la diabetes, tuvieron correlación significativa con cambios patológicos en las variables ecocardiográficas. La duración de la DM1 mayor a 12 años aumenta 11 veces el riesgo de presentar función diastólica alterada.

Conclusión: Un tercio de los pacientes adultos jóvenes con DM1 presentaron alteración de la FDVI, en ausencia de síntomas clínicos. La hipertrigliceridemia y la duración de la diabetes son buenos predictores de función diastólica alterada en DM1. La evaluación cardíaca de rutina es necesaria para detectar alteraciones subclínicas y prevenir las manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

Palabras Clave: Función diastólica del ventrículo izquierdo, diabetes mellitus tipo 1.

ALTERATION OF THE DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN DIABETES MELLITUS TYPE 1: ASSOCIATION WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL VARIABLES

ABSTRACT

Objective: To study the frequency of alteration of the diastolic function of the left ventricle (DFLV) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in comparison with non-diabetic subjects, as well as its association with clinical and biochemical variables,

Artículo recibido en: Octubre 2020. Aceptado para publicación en: Enero 2021
Dirigir correspondencia a: Darwing Villalta; Email: darwingvillalta@hotmail.com.

Methods: Observational, analytical and cross-sectional study. Sixty patients, 30 with T1DM, 16 female and 14 male, and 30 control subjects without T1DM, adjusted for age, sex and body mass index were included. The age in patients with T1DM was 27.70 ± 7.42 years, and in controls was 27.80 ± 7.30 years. Physical examination, glycaemia determination, lipid profile and echocardiogram, M-mode, two-dimensional and Doppler were performed.

Results: A 33.3% of altered DFLV was detected in patients with T1DM versus 3.3% in patients control (Odds ratio: 14,5; CI95%:1,71-122,39; $p=0,003$). The echocardiographic variables E/e' ratio, velocities of the e' Septal, e' Lateral waves and the left atrial volume indexed exhibited significant differences between groups ($p<0,001$). Older age, higher blood glucose, triglycerides and cLDL levels, and longer duration of diabetes, had a significant correlation with pathological changes in the echocardiographic variables. Diabetes duration greater than 12 years increases 11 times the risk of having altered diastolic function.

Conclusion: One third of the young adult patients with T1DM had altered DFLV in absence of clinical symptoms. Hypertriglyceridemia and the diabetes duration are good predictors of altered diastolic function in T1DM. Routine cardiac evaluation is necessary to detect subclinical alterations and prevent the manifestations of heart failure.

Keywords: Diastolic function of the left ventricle; type 1 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad compleja y crónica que requiere estrategias de reducción de riesgo multifactoriales, más allá del control glucémico, para prevenir complicaciones agudas a largo plazo¹; resulta de la destrucción autoinmune de las células β del páncreas endocrino y representa alrededor del 10% de los casos de diabetes en el mundo². Las patologías cardiovasculares son objeto de estudio en pacientes con diabetes. La alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo (FDVI) constituye un predictor de falla cardíaca y mortalidad a largo plazo; es uno de los signos más tempranos de compromiso miocárdico en pacientes con diabetes. La presencia de diabetes aumenta de 2,5 a 5 veces el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca³⁻⁵.

La afectación del miocardio del diabético no asociada a aterosclerosis coronaria ni a HTA sistémica se denomina Enfermedad Muscular Cardíaca del Diabético (EMCD)⁶. Su patogenia se considera multifactorial y se han implicado alteraciones en la microcirculación del miocardio, cambios metabólicos y neuropatía autonómica

cardíaca, lo que conlleva al depósito de colágeno en el intersticio, a hipertrofia de los miocitos y a depósito de lípidos en el interior de éstos⁷. La consecuencia es la anormalidad del funcionamiento miocárdico, que comienza con alteración de la FDVI, la cual puede considerarse un marcador precoz de EMCD⁸. La EMCD inicialmente es asintomática y reversible, sin embargo es progresiva, y un diagnóstico tardío empeora el pronóstico⁹. La ecocardiografía es el método más utilizado para el diagnóstico de alteración de la FDVI debido a su mayor difusión, alta rentabilidad y ausencia de complicaciones^{7,10}.

En el 2016, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares¹¹ actualizaron las recomendaciones para la evaluación de la FDVI cuando la fracción de eyección es normal y Mitter *et al*¹² publicaron en 2017 un algoritmo para el diagnóstico de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) con ecocardiografía doppler. Caballero *et al*¹³ recomiendan evaluar la normalidad o alteración de los parámetros ecocardiográficos de FDVI con valores de referencia según los rangos de edad y no con

valores fijos, con base a su estudio donde encontraron que las ondas E y e' fueron más altas en sujetos más jóvenes y disminuyeron progresivamente en los mayores, mientras que la razón E/e' aumentó con el envejecimiento; apoyan la necesidad de establecer la normalidad o alteración de los parámetros ecocardiográficos según los rangos de edad y no con valores fijos.

Fernández *et al*⁷ encontraron en 35 jóvenes españoles con DM1, sin síntomas cardiovasculares, que la alteración de la FDVI estuvo presente en 13 (37,1%) de ellos y en ninguno de los pacientes control; los afectados tenían mayor edad, en su mayoría eran varones, con peor control glucémico, más alteración del metabolismo lipídico y mayores concentraciones de microalbuminuria. En el entorno latinoamericano, Herrera *et al*⁵ estudiaron 53 adolescentes con DM1, de ambos sexos, y hallaron que el 16% (n=9) presentó DDVI; los afectados eran varones, tenían mayor duración de la enfermedad, mayor índice de masa corporal (IMC), peor control metabólico y microalbuminuria.

