

Alteración de la función diastólica del ventrículo derecho en Diabetes Mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas.

(Abnormalities of right ventricular diastolic function in Diabetes Mellitus tipo 1 and the relationship with variables clinical and biochemistry)

Yannely Carrero ¹ , José Donis ¹  , Maite González ¹ , Mariela Paoli ² , Darwing Villalta ¹ 

¹ Instituto de investigaciones Cardiovascular Hospital Universitario de los Andes Hospital

² Departamento de Endocrino del Hospital Universitario de los Andes. Mérida Venezuela.

Recibido: 20 de Abril de 2022.

Aceptado: 12 de Junio de 2022.

Publicado online: 25 de Junio de 2022.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(22)11003-O

Resumen(español)

La diabetes mellitus 1 (DM1), es una enfermedad de riesgo cardiovascular, se describe enfermedad Muscular Cardíaca del Diabético (EMCD), cuya patogenia son: Inflamación, fibrosis y cardiomiocitosis. Saber la prevalencia de la Disfunción diastólica del Ventrículo Derecho (DVD) en los pacientes con DM1 y su asociación con las variables ecocardiografía y Doppler Tisular (TDI) en paciente con DM1 y su asociación con parámetros de laboratorio. En este trabajo se estudiaron 30 pacientes con DM1 y en 31 controles sin DM1, mayores de 18 años, asintomáticos pareados por edad y sexo, datos biométricos [Peso, Talla, Índice de Masa Corporal [IMC] Laboratorio, Ecocardiograma del Ventrículo Derecho (VD) para valorar la Disfunción del VD, según guías de la Sociedad Americana Eco del 2010. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la glicemia en ayuna y glicemia postprandial en DM1 y el grupo control: $137,46 \pm 57,40$ vs $180,45 \pm 7,48$; ($p=0,0001$); $180,47 \pm 72,98$ vs $106,33 \pm 14,03$; ($p=0,021$) respectivamente: Dislipidemia: $18[60\%]$ vs $10[32,25\%]$, ($p=0,030$ respectivamente). A la ecocardiografía, se encontró diferencias significantes en DM1 vs Control: Menor velocidad sistólica del anillo tricúspideo laterals`onda s': $0,10 \pm 0,02$ vs $0,13 \pm 0,02$; ($p=0,014$); velocidad diastólica precoz del anillo tricúspideo la onda e': $0,11 \pm 0,03$ vs $0,16 \pm 0,03$; ($p=0,0001$), así como la Relación E/e' de: $4,50 \pm 1,14$ vs $3,33 \pm 0,69$; ($p=0,0001$), respectivamente. Encontrándose disfunción diastólica del ventrículo derecho (DDVD) en el 30% en el grupo DM1. En este estudio se encontró DDVD frecuente en DM1 del 30% por incremento de la relación E/e', que pudiera indicar una alteración precoz y silente de la EMCD.

Palabras clave(español)

Diabetes mellitus 1, disfunción Sistólica y diastólica del ventrículo derecho, onda e'. relation E/e'

Abstract(english)

Diabetes Mellitus1, disease of cardiovascular risk. Diabetic cardiac muscle disease (CDME) was described, whose pathogenesis are inflammation, fibrosis and cardiomyocytes. The aim of study of this study was to assess the prevalence the with Right Ventricle Dysfunction in DM1 and relationship by using echocardiography and TDI in patients with DM1 and its association with laboratory parameters. Here we included 30 patients with DM1 and 31 control group, older than 18 years

pared by age and sex, in whom the following biometric data (weight, height, body mass index) laboratory tests, and echocardiographic were evaluated. The Right ventricle Dysfunction was defined according of the 2010 American Society of Echocardiography guide. It was found a difference obtained in diabetic and control in fasting glycemie, postprandial glycemie: $137,46 \pm 57,40$ vs $180,45 \pm 7,48$; ($p=0,0001$); $180,47 \pm 72,98$ vs $106,33 \pm 14,03$, respectively: Dislipidemia: $18[60\%]$ vs $10[32,25\%]$, ($p=0,030$. respectively). The Echocardiographic variables was found significances in DM1 vs control with lower systolic velocity of the lateral tricuspid annulus $s': 1 \pm 0.02$ vs 0.13 ± 0.02 , ($p= 0.014$). in the early diastolic velocity of the tricuspid annulus $e': 0.11 \pm 0.03$ vs $0,16 \pm 0.03$, ($p = 0.0001$) and the E/e' ratio : 4.50 ± 1.14 vs 3.33 ± 0.69 ($=0.0001$ respectively)). This was found 30% RVDD in DM1. RVDD was found in DM1, manifesting itself by an increase in the in the E/e' ratio, which seems to indicate an early and silent alteration of DCMD

Keywords(english)

Diabetes mellitus1, right ventricle. systolic and diastolic dysfunction, e' wave and ratio E/e'.