En Venezuela no hay estudios sobre la frecuencia de alteración de la FDVI en pacientes con DM1, por lo cual se planteó determinar su frecuencia en los pacientes con DM1 del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), así como su asociación con variables clínicas y bioquímicas que permitan sospechar el diagnóstico e intervenir precozmente para retrasar su desarrollo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Estudio observacional, analítico y transversal. Se seleccionaron al azar 30 pacientes con DM1 mayores de 18 años de la consulta externa del Servicio de Endocrinología del IAHULA, y 30 sujetos controles sin DM, ajustados por edad, sexo y estado nutricional. Se cumplió con el tamaño de muestra adecuado, que correspondió a 30 pacientes para cada grupo, calculado con los

siguientes datos: una población de 80 pacientes con DM1 mayores de 18 años que se controlan en nuestro Servicio, una frecuencia de función diastólica alterada del 37% en pacientes con DM1 y de 0% en sus controles no diabéticos, según Fernández *et al*⁷, y un valor alfa de 0,05. Se excluyeron sujetos en tratamiento con fármacos hiperglucemiantes, con patologías hematológicas como anemia o hemoglobinopatías, sujetos con HTA, cardiopatía hipertensiva, isquémica, valvular o congénita, arritmias cardíacas, función sistólica ventricular izquierda alterada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%), enfermedad pulmonar, enfermedad renal crónica grado 3 o mayor, hipotiroidismo, alcoholismo, pacientes con DM1 que tuvieran complicaciones crónicas de la enfermedad y gestantes.

Procedimiento

Los sujetos firmaron el consentimiento informado y se recolectaron datos respecto a: número de historia clínica, antecedentes familiares y personales, edad, sexo, peso, talla, presión arterial, glucemia en ayunas y postprandial de los últimos 3 meses y tratamientos que recibía. Se calculó el índice de masa corporal ($IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$), y se determinó el estado nutricional por la OMS¹⁴ como bajo peso <18,50 kg/m², normal entre 18,50 y 24,99 kg/m², sobrepeso entre 25 y 29,99 kg/m² y obesidad ≥ 30 kg/m².

Se realizó ecocardiograma bidimensional, Doppler y Doppler tisular, con un equipo modelo ALOKA prosound α 7, con un transductor de 3.5 MHz. Todos los estudios fueron efectuados y analizados por el mismo ecocardiografista, quien no conocía la condición del sujeto. Las mediciones se obtuvieron de acuerdo con las recomendaciones actuales¹¹; con el transductor en la ventana cuatro cámaras se obtuvo el volumen de la aurícula izquierda indexado; luego se analizó el patrón de flujo transmitral utilizando doppler pulsado sobre las valvas de la válvula mitral, se obtuvieron mediciones de: Velocidad de la onda E, que representa la velocidad del flujo transmitral durante la fase de llenado pasivo temprano expresada en m/seg, tomando como referencia

la velocidad del flujo máximo en diástole precoz; Velocidad de la onda A, que representa la contribución auricular izquierda al llenado ventricular en m/seg, tomando como referencia la máxima velocidad de flujo en telediástole (tras la onda P del ECG); razón E/A: definido como un índice que refleja la relativa contribución de la aurícula al llenado ventricular izquierdo; tiempo de desaceleración de la onda E, medido entre el pico de la onda E y la línea basal. Posteriormente con doppler tisular se evaluó la velocidad de la onda e' Lateral y la onda e' Septal del anillo mitral. Con este dato se obtuvo la razón E/e'; por último se observó la presencia de regurgitación tricuspídea (RT), con doppler color, en caso de observarse un artefacto (aliasing), se cuantificó la velocidad máxima con doppler continuo.

El diagnóstico de alteración de la FDVI se realizó usando dos criterios; el primero, con los puntos de corte de los 4 parámetros recomendados por la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares¹¹, y el segundo método, utilizando como puntos de corte de los mismos 4 parámetros, los obtenidos en la distribución por percentiles (pc) del grupo control de este estudio (Tabla I). Así, los valores considerados patológicos fueron: 1.-Razón E/e' >14 según las guías actuales¹¹, o >pc 95 del grupo control, esto es >7,07. 2.- Velocidad de la onda e' Septal <7 cm/seg y/o velocidad de la onda e' Lateral <10 cm/seg, o valores <pc 5 del grupo control, es decir <11 cm/seg para la onda e' Septal y/o <11,55 cm/seg para la onda e' Lateral. 3.-Velocidad de la regurgitación tricuspídea >2,8 m/seg, o >pc 90 del grupo control, es decir >2,67

m/seg. 4.-Volumen de la aurícula izquierda indexado >34 mL/m², o >pc 95 del grupo control, esto es, >21,45 mL/m². Posteriormente se clasificó como FDVI Normal si había 1 o ningún parámetro alterado o FDVI Alterada si tenía 2 o más de los parámetros alterados¹⁰.

La determinación de la glucemia y el perfil lipídico se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA por método colorimétrico enzimático y Hb1Ac por turbidimetría en el laboratorio privado CDEA, sin embargo, ésta última se pudo realizar en solo dos pacientes por carencia temporal del material en nuestra ciudad. Se procesaron por métodos que cumplieron con los criterios de estandarización establecidos para el procesamiento de esta prueba, en equipos de marca reconocida. Se consideró buen control glucémico si el porcentaje de HbA1c era menor a 7%, o si el promedio de la glucosa plasmática diaria de los últimos 3 meses en ayunas estaba entre 80-130 mg/dL y postprandial: <180 mg/dL¹⁵; valores mayores se consideraron mal control glucémico. El diagnóstico de dislipidemia se realizó según la Asociación Americana de Diabetes¹⁶ si cumplía cualquiera de los siguientes parámetros: colesterol HDL en hombres <40 mg/dL, en mujeres <50 mg/dL; colesterol LDL >100 mg/dL; triglicéridos: >150 mg/dL. En el grupo control, considerados sin factores de riesgo, el colesterol LDL fue categorizado según la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos¹⁷ como alterado si se encontraba por encima de 130 mg/dL. Se cumplieron los lineamientos propuestos por la Declaración de Helsinki sobre trabajos de investigación.

Tabla I. Distribución por percentiles de las variables ecográficas en el grupo control.

Variable	n	5	10	50	90	95
E/e'	30	3,30	3,57	5,08	6,84	7,07
e' Septal (cm/seg)	30	11,00	11,10	15,00	17,00	17,90
e' Lateral (cm/seg)	30	11,55	14,00	18,50	21,00	22,45
Vel Reg. Tricuspídea (m/seg)	19	0,77	0,79	1,63	2,67	--
Vol Aur Izq Index	30	6,78	8,59	13,00	19,00	21,45

Análisis estadístico

Los datos se presentan en gráficos y tablas, las variables categóricas en números absolutos y porcentajes y las variables cuantitativas en media y desviación estándar. La asociación entre variables categóricas se determinó mediante la aplicación del Chi cuadrado o el test de Fisher, y cuando fue pertinente se calculó el odds ratio. Las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas se determinaron con el test de t de Student o su equivalente no paramétrico. Se realizó una matriz de correlación entre las variables cuantitativas y un análisis de regresión logística con la presencia o no de función diastólica alterada como variable dependiente para determinar los parámetros ecocardiográficos y metabólicos que más influyeron en el diagnóstico. Se consideró significativo estadísticamente una $p < 0,05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS para Windows-20.

RESULTADOS

Las características clínicas y determinaciones bioquímicas de los pacientes y controles se presentan en la Tabla II. De los pacientes diabéticos, 16 eran del sexo femenino (53,3%) y 14 del masculino (46,7%), y en el grupo control el 56,7% (n=17) eran de sexo femenino y el 43,3% (n=13 del masculino). El promedio de edad en los pacientes con DM1 fue de $27,70 \pm 7,42$ años, y el de los controles de $27,80 \pm 7,30$ años, siendo la edad mínima 18 años y la máxima 43 años. No hubo diferencias en la edad y en la distribución por sexo entre casos y controles. El promedio de IMC fue similar en los pacientes con DM1 y en los controles ($22,88 \pm 2,60$ frente a $21,90 \pm 2,78$ Kg/m²). En cuanto al estado nutricional, la mayoría estaba en normopeso (73,3% de los casos y 76,7% del grupo control) seguidos de 23,3% en sobrepeso en el grupo con DM1 y 16,7% de los controles; no hubo obesidad. No se observó diferencia estadística en estas variables, ni en la presión arterial, entre los grupos. El promedio de duración de la diabetes fue de $14,08 \pm 7,60$ años, con un rango de 2 hasta 30 años, sin diferencias significativas según sexo.

Por definición, la glucemia en ayunas estuvo significativamente más elevada en el grupo con DM1 al igual que la glucemia 2 horas postprandial. En el grupo con DM1, el 53,3% (n=16) presentó mal control y el 46,7% (n=14) buen control, sin diferencia significativa por sexo. Los promedios de triglicéridos, colesterol total, cHDL y cLDL no mostraron diferencias significativas entre el grupo de casos y de controles, aunque al clasificarlos, el porcentaje de pacientes con dislipidemia fue más alto en el grupo con DM1 (60%, n=18) que en el grupo control (33,3%, n=10), lo cual fue significativo estadísticamente ($p=0,038$) (Tabla II).

Los parámetros ecocardiográficos evaluados se muestran en la Tabla III. El promedio del volumen de la aurícula izquierda ajustado por superficie corporal y de la razón E/e', se encontraron significativamente más altos el grupo con DM1 que en el grupo control, mientras que el promedio del tiempo de desaceleración de la onda E (TDEc), de la velocidad de la onda e' Septal y la onda e' Lateral del anillo mitral, se encontraron significativamente más bajos en los pacientes con DM1. Las demás variables no fueron diferentes entre los grupos. Estos resultados fueron similares al clasificar por sexo.

Con los puntos de corte de Nagueh *et al*¹¹ para la evaluación de la FDVI por ecocardiografía, se observó que ningún paciente, ni diabético ni control, cumplió los criterios para alteración de la función diastólica, a pesar de que los promedios de las variables ecocardiográficas involucradas eran significativamente diferentes entre los grupos de diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, usando los puntos de corte obtenidos de la distribución por percentiles del grupo control, se aprecia que el 33,3% de los pacientes con DM1 presentó función diastólica alterada (n=10) frente a sólo 3,3% (n=1) de los no diabéticos; se encontró una asociación estadística significativa entre DM1 y función diastólica alterada ($p=0,003$), con un riesgo 14,5 veces mayor de presentar esta alteración si se

Tabla II. Variables clínicas y bioquímicas de los pacientes diabéticos y no diabéticos