Introducción

La diabetes mellitus (DM), enfermedad con mayor impacto socio-sanitario, por su elevada frecuencia, también por las consecuencias de complicaciones crónicas de la enfermedad (1,2). Hace tres décadas la afectación del miocardio diabético no asociada a aterosclerosis coronaria, ni a la hipertensión arterial (HTA) se denominó EMCD (3). Su patogenia se considera multifactorial, implicando alteraciones en la microcirculación del miocardio, cambios metabólicos y neuropatía autonómica cardíaca, llevando al depósito de colágeno en su intersticio, hipertrofia del miocito y depósito de lípidos en su interior (4). Hasta el momento en la literatura existe mayor información de los eventos adversos cardíacos producto de la diabetes que se han demostrado para el ventrículo izquierdo, particularmente disfunción diastólica y disfunción sistólica solo identificada en reposo (5) como ejercicio (6,7). Hasta la fecha, pocos estudios disponibles sobre la posible participación del ventrículo derecho (VD), en el proceso patológico por diabetes. Sin embargo, Kosmala et al, en un estudio con Eco B, demostró deterioro en la función diastólica del VD tanto en diabéticos normotensos como hipertensos, concluyendo que los pacientes diabéticos podrían tener DD subclínica del VD (8). Pacientes con DM tienen prevalencia alta de insuficiencia cardíaca (IC), aun en ausencia de enfermedad isquémica e hipertensión arterial (HTA). El estudio de Framingham demostró aumento de la prevalencia de IC en diabéticos masculinos (2.4:1) y en femeninos (5:1) mayores de 45 años de edad y esta asociación era mayor en pacientes menores de 65 años de edad, cuatro veces mayor en sexo masculino y 8 veces en femenino, comparados con sujetos no diabéticos (9). Estos estudios han conducido a la hipótesis de que ser diabético *per se* contribuye al daño miocárdico. Por lo tanto, la existencia de una miocardiopatía "diabética" distinta de la enfermedad

Cardíaca isquémica o hipertensiva parecería prevalecer como una entidad clínica afectando la función miocárdica diastólica, y en menos, la función sistólica (10,11). La mayoría de estudios sobre la miocardiopatía diabética han sido realizados en diabéticos tipo 2 y se han enfocado sobre la afectación de la diabetes sobre la función ventricular izquierda (12,13). Algunos estudios realizados en poblaciones de DM1 han evidenciado que muchos de estos pacientes tienen una función ventricular izquierda en reposo normal (14) y aun hiperdinámica (15), mientras que la función diastólica, en particular la relajación, está alterada (16,17). Esto sugeriría que la disfunción ventricular en los pacientes con DM1 puede estar relacionada a los cambios estructurales miocárdicos o a cambios concomitantes de la neuropatía autonómica cardíaca (18). Por lo cual la función ventricular derecha no se ha tenido en cuenta en estos estudios, aunque ésta tiene una contribución de importancia afectando ambos ventrículos, en el curso de los pacientes en IC (19,20). Así, es importante reconocer de forma precoz parámetros ecocardiográficos de alteración de la función sistólica y/o diastólica del VD. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de función diastólica y la sistólica del VD por ecocardiografía 2D y por TDI y su asociación con las variables del eco en los pacientes con DM1 sin evidencia de otra enfermedad.

Materiales y métodos

Tipo de estudio. Se realizó un estudio observacional analítico de tipo caso controles, para determinar la frecuencia de Disfunción Diastólica y Sistólica del VD en pacientes con DM1 mayores de 18 años de edad que acudieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología del XXX1, y Ecocardiografía del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, para medir la asociación con variables Clínicas, de Laboratorio y Ecocardiográficas, en comparación con un

grupo control sin DM1. Se incluyeron pacientes con DM1 (Grupo de Estudio), y Controles normales sin DM1, pareados por edad, sexo e IMC. Periodo entre el 08 de enero al 30 de mayo de 2018. El diagnóstico de DM1 fue por historia clínica de cada paciente, por criterios de la ADA 2017 (21). Los criterios de inclusión fueron: Pacientes mayores de 18 años de edad, de cualquier sexo y raza con diagnóstico de DM1 y controles sanos normales para participar en la investigación. Los criterios de exclusión fueron, tanto para los controles como para los pacientes con DM1 fueron: Pacientes que se negaron a participar, sujetos tratados con fármacos que altera la glicemia, y otros medicamentos que interfieran con el estudio, patologías hematológicas, sujetos HTA o cardiopatías isquémicas, arritmias cardiacas, función ventricular izquierda alterada, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, hipotiroidismo

Procedimientos. Solicitaron a los pacientes su participación voluntaria y el consentimiento. Se tomaron los datos respecto a antecedentes familiares y personales, sintomatología, hábitos psicobiológicos, edad, sexo, peso, talla, IMC, glucemia en ayunas y postprandial de los últimos 3 meses, hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de alta densidad (cHDL), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (cLDL), triglicéridos y tratamientos. Las medidas antropométricas: Peso en kilogramos; Talla en centímetros, IMC, por división del peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla, expresándolo en kg/m². Se realizó ecocardiograma, en modo-M, Bidimensional y Doppler, con equipo de ecocardiografía (modelo ALOKA Prosound α 7) con transductor de 3,5 MHz. Los datos tomados por el residente de cardiología, supervisado por cardiólogo ecocardiografista, quien no tenía conocimiento de los controles normales o los DM1, las mediciones se obtuvieron de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología (22,23). Se inició la vista apical cuatro cámaras, al final de la diástole, se obtuvo el tamaño del Aurícula Derecha (AD), con medidas lineales, diámetro menor y diámetro mayor. Se consideró anormal un diámetro menor > 44 mm y diámetro mayor > 53 mm. Posteriormente se cuantificó el volumen de la AD considerándose anormal un volumen de la AD, para hombres > 32ml/m² y para mujeres > 27ml/m²; también se realizó mediciones del Ventrículo Derecho (VD), diámetros basal, medio y longitudinal, y los diámetros fuera de rangos normales, indicativos de dilatación del VD, ≥ 42 mm, ≥ 36 mm y ≥ 84 mm respectivamente, y se midió linealmente el grosor de la pared lateral del VD en vista subcostal, catalogando un VD hipertrófico con un grosor > 0.5 cm.