Variab les	Diabéticos n=30	No Diabéticos n=30	Valor p
Sexo			
Femenino	16 (53,3)	17 (56,7)	NS
Masculino	14 (46,7)	13 (43,3)	NS
Edad (años)	27,70 ± 7,42	27,80 ± 7,30	NS
Peso (Kg)	60,33 ± 9,19	58,85 ± 8,89	NS
Talla (m)	1,62 ± 0,08	1,63 ± 0,07	NS
IMC (Kg/m²)	22,88 ± 2,60	21,90 ± 2,78	NS
Estado Nutricional:			
Bajopeso	1 (3,3)	2 (6,7)	NS
Normopeso	22 (73,3)	23 (76,7)	NS
Sobrepeso	7 (23,3)	5 (16,7)	NS
TA Sistólica (mm Hg)	105,07 ± 11,37	107,07 ± 10,42	NS
TA Diastólica (mm Hg)	66,10 ± 7,81	67,27 ± 8,36	NS
Duración Diabetes (años)	14,08 ± 7,60	--	--
Rango	2 a 30 años	--	--
Glucemia Ay (mg/dL)	137,42 ± 57,44	80,16 ± 7,54	0,0001
Glucemia 2 hs (mg/dL)	180,47 ± 72,98	119,50 ± 3,53	0,0001
Control Metabólico			
Buen Control	14 (46,7)	--	--
Mal Control	16 (53,3)	--	--
Triglicéridos (mg/dL)	135,71 ± 85,94	105,96 ± 47,13	
Colesterol Total (mg/dL)	194,41 ± 77,64	167,93 ± 41,72	NS
cHDL (mg/dL)	63,30 ± 23,79	57,08 ± 16,39	NS
cLDL (mg/dL)	103,96 ± 65,11	89,69 ± 39,56	NS
Dislipidemia	18 (60,0)	10 (33,3)	0,038

Datos en X±DE y n (%). NS: No significativo. TA: Tensión arterial, cHDL: colesterol de la lipoproteína de alta densidad, cLDL: colesterol de la lipoproteína de baja densidad.

padece DM1 (IC95%: 1,71-122,39. Tabla III).

Para determinar el parámetro ecocardiográfico que más influyó en el diagnóstico de función diastólica alterada en este grupo de pacientes con DM1, se realizó un análisis de regresión logística con la presencia o no de función diastólica alterada como variable dependiente, y la razón E/e', la velocidad de la onda e' Septal y onda e' Lateral del anillo

mitral, que tuvieron significancia en el análisis univariante, como variables independientes; se encontró que en el análisis multivariante solo mantiene significancia la velocidad de onda e' Lateral, donde una disminución en su valor aumenta el riesgo de alteración de la función diastólica, con un R² de 0,562 y un odds ratio de 1,08 (IC95%: 1,09-2,99).

Tabla III. Variables ecocardiográficas y frecuencia de alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo en los pacientes diabéticos y no diabéticos

Variables	Diabéticos n=30	No Diabéticos n=30	Valor p
Vol Aur Izq Index (mL/m ²)	17,15 ± 4,89	13,22 ± 3,87	0,001
Valor E (m/seg)	0,86 ± 0,18	0,86 ± 0,15	NS
Valor A (m/seg)	0,52 ± 0,14	0,51 ± 0,12	NS
E/A	1,73 ± 0,56	1,74 ± 0,39	NS
TDEc (mseg)	194,66 ± 37,80	218,90 ± 50,16	0,039
e' Septal (cm/seg)	11,66 ± 2,33	14,63 ± 2,22	0,0001
e' Lateral (cm/seg)	13,92 ± 3,64	17,70 ± 3,24	0,0001
E/e'	6,43 ± 1,84	4,99 ± 1,16	0,001
Reg Tricuspídea n (%)	20 (66,7)	19 (63,3)	NS
Vel Reg. Tricuspídea (m/seg)	1,54 ± 0,78	1,59 ± 0,66	NS
Función Diastólica VI			
Alterada	10 (33,3)	1 (3,3)	0,003
Normal	20 (66,7)	29 (96,7)	Odds ratio: 14,5 IC95%: 1,71-122,39

Datos en X±DE y n (%). VI: Ventrículo izquierdo.

Se realizó una matriz de correlación entre las variables cuantitativas incluyendo todos los sujetos. Como era de esperar, la edad tuvo una correlación inversa y significativa con la razón E/A ($r=-0,525$; $p=0,0001$), la onda e' Septal ($r=-0,318$; $p=0,013$) y la onda e' Lateral ($r=-0,326$; $p=0,011$) del anillo mitral. Se observó que la glucemia en ayunas se correlacionó significativamente y positivamente con el volumen de la aurícula izquierda indexado ($r=0,460$; $p=0,0001$), y negativamente con la velocidad de la onda e' Septal ($r=-0,442$; $p=0,0001$) y la onda e' Lateral ($r=-0,350$; $p=0,006$) del anillo mitral, lo cual expresa que mientras más alto es el nivel de glucemia, mayor es el volumen auricular izquierdo y menor es la velocidad de estas ondas (Figura 1). También se obtuvo una correlación negativa lineal de la concentración de los triglicéridos con la velocidad de la onda e' Septal ($r=-0,387$; $p=0,002$) y la onda e' Lateral ($r=-0,325$; $p=0,011$) del anillo mitral, reflejando que a niveles más altos de dicho lípido la velocidad de ambos parámetros ecocardiográficos es menor, y una correlación positiva entre el valor

de cLDL y el volumen de la aurícula izquierda indexado ($r=0,313$; $p=0,015$). De estas variables metabólicas, glucemia en ayunas, triglicéridos y cLDL, la única que mantuvo su significancia en el análisis de regresión logística multivariante fue la concentración de triglicéridos (R²: 0,324; odds ratio: 1,01; IC95%: 1,002-1,026). En los pacientes diabéticos, se muestra en la figura 2, que la duración de la enfermedad tuvo una correlación negativa y significativa con las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral ($r=-0,424$; $p=0,02$ y $r=-0,363$; $p=0,049$, respectivamente); se aprecia que éstas disminuyen progresivamente con la duración de la enfermedad.

En la Tabla 4 se muestran las características clínicas y las variables bioquímicas en los pacientes diabéticos según función diastólica alterada o normal. Aquellos con función diastólica alterada tenían un promedio de edad levemente mayor y una frecuencia mayor de sexo femenino, sin llegar a ser una diferencia significativa. Los pacientes con función diastólica alterada

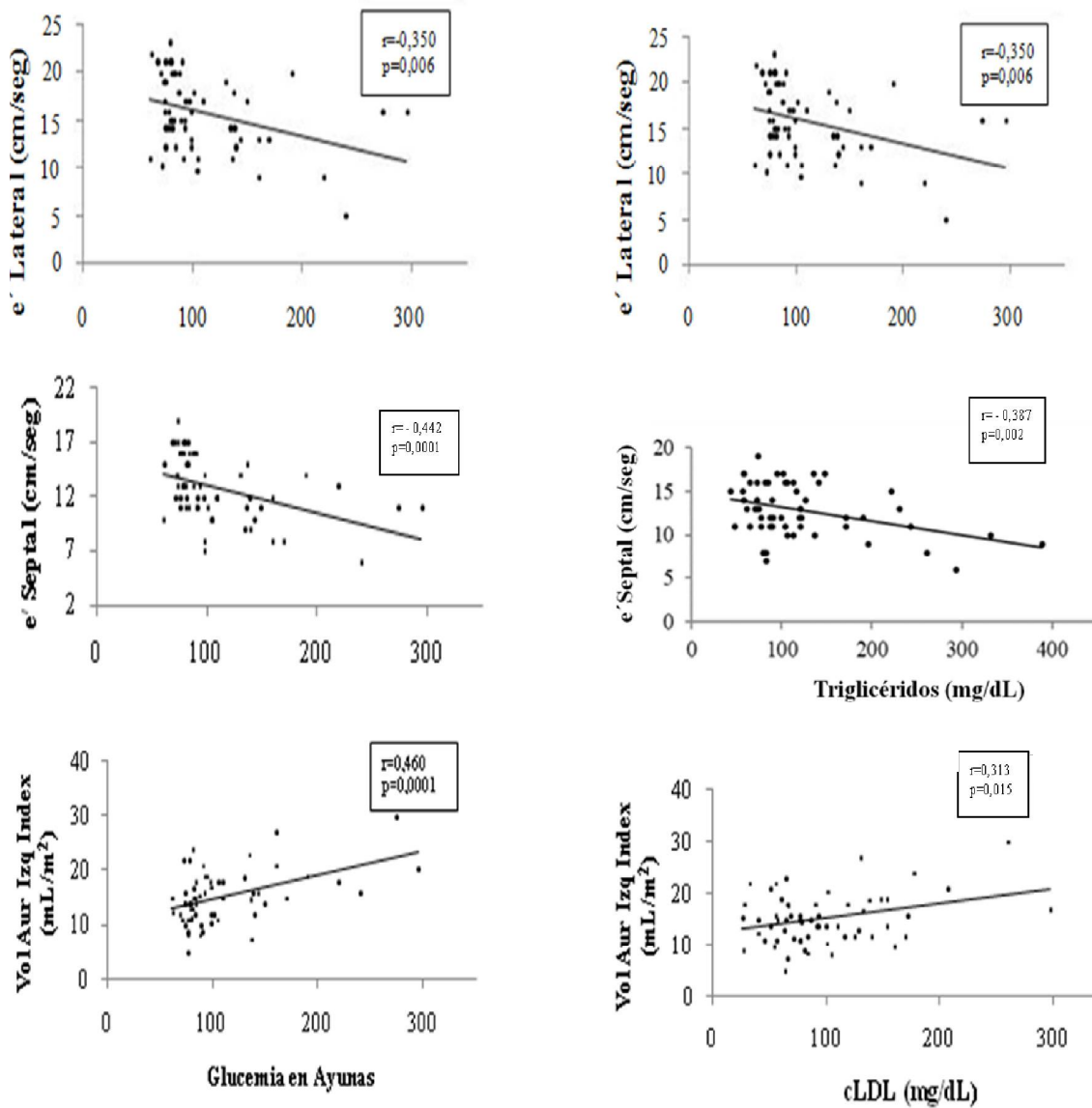


Figura 1. Correlaciones de la glucemia en ayunas (mg/dL) con el volumen de la aurícula izquierda indexado, la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (cm/seg) en todos los sujetos (panel izquierdo). Correlaciones de los triglicéridos (mg/dL) con la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (cm/seg) y del cLDL (mg/dL) con el volumen de la aurícula izquierda indexado en todos los sujetos (panel derecho).

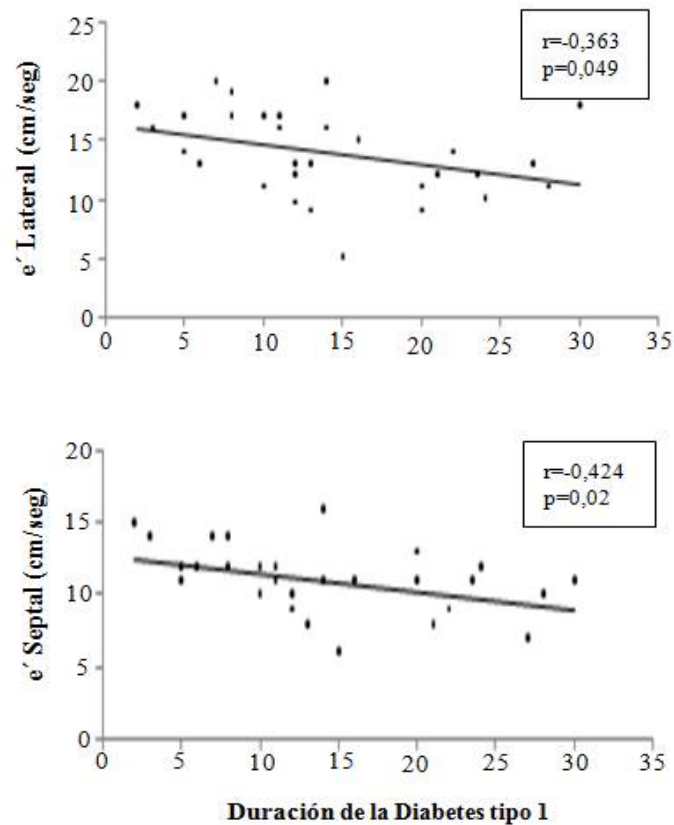


Figura 2. Correlaciones de la duración de la diabetes tipo 1 (años) con la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral (cm/seg).