Seguidamente se evaluó la función sistólica del VD, tanto global como regional. En las globales, se midió la Fracción de Acortamiento (FA) e Índice de Rendimiento Miocárdico (IRM) (23-25). La FA se calculó de un plano apical de cuatro cámaras, centrado en el VD, para conseguir incluir el ápex, siendo necesario realizar un trazado manual del borde endocárdico en diástole y sístole para estimar el porcentaje de cambio, a su vez el IRM que mide el cociente entre el tiempo de contracción (TCI) y de relajación isovolumétricos (TRI) en relación con la eyección sistólica (TE), se realizó con TDI del anillo tricúspide lateral. Para la función sistólica regional del VD se establecieron la Excursión Sistólica del Anillo Tricúspide (TAPSE) y la Onda s', el TAPSE como medida de la función longitudinal del VD, se midió utilizando el modo M cuantificándose la distancia máxima de desplazamiento sistólico del anillo y para el cálculo de la onda s' se utilizó el TDI del anillo lateral tricúspideo para cuantificar la velocidad sistólica del músculo miocárdico (24,25). Se consideró función sistólica deprimida por las medidas ecocardiográficas, siguiendo las recomendaciones descritas (23-25): Así, DISFUNCIÓN GLOBAL con FA <35% IRM >0.55 : TAPSE <16mm y s' <10 cm/seg se catalogó de esta manera: **(1)** Sin disfunción sistólica del VD **(2)** Con Disfunción sistólica del VD. Inmediatamente se procedió a obtener el patrón de flujo Tricúspideo a través de la medición de: velocidad de la Onda E, velocidad de la Onda A, relación E/A y el tiempo de desaceleración de la onda E, con Doppler pulsado, además de velocidad de la Onda e' del anillo lateral tricúspideo utilizando TDI, en conjunto con la evaluación del flujo en las venas hepáticas. Para la Disfunción distólica del VD se realizó con los siguientes criterios (23): Grado I: Relajación Alterada. Relación E/A < 0.8 Grado II: Patrón Pseudonormal. Relación E/A de 0.8 a 2.1 con una relación E/e' >6 o flujo diastólico predominante en las venas hepáticas Grado III: Llenado Restrictivo. Relación E/A >2.1 con un TDEc < a120 ms. Por último, se estimó la Presión Sistólica del VD (PSVD) y Presión de la Aurícula Derecha (PAD) con la Velocidad de la Insuficiencia Tricúspidea (IT) con Doppler continuo a nivel del aliasing que se forma en la válvula Tricúspidea y con la ecuación de Bernoulli calculándose el gradiente de la insuficiencia, de la siguiente manera: PSVD: (4xVelocidad máxima²)+Presión aurícula derecha; considerándola elevada > 25mmHg. La Presión de aurícula derecha (PAD), se determinó de acuerdo al tamaño de la Vena Cava Inferior (VCI) y el porcentaje de colapso de la misma, presión de la aurícula derecha normal (valor de 3mmHg) si la VCI <2.1cm y colapso >50%, presiones de AD aumentadas (valor de 8mmHg) si VCI <2,1cm con colapso <50% o VCI dilatada

>2,1cm con colapso normal >50%, PAD Alta en 15 mmHg si VCI >2,1cm con colapso <50%. Las muestras de laboratorio se determinó la glucemia y el perfil lipídico en el XXX2.

Control metabólico. Se consideró control glucémico (26,27) si el porcentaje de HbA1c era menor a 7% o si el promedio de la glucosa plasmática en ayunas de los últimos 3 meses estaba entre 80 a 130mg/dL y la postprandial <180 mg/dL; valores mayores se consideraron mal control glucémico.

Dislipidemia. De acuerdo a lo siguiente: Triglicéridos: >150 mg/dL, Colesterol HDL en hombres <40mg/dL y en mujeres <50 mg/dL o Colesterol LDL >100 mg/dL en pacientes diabéticos, y >130 mg/dL en pacientes controles.

Estado nutricional. Se categorizó por el IMC según la OMS (28,29). Se cumplieron los lineamientos propuestos por la Declaración de Helsinki sobre trabajos de investigación.