presentaron triglicéridos significativamente más elevados ($186,00 \pm 120,27$ frente a $110,57 \pm 49,25$; $p=0,021$) y una duración de la diabetes también mayor ($18,50 \pm 5,77$ frente a $11,87 \pm 7,55$; $p=0,014$) que en los diabéticos con función diastólica normal. No hubo diferencias significativas en los valores de glucemia y los demás lípidos entre los grupos. Para establecer la asociación con la duración de la enfermedad, se clasificó esta variable según el valor de la mediana, en igual o mayor de 12 años y menos de 12 años de enfermedad; se encontró que 9 de los 10 pacientes con función diastólica alterada (90%) tenía una duración de la enfermedad de 12 años o más, y solo 1 paciente (10%) tenía menos de 12 años. El riesgo de presentar función diastólica alterada fue 11 veces mayor si el paciente tenía una duración de la diabetes igual o mayor a 12 años (Odds ratio:

11,0; IC95%: 1,16-103,94; $p=0,02$).

Solo en los pacientes diabéticos, se buscaron asociaciones entre la función diastólica alterada y el estado nutricional y el control metabólico. Se observa que no hubo asociación con el estado nutricional ya que el 30% ($n=3$) de aquellos con función diastólica alterada estaban en sobrepeso y el 70% ($n=7$) en normopeso. Al asociar con el control metabólico, se observa que la mayoría, el 70% ($n=7$) de los pacientes con función diastólica alterada tenía mal control metabólico y 30% ($n=3$) buen control, sin embargo, a pesar de esta tendencia y de las correlaciones significativas de la glucemia con los diferentes parámetros ecocardiográficos, esta asociación no llegó a ser estadísticamente significativa (datos no mostrados).

Tabla IV. Características clínicas y variables bioquímicas en los pacientes diabéticos con o sin función diastólica (FD) alterada

VARIABLES	FD Alterada n=10	FD Normal n=20	Valor p
Edad (años)	30,70 ± 6,79	26,20 ± 7,42	NS
Sexo			
Femenino	7 (70,0)	9 (45,0)	NS
Masculino	3 (30,0)	11 (55,0)	NS
IMC	23,39 ± 2,54	22,62 ± 2,66	NS
Glucemia Ay (mg/dL)	136,86 ± 58,18	137,71 ± 58,58	NS
Glucemia 2 hs (mg/dL)	188,12 ± 76,83	176,87 ± 73,23	NS
Triglicéridos (mg/dL)	186,00 ± 120,27	110,57 ± 49,25	0,021
Colesterol Total (mg/dL)	171,50 ± 57,02	205,86 ± 85,12	NS
cHDL (mg/dL)	54,90 ± 12,96	67,51 ± 26,99	NS
cLDL (mg/dL)	79,42 ± 52,24	116,23 ± 68,57	NS
Duración de la DM	18,50 ± 5,77	11,87 ± 7,55	0,014
Duración DM:			
≥12 años	9 (90,0)	9 (45,0)	0,01
<12 años	1 (10,0)	11 (55,0)	Odds ratio: 11 IC95%: 1,16-103,94

Datos en X±DE y n (%).

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la FDVI, entidad que puede predecir futuros eventos cardiovasculares³, en pacientes con DM1 y un grupo control sin diabetes; se encontró, en primer lugar, que el 33,3% de los pacientes con DM1 tenía una función diastólica alterada y sólo el 3,3% de los controles, lo que determina un riesgo 14,5 veces mayor de presentar esta alteración si se padece DM1. En la mayoría de los estudios se observó mayor frecuencia de función diastólica alterada en los pacientes con DM1, en comparación con controles, con cifras que oscilaron entre 14,4%^{18,19} y 37,1%⁷, similares a la nuestra. En segundo lugar, se identificó que varios factores de riesgo como la mayor edad, la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia y la mayor duración de la

enfermedad se correlacionaron patológicamente con las variables ecocardiográficas estudiadas. La hipertrigliceridemia y la mayor duración de la diabetes en particular, mostraron asociación significativa con el riesgo de presentar función diastólica alterada.

Es de hacer notar que en nuestro estudio, cuando se aplicaron los valores de corte de los parámetros ecocardiográficos para diagnóstico de DDVI, señalados en las recientes recomendaciones al respecto^{10,11}, no se detectó ningún paciente, ni diabético ni control con alteración, a pesar de múltiples correlaciones significativas entre éstos parámetros ecocardiográficos con los valores de glucemia, lípidos y duración de la diabetes, e inclusive con valores de varios de estos parámetros significativamente más alterados en el grupo de DM1, en comparación con los controles. En vista

de esto, y en concordancia con otros autores^{13,18-21} que refieren las dificultades y limitaciones de estos criterios diagnósticos tan estrictos, se evaluó la FDVI con los puntos de corte de los diferentes parámetros ecocardiográficos obtenidos de la distribución por percentiles del grupo control; se detectaron 10 pacientes diabéticos (33,3%) con función diastólica alterada, que deben seguirse estrechamente y que no se hubieran diagnosticado con los criterios estrictos de las guías actuales. Similar a nuestro estudio, Zarich *et al*²⁰ reportaron que el 29% de los diabéticos tenía disfunción diastólica cuando fueron categorizados por la presencia de al menos dos variables anormales de flujo mitral, definiendo como límites normales el 95% del límite de confianza de la distribución de los valores del grupo control.

En el presente estudio se determinó que una mayor concentración de glucemia se correlacionaba significativamente con varios parámetros ecocardiográficos. Una explicación fisiopatológica de este hallazgo es propuesta por van Heerebeek *et al*²², quienes señalan que la hiperglucemia mantenida es uno de los factores que clásicamente se ha implicado en la patogenia de la EMCD, al conllevar una glucación no enzimática de las proteínas en el miocardio con entrecruzamiento de las fibras de colágeno y aumento de éste en su intersticio, llevando posteriormente a fibrosis. Esto conduce a alteración de la relajación del miocardio y de las fuerzas de restauración y a un incremento de la presión auricular izquierda, que da como resultado, una reducción de la motilidad longitudinal ventricular, disminución de la velocidad de la onda e' del anillo mitral y dilatación auricular²³. También se halló una correlación negativa lineal entre la concentración sérica de los triglicéridos con la velocidad de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral, y los valores de triglicéridos se encontraron significativamente más altos en los pacientes diabéticos con función diastólica alterada en comparación con aquellos con función normal. Además, se pudo evidenciar la existencia de correlación positiva entre el valor de cLDL y el volumen de la aurícula izquierda indexado. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Fernández *et al*⁷, quienes al realizar

un análisis de regresión logística múltiple para conocer las variables que se asociaban de forma independiente con la función diastólica alterada del VI en sus pacientes diabéticos, evidenciaron que de todos aquellos parámetros que en el análisis univariante habían tenido una diferencia estadísticamente significativa tales como edad, sexo, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y microalbuminuria en orina de 24 h, sólo los triglicéridos mantuvieron la significación estadística. Al respecto, se han descrito hallazgos anatomopatológicos del miocardio de estos pacientes, que ponen de manifiesto depósitos lipídicos en el miocito²⁴, consecuencia de una mala utilización de la glucosa en la célula miocárdica, que precisa de la obtención de energía a partir de la oxidación de los ácidos grasos⁹. Como resultado, se produce un exceso de triglicéridos que, además de depositarse en el miocito, activan la proteincinasa C, que fosforiliza las proteínas de los canales de calcio del retículo sarcoplásmico y altera su homeostasis y, con ello, la función del miocardio²⁵.

En la actual investigación, la duración de la diabetes tuvo una correlación negativa y significativa con las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral, apreciándose que éstas disminuyen con la duración de la enfermedad. La evidencia parece apoyar que el efecto de la diabetes en los parámetros diastólicos es progresivo y ocurre en el curso del tiempo^{19,26}. Nakai *et al*²⁷ evaluaron 60 pacientes con DM1 y DM2 con promedio de duración de la diabetes de 8,7±8,4 años y, mediante la técnica de ecocardiografía de rastreo de marcas (speckle tracking echocardiography), estudiaron la deformación miocárdica longitudinal global; el análisis de regresión lineal univariante reveló que la reducción de la deformación longitudinal se asoció de forma independiente con la duración de la diabetes y el análisis multivariante demostró que la duración de la diabetes era el único predictor independiente de dicha reducción. Un estudio llevado a cabo en Turquía²⁸ informó que la alteración de la función diastólica tuvo lugar 8 años después del inicio de la diabetes; en nuestro estudio, la mayoría de los casos con función diastólica alterada se presentaron en pacientes con

12 años o más de evolución de la diabetes, y no hubo casos entre aquellos con menos de 10 años de diabetes.

Con respecto a los parámetros ecocardiográficos que más influyen en la presentación de la función diastólica alterada, se resalta la importancia de la razón E/e' en varias investigaciones. From *et al*²⁹, en un estudio poblacional de Estados Unidos, establecieron que por cada unidad de incremento en la razón E/e' , el riesgo de insuficiencia cardíaca se incrementaba 3% (OR=1,03, IC95%: 1,01-1,06; $p=0,006$). La probabilidad acumulada de desarrollar insuficiencia cardíaca a los 5 años para pacientes con diabetes y alteración de la función diastólica fue 36,9% versus 16,8% para pacientes sin disfunción diastólica ($p<0,001$). Así mismo encontraron que los pacientes con diabetes y disfunción diastólica subclínica tenían una tasa de mortalidad a los 5 años de 30,8% comparada con 12,1% para pacientes con diabetes sin disfunción. En relación con las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral del anillo mitral, la utilidad de su medición radica en la observación de que, en corazones sanos, una significativa cantidad del volumen de eyección del VI y de llenado de la aurícula izquierda resulta del descenso del anillo mitral hacia el ápex. Este movimiento longitudinal normalmente precede al llenado y puede reducirse y retrasarse en pacientes con diabetes¹⁰ tal y como lo demostraron Gul *et al*²⁸ quienes estudiaron 89 pacientes con DM1 menores de 40 años sin antecedentes cardiovasculares y 51 pacientes voluntarios sanos como controles; similar a nuestros resultados, encontraron que las velocidades de la onda e' Septal y e' Lateral fueron significativamente menores en diabéticos que en los sujetos control y que la razón E/e' fue significativamente más alta en el grupo con diabetes.

En nuestro estudio, el sexo y el estado nutricional no se asociaron significativamente con la presencia de función diastólica alterada en los sujetos diabéticos, aunque se observó una tendencia a mayor cantidad de casos en las pacientes femeninas y con sobrepeso. En este contexto Wai *et al*³⁰ no encontraron asociación significativa

entre el sexo y anomalías ecocardiográficas, pero evidenciaron que el IMC estaba incrementado significativamente en los pacientes con disfunción diastólica. De hecho, al considerar juntos los datos de función sistólica y diastólica, el IMC mostró ser un predictor independiente de anomalías ecocardiográficas, pues por cada unidad que aumenta el IMC (1 kg/m^2) se observó un aumento del 17% en el riesgo de presentar dichas alteraciones. Fernández *et al*⁷ encontraron que el 84,6% de los pacientes con disfunción diastólica era de sexo masculino, sugiriendo que éste podría ser un factor predisponente, sin embargo Airaksinen *et al*³¹ condujeron un estudio en el que 19 de 36 pacientes femeninas (52%) con DM1 presentaron trastornos del llenado ventricular izquierdo, demostrando que también en el sexo femenino es altamente frecuente la alteración de la relajación diastólica.