Análisis estadístico. Las variables Categóricas se cuantificaron en números absolutos y porcentajes y las variables numéricas en media y desviación estándar. Con test de Kolmogórov-Smirnov para determinar si las variables tenían una distribución normal. La asociación entre las variables categóricas fue por aplicación del Chi cuadrado o el test de Fisher para encontrar la Odds Ratio. Las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas entre los grupos se determinaron con el t test Student para muestras independientes o su equivalente no paramétrico. Se realizó análisis de correlación lineal simple entre las variables bioquímicas y las variables Ecocardiográficas para busca de correlaciones significantes, también se realizó de análisis de regresión lineal simple y múltiple así como regresión logística múltiple, cuando la variable dependiente era categorica dicotomica para encontrar las variables independientes alteradas que tenían mayor peso estadísticamente sobre la variable dependiente categorica dicotomica Se consideró hacer un análisis de Curvas ROC para encontrar, de acuerdo a la variable independiente alterada de función ventricular derecha, el valor de corte que podría diferenciar el grupo de diabéticos del grupo control. El tamaño de la muestra se estimó por la una frecuencia de Disfunción Diastólica del Ventriculo Izquierdo (DDVI) del 37% reportada por el estudio de Fernández et al (7) en DM1, en comparación con sujetos controles sanos, con un valor α de 0,05, y un poder del 80%, dando un tamaño de la muestra de 30 pacientes con DM1 y 30 controles sanos. Se consideró significativo estadísticamente una $p < 0,05$. Para el análisis se usó el paquete estadístico SPSS para IBM Statitic bajo la licencia de versión 25 para Windows10

Resultados

Análisis Descriptivo. En el estudio se incluyeron 30 pacientes con DM1, y 31 Controles, pareados por edad, sexo e IMC. La edad fue similar en diabéticos y controles de $27,7 \pm 7,4$ años, $28,1 \pm 7,4$ años, respectivamente. Con 14 hombres (46,7%) y 16 mujeres (53,3%) en grupo de diabéticos y 14 hombres (45,2%) y 17 mujeres (54,8%) en el grupo control. No se encontró diferencias en las características clínicas basales entre los diabéticos y controles (Tabla 1). La duración en los pacientes DM1 osciló entre 2 a 30 años, con una media de $14,0 \pm 7,6$. A las medidas antropométricas, fueron similares en ambos grupos, sin diferencias (Tabla 1) en relación a las variables bioquímica sanguínea, hubo diferencias estadísticas entre los diabéticos y los controles en la glucemia en ayunas ($137,4 \pm 57,4$ vs $80,4 \pm 7,4$; $p = 0,0001$, respectivamente), la glucemia postprandial ($180,4 \pm 72,9$ vs $106,3 \pm 14,0$; $p = 0,021$, respectivamente); la frecuencia de dislipidemia 18 [60%] vs 10 [32,25%] ($p = 0,03$

Tabla 1. Características Basales de los Pacientes Diabéticos y Grupo Control.

Variables	Diabéticos n=30 (%)	Control n=31 (%)	p
Sexo			
Femenino	16 (53,3)	17 (54,8)	NS
Masculino	14 (46,7)	14 (45,2)	
Edad (años)	$27,7 \pm 7,4$	$28,1 \pm 7,4$	NS
Síntomas	3 (10)	0	
Hábitos Psicobiológicos			
Alcohol	4 (13,3)	0	
Tabaco	5 (16,7)	5 (16,1)	
Talla (mts)	$1,62 \pm 0,08$	$1,63 \pm 0,07$	NS
Peso (Kg)	$60,32 \pm 9,19$	$59,16 \pm 8,92$	NS
IMC (Kg/m^2)	$22,88 \pm 2,60$	$21,98 \pm 2,77$	NS
Estado Nutricional			
Bajo peso	1 (3,3)	2 (6,5)	
Normo peso	22 (73,3)	24 (77,4)	
Sobrepeso	7 (23,3)	5 (16,1)	
PA Sistólica (mmHg)	$105,07 \pm 11,37$	$106,84 \pm 10,32$	NS
PA Diastólica (mmHg)	$66,10 \pm 7,81$	$66,90 \pm 8,40$	NS
Duración DM (años)	$14,08 \pm 7,60$	--	
Rango	2 a 30 años	--	

Datos en media (X) y desviación (\pm DE) y n (%). NS: no significativo, PA: presión arterial. P: significancia estadística, IMC: índice de masa corporal

Tabla 2. Variables Bioquímicas en los Pacientes Diabéticos y Grupo Control.

Variables	Diabéticos n=30 (%)	Grupo Control n=31 (%)	Valor p
Glucemia Ay (mg/dL)	137,46 ± 57,40	80,45 ± 7,48	0,0001
Glucemia 2 ns (mg/dL)	180,47 ± 72,98	106,33 ± 14,03	0,021
Control Glucémico			
Buen Control	14 (46,7)	--	--
Mal Control	16 (53,3)	--	--
Triglicéridos (mg/dL)	135,72 ± 85,94	108,13 ± 47,95	NS
chile (mg/dL)	63,10 ± 23,87	56,69 ± 16,26	NS
caldo (mg/dL)	104,95 ± 64,11	88,93 ± 39,12	NS
Dislipidemia	18 (60,0)	10 (32,25)	0,030

Datos en X±DE y n (%). NS: no significativo. cHDL: lipoproteína de alta densidad, cLDL: lipoproteína de baja densidad

respectivamente). En los Diabéticos se encontró que el 53,3% tenía mal control glucémico y el 46,7% tenía buen control. No se encontraron diferencias significativas en las demás variables bioquímicas (Tabla 2). En la ecocardiografía se demostró diferencia estadísticamente significativas en el grupo diabético, con respecto al grupo control, con el diámetro mayor

de la AD (41,57±4,98 Vs 38,0±5,9; (p=0,015 respectivamente);[Tabla 3]; y en la función sistólica del Ventrículo Derecho, onda tisular s' en los diabéticos siendo menor que el control (0,11±0,02vs 0,13±0,02; (p=0,014 respectivamente) no se observaron alteraciones de otras variables de la FSVD con relación a los parámetros de FSVD entre los dos grupos se

Tabla 3. Variables Ecocardiográficas en los Pacientes Diabéticos y Grupo Control.