Finalmente, en nuestro estudio se observó una tendencia a mayor cantidad de casos con función diastólica alterada en pacientes con mal control metabólico, aunque no llegó a ser significativa estadísticamente, a pesar de las correlaciones significativas de diferentes parámetros ecocardiográficos con la glucemia; al respecto, Yoldaş *et al*³², encontraron función diastólica alterada en pacientes con buen control metabólico y apuntan que la posible explicación puede ser una hiperglucemia leve que se asocia con la producción de productos finales de glucación avanzada, acumulación de colágeno cardíaco y estrés oxidativo.

Nuestro estudio aporta interesantes hallazgos, sin embargo se debe reconocer que, aunque se realizó y se cumplió un cálculo de muestra, y se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos, el número de sujetos fue bajo, por lo que es posible que algunas asociaciones que mostraron tendencia, pudieran llegar a ser significativas con un número mayor de participantes.

En conclusión, se demostró que un tercio de los pacientes adultos jóvenes con DM1 presentaron alteración de la FDVI, en ausencia de síntomas clínicos, y en comparación con controles sin DM1,

tienen un riesgo 14,5 veces mayor de presentar esta alteración. Los parámetros ecocardiográficos que mostraron diferencias estadísticas significativas con respecto al grupo control fueron: la razón E/e', las velocidades de la onda e' Septal, e' Lateral y el volumen auricular izquierdo indexado, los cuales expresan alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo y consecuentemente alteraciones en las presiones de llenado durante la diástole. De las variables bioquímicas, los valores de triglicéridos se encontraron significativamente asociados con función diastólica alterada. La duración de la diabetes tipo 1 es un predictor para la presentación de función diastólica alterada, pues los pacientes con 12 años o más de evolución de la enfermedad presentaron 11 veces más riesgo de alteración de la FDVI.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association. Introduction: Standards of medical care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S1-S2.
- Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:635-650.
- Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:4. doi: 10.1186/s12933-014-0168-x.
- Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334-341.
- Herrera R, Peralta C, Contreras A, Hernández J, Manjarrez G. Disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo en adolescentes con diabetes tipo 1. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2014;71:142-147.
- World Health Organization. *Cardiomyopathies. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser* 1984;697:7-64.
- Fernández Fúnez A, Cabrera R, Hernández A, Requejo R, Rueda A, Fernández Zamora F, Beato, JL. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:603-610.
- Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type 1) diabetic patients one more piece of the puzzle of diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1993;16:784-790.
- Shaver A, Nichols A, Thompson E, Mallick A, Payne K, Jones C, Manne N, Sundaram S, Shapiro JJ, Sodhi K. Role of serum biomarkers in early detection of diabetic cardiomyopathy in the West Virginian population. *Int J Med Sci* 2016;13:161-168.
- Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, Turco S, Capaldo B, Sibilio. G. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue doppler imaging. *Diabet Med* 2005;22:1720-1725.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
- Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and lv filling pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1451-1464.
- Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva JJ, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1031-1041.
- World Health Organization. BMI classification. Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Accesado en marzo 2017.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S66-S76.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*.2020;43(Suppl 1):S111-S134.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DS, Mechanick JJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College

- of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2): 1-87.
18. Unzek S, Popovic ZB, Marwick TH, Diastolic Guidelines Concordance Investigators. Effect of recommendations on interobserver consistency of diastolic function evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:460-467.
 19. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Hansen TF, Galatius S, Jørgensen PG, Biering-Sørensen T, Møgelvang R, Rossing P, et al. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *Diabetologia* 2014;57:672-680.
 20. 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; 12:114-120.
 21. Forteza J, Noris M. Visión crítica de las guías de función diastólica: verdades y mentiras. *RETIC* 2017; 6:7-12.
 22. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden AJ, Schalkwijk CG, Bronzwaer JG, Diamant M, 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.
 23. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Lyseggen E, Vartdal T, Pettersen E, Edvardsen T, Smiseth OA. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation* 2009;119:2578-2586.
 24. Anguera I, Magriña J, Setoain FJ, Esmatges E, Paré C, Vidal J, Azqueta M, García A, Grau JM, Vidal-Sicart S, et al. Bases anatomopatológicas de la disfunción ventricular latente en diabéticos insulino-dependientes. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:43-50.
 25. McNeill JH. Role of elevated lipids in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31(Supl): 67-71.
 26. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:633-639.
 27. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardio* 2009;10:926-932.
 28. Gul K, Celebi AS, Kacmaz F, Ozcan OC, Ustun I, Berker D, Aydin Y, Delibasi T, Guler S, Barazi AO. Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Echocardio* 2009;10:841-846.
 29. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:300-305.
 30. Wai B, Patel SK, Ord M, MacIsaac RJ, Jerums G, Srivastava PM, Burrell LM. Prevalence, predictors and evolution of echocardiographically defined cardiac abnormalities in adults with type 1 diabetes: an observational cohort study. *J Diabetes Complications* 2014;28:22-28.
 31. Airaksinen J, Ikäheimo M, Kaila J, Linnaluoto M, Takkunen J. Impaired left ventricular filling in young female diabetics. An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1984;216:509-516.
 32. Yoldaş T, Örün UA, Sagsak E, Aycan Z, Kaya Ö, Özgür S, Karademir S. Subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction in type 1 diabetic children and adolescents with good metabolic control. *Echocardiography* 2018;35:227-233.