Variables	Diabéticos n=30	Grupo Control n=31	Valor p
Diámetro mayor AD (mm)	41,57 ± 4,98	38,08 ± 5,96	0,015
Diámetro menor AD (mm)	34,80 ± 6,55	33,10 ± 4,17	NS
Vol. AD Index (ml/m ²)	17,31 ± 5,16	17,42 ± 5,88	NS
Diámetro Basal VD (mm)	30,57 ± 5,38	31,42 ± 4,58	NS
Diámetro Medio VD (mm)	25,60 ± 4,75	26,46 ± 4,44	NS
Diámetro Long VD (mm)	65,10 ± 9,37	61,45 ± 7,85	NS
Grosor de PLVD (mm)	4,18 ± 1,01	4,50 ± 0,90	NS
FA (%)	46,10 ± 15,91	46,88 ± 10,67	NS
IMR	0,62 ± 0,13	0,58±0,08	NS
TAPSE (mm)	21,13 ± 2,80	21,90 ± 3,10	NS
S' (m/seg)	0,11 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,014
Ver. onda E (m/seg)	0,51 ± 0,11	0,53 ± 0,07	NS
Vel. onda A (m/seg)	0,32 ± 0,12	0,32 ± 0,05	NS
E/A	1,73 ± 0,63	1,67 ± 0,33	NS
TDEc (mseg)	209,67 ± 53,37	211,10 ± 39,77	NS
e' (m/seg)	0,11 ± 0,03	0,16 ± 0,03	0,0001
E/e'	4,50 ± 1,14	3,33 ± 0,69	0,0001
VCI (mm)	14,72 ± 2,66	15,38 ± 2,06	NS
Colapso VCI (%)	50,00 ± 0,00	50,00 ± 0,00	NS
Flujo Venas Hepáticas			
Sístole	27 (90)	30 (96,8)	NS
Diástole	3 (10)	--	NS
PSVD (mmHg)	14,06 ± 13,17	14,18 ± 9,49	NS
Presión AD (mmHg)	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	NS
Vel. Reg. Tricuspidia (m/seg)	1,05 ± 0,95	0,97 ± 0,94	NS

Datos en media(X) y desviación estándar(±DE) y n (%). NS: no significativo, FA: fracción de acortamiento, IMR: índice de rendimiento miocárdico, TDEc: tiempo de desaceleración, VCI: vena cava inferior, PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho

observó diferencia estadísticamente significativa de la onda e' (0,11±0,03 vs 0,16±0,03; (p=0.0001, respectivamente) y la Relación E/e' 4,5±1,1 vs 3,3±0,6;(p=0,0001,respectivamente). No hubo otras diferencias significativas, en las demás variables (Tabla 3).

Despues de realizar la estadística descriptiva se realizo Analisis correlación lineal simple y multiple entre los parámetros basales de la población estudiada, de todas las variables Ecocardiográficas, encontrándose en este análisis que la relación E/A tenía una relación lineal directa e inversa con la edad en años significativa, con una r de -0.39 (p=0,001); [Figura 1a]. De igual manera se encontró que la velocidad de la onda e' (m/s), tuvo una correlación directa y negativa con los valores de

triglicéridos (mg/dl) en la sangre (r=-0,29, (p=0,01); [Figura 1b], y esta misma onda e' se correlacionó directa y positivamente con el valor del TAPSE (r=0,37;(p=0,003); [Figura1c]). Se encontró una relación lineal directa y negativa de la relación E/e' con esta excursión sistólica del anillo Tricúspideo lateral, TAPSE (mm), es decir, a medida que el TAPSE aumenta, disminuye la relación E/e' en forma significativa r= -0,31;(p=0,001); [Figura 1d]. También se encontró una relación lineal directa e inversa de la relación E/e', con la Vel. de la onda e'(cm/seg) significativa (r= -0,0079;(p=0,0001); [Figura1e]. Esta misma relación E/e', también tuvo una correlación lineal directa y negativa con la velocidad sistólica del anillo Tricúspideo

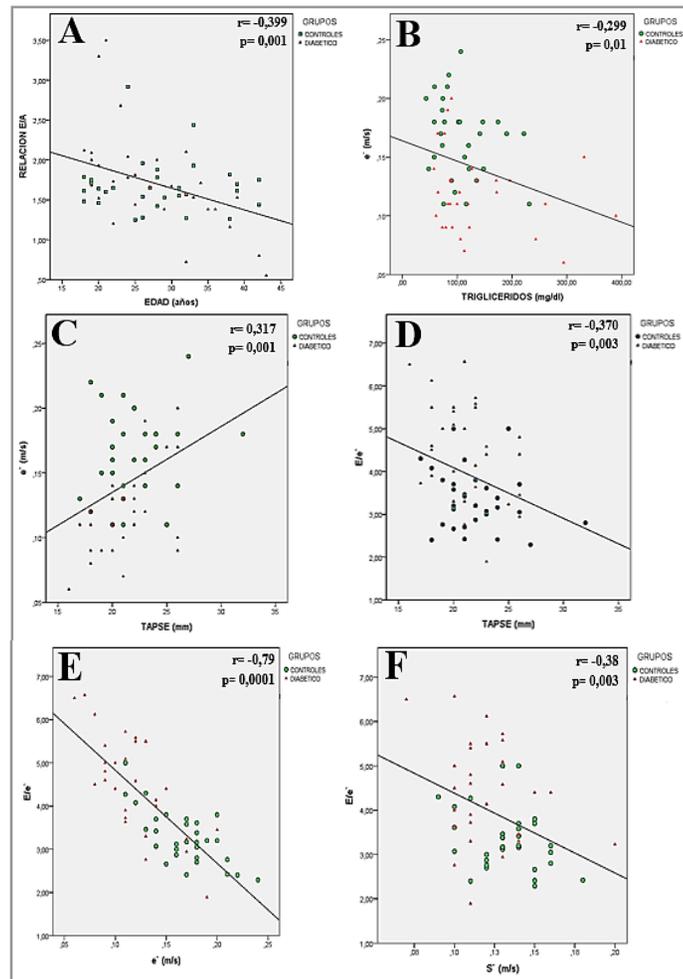


Figura 1. Se expresa diferentes correlaciones entre la [a]Edad(años) con la relación E/A. [b] Los Triglicéridos (mg/dL) con la velocidad de la onda e' del anillo Tricúspideo lateral (m/s). [c] La Excursión sistólica del anillo Tricúspideo anillo Tricúspideo(mm) con la relación e'. [d] El TAPSE (mm) con la relación E/e'(m/s). [E] La Velocidad de la onda e'(m/s) con la relaciónE/e'. [f] La Velocidad sistólica del anillo Tricúspideo lateral por doppler tisular s' con la relación E/e' del Anillo Tricúspideo lateral por TDI.

Tabla 4. Tabla de Asociación entre la Presencia de Disfunción Diastólica en los Pacientes Diabéticos y Control.

		GRUPOS		TOTAL
		DIABÉTICOS	CONTROL	
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	SI	9 (30%)	0(0%)	9(14,8%)
	NO	21(70,0%)	31(100,0%)	52(85,2%)
	TOTAL	30(100,0%)	31(100,0%)	61(100,0%)

OR: 27,8372, IC 95%: 1,53 a 504,01; p = 0,0244

lateral s², significativo con una r=-0,38;(p=0,003) [Figura 1f].

Después que se realizó del análisis de correlación simple se procedió a realizar un análisis de Regresión lineal múltiple, en este caso se toma como variable dependiente numérica a la relación E/e² y como variables independientes a la velocidad de la onda e² y la s², que habían mostraron significancia estadística en el análisis simple, con el fin de saber cuál de estas variables se mantenía como variable

independiente. En este análisis se encontró que fue la onda e² (m/s) como la variable independiente alcanzando significancia estadística con una r² de: 0,629, (p=0,0001) con un coeficiente β= -22,212 [ICdel95% entre-27,3a-17,1]. Como esta velocidad de la onda e² fue la variable numerica independiente en el análisis regresión múltiple, se buscó el valor del punto de corte de la e² (m/s) entre el grupo diabético y el grupo control, al aplicar curvas ROC cuyo valor fue de ≤0,12 m/s, para la velocidad de la onda e² con un área bajo la curva ROC de 0,78 (p=0,0001), con unos valores de Sensibilidad:77,78%, Especificidad:71,15%. [Figura 2].

En el análisis de presencia de disfunción diastólica en los diabéticos se encontró que fue de 9 pacientes [30%] de los 30 pacientes con DM1 esto fue estadísticamente significativo con una OR:27,8, [IC95%:1,53 a 504,01]; (p=0,0244), con respecto al grupo control, sin disfunción diastólica (Tabla 4). No se encontró una relacion significativa de DDVD con la duración en años de la DM. De los 9 pacientes diabéticos con disfunción diastólica del VD se encontró que 3 pacientes (33,3%) tenían un Patron I: Trastorno de la Relajación, con 5 pacientes (55,6%), Patrón II:

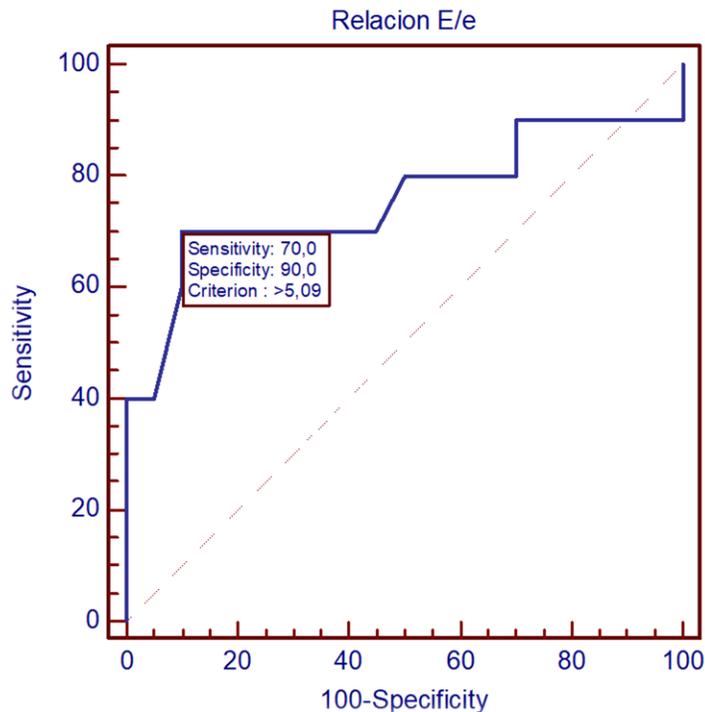


Figura 2. Curvas ROC de Sensibilidad y de (100-Especificidad =falsos positivos) de un valor de 0.78 que muestra el punto de la corte para la Relación E/e² de 5,09 (p=0.0001).

Pseudonormal, y 1 paciente (11,1%) presentó patrón III: Restrictivo.

Con los resultados anteriores, se realizó regresión logística de acuerdo a la presencia o no de función diastólica alterada del VD como variable dependiente categorica dicotómica catalogada como presencia de DDVD como 1 y la ausencia de disfunción como valor de 0 y se busco las variables independientes como la velocidad de la onda e' (m/s) y a la relación E/e' que fueron las variables numericas las cuales tuvieron significancia estadística en el análisis univariante multiple con el objeto de determinar cuál de ellas tenía la mayor influencia sobre la función diastólica alterada. En el material suplementario se muestra los datos de estudio ecocardiográficos tanto en pacientes como en controles ([Material suplementario Figuras 1s \(ecocardiograma de un control\) y 2s \(ecocardiograma de un paciente DM1\)](#))

Análisis Logístico multiple. Al realizar este análisis logístico, se obtuvo la significancia estadística para la relación E/e' , siendo esta la variable independiente de mayor significancia (constante β de 6,157, $p=0,039$) y una OR=472[IC95% entre 135 a 165013,07], con chi cuadrado de 23,448 y una R cuadrado de Nagelkerke =0,563 para el desarrollo de DDVD. Obtenido este, se realizó una curva ROC con la finalidad de determinar el valor del punto de corte de la relación E/e' para diferenciar la presencia o no de DDVD del grupo diabético, encontrándose que este valor de corte fue de: $>5,09$ para la relación E/e' con un área bajo la curva ROC ; 0,75,(con una p de=0,01), y con unos valores de sensibilidad:70%, especificidad:90% .

Discusión

En esta investigación clínica, sobre la evaluación del Ventrículo Derecho en pacientes con DM1, con controles sanos, se encontró que los pacientes con DM1 presentaron mayor frecuencia de DDVD. En estos pacientes DM1 sin evidencia clínica de cardiopatía, la FSVD se muestra ligeramente comprometida, mostrando valores bajos de la velocidad lateral s' , sin embargo, los demás parámetros estaban dentro de rangos normales. La DD se encontró en 30% de los pacientes con DM1, con diferentes grados, inclusive 1 paciente con Patrón III de tipo Restrictivo, con valores altos y alterados de la relación E/e' como parámetro de rigidez miocárdica de la cámara limitando llenado ventricular, también con una reducción de la velocidad de la e' tricuspídea al TDI al compararla con los controles sanos. La DM1 estuvo asociada a un mal control metabólico (presencia de mal

control glucémico y dislipidemia), que llevó a menor velocidad lateral, y una menor velocidad de la onda e' con mayor relación E/e' , mostrando diferencias estadísticamente significativas. Nuestros hallazgos, son similares a un estudio realizado por Fraser en 1995 del VD, que mostró que la DM aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, a través de un deterioro precoz de la función diastólica ventricular derecha, dado por un significativo menor valor significativo de la onda E y la relación E/A en los segmentos basales y medios, y mayor TRI en el segmento medio con valores significativamente mayores, por flujos diastólico del Doppler convencional; señalando que los pacientes diabéticos podrían tener presente DDVD subclínica (17). Después de esto hay pocas publicaciones sobre la función ventricular derecha, de allí la importancia de no olvidar las cavidades derechas ya que las mismas se afectan igual e incluso más precozmente que las cavidades izquierdas (30,31). En tal sentido, la relación E/A y la relación E/e' se han utilizado para predecir la mortalidad por causa cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en estados patológicos, como la cardiomiopatía y la insuficiencia cardíaca (29). En asintomáticos con factores de riesgo para Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada (edad, hipertensión, diabetes mellitus y obesidad), el empeoramiento de la DD en base a la relación E/A y E/e' también son predictores de resultados adversos. En este sentido, se realizó un seguimiento longitudinal 2.042 pacientes donde se evidenció que el empeoramiento progresivo de la relación E/A y E/e' asociadas con un aumento de la insuficiencia cardíaca (32), Lo cual se asemeja a nuestros hallazgos, donde 9 (30%) de 30 pacientes con DM tipo 1, presentaron alteración de la función diastólica del VD, con una relación E/e' aumentada con respecto al grupo control, con significancia ,considerando como la disfunción diastólica como una fase precoz de la EMCD, pudiendo reflejar que dichos pacientes asintomáticos tienen mayor predisposición a eventos cardiovasculares adversos. En nuestro estudio, el porcentaje de diabéticos con DDVD fue del 30%, similar a lo obtenido por otros autores en la evaluación del Ventrículo Izquierdo (31,32). El estudio de Stuart Zarich et al, cuyo propósito fue comparar la función del ventrículo izquierdo en pacientes diabéticos jóvenes asintomáticos, con sujetos controles, encontró que 29% de la muestra de diabéticos estudiada presentó DD del ventrículo izquierdo, con anormalidades del flujo mitral, que al igual que en nuestra investigación tampoco encontró correlación con la duración de la diabetes, pudiendo , esta disfunción miocárdica subclínica acelera la aterosclerosis en este grupo (33).

Es así como la DM incide sobre el corazón, produciendo dos tipos de complicaciones: la EMCD, donde la DD se considera una fase temprana de dicha miocardiopatía. En este estudio se observaron correlaciones que fueron estadísticamente significantes, entre ellas se destacan que, a mayor edad, menor es la relación E/A. Bien conocido que al paso de los años, disminuye la velocidad de la onda E de las cámaras ventriculares disminuyendo la relación E/A, pero este patrón fisiológico podría acelerarse con la presencia de patologías que condicionen cardiomiopatías (34). También se detectó que a medida que aumentan los triglicéridos en sangre, menor es la velocidad diastólica e' ; la mayor concentración de lípidos plasmáticos en el grupo de pacientes diabéticos, explicaría porque un mayor valor de triglicéridos podría tener implicaciones en la patogenia de la EMCD; esto ha sido avalado por los resultados de dos estudios epidemiológicos: Framingham y WHO, que encontraron que los triglicéridos son un importante factor de riesgo cardiovascular (34,35) y se apoya con los hallazgos anatomopatológicos del miocardio de estos pacientes, que pone de manifiesto depósitos lipídicos en el miocito (36), generando como consecuencia 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 grasos y como resultado, se produce un exceso de triglicéridos que, además de depositarse en el miocito, altera su homeostasis y, con ello, la función del miocardio (37,38), lo que se traduce en mayor limitación para el llenado de la cámara ventricular derecha. En esta investigación se encontró que a mayor TAPSE mayor es la velocidad e' y menor la relación E/ e' ; estos hallazgos se podrían explicar porque si ocurre un mayor desplazamiento de la fibra miocárdica durante la sístole ventricular, se espera que sea mayor la velocidad precoz de llenado diastólico ventricular y mejor sean las presiones de llenado. De igual forma también se evidenció que a mayor velocidad e' menor es la relación E/ e' , esto podría expresar que la onda e' con valores normales representando un reflejo de la función diastólica conservada con un grado menor rigidez miocárdica (E/ e' menor) y se reflejaría como una mejor relajación del ventrículo derecho y de esta manera explicar su relación negativa y directa con la E/ e' . Se obtuvo una relación inversa entre velocidad s' y la E/ e' ; lo que se explicaría porque en la medida que hay una mayor onda sistólica s' se facilitarían la relajación, aumentando la onda e' y por ende habrá menor relación E/ e' indicando que, a mejor función sistólica, el llenado ventricular será adecuado sin generar presiones intracavitarias altas que limiten la función diastólica ventricular

derecha. Se encontró en análisis multivariable que el condicionante para el desarrollo de disfunción diastólica es la relación E/ e' , con un punto de corte $\geq 5,09$ encontrado en nuestro trabajo con las curvas ROC; dichos resultados podrían explicar los hallazgos obtenidos por Aarón et al (34), quienes determinaron la asociación de disfunción diastólica izquierda preclínica en pacientes diabéticos, y el subsecuente desarrollo de insuficiencia cardiaca, a través de un modelo de Cox's, con la relación E/ e' la cual se asoció independientemente con el desarrollo de IC al ajustar otras variables, estos autores sugieren que por cada incremento de 1 unidad de la relación E/ e' mitral, aumenta un 3% el riesgo de insuficiencia cardiaca (HR:1,03 p = 0,006) (34). La relación E/ e' es una expresión de aumento de las presiones de llenado, por reducción de la relajación o aumento de la rigidez miocárdica con claro impacto pronóstico de disfunción diastólica preclínica en pacientes diabéticos, asociada con el posible desarrollo posterior de IC, con mayor riesgo de mortalidad. Podríamos decir que, así como se afecta el ventrículo izquierdo, de la misma manera podrían ocurrir los mismos para el VD, el cual ha sido olvidados, pero de vital importancia para prevenir la progresión de la enfermedad en los jóvenes.

Limitaciones en nuestro estudio, No se pudo descartar la existencia subclínica de una enfermedad aterosclerótica coronarias, pero la edad lo descarta estos pacientes eran relativamente jóvenes, y de no haber manifestado dolor torácico anginoso, como también la ausencia de alteraciones segmentarias en la Eco B. Sin embargo, no se realizaron estudio hemodinámico que precisen el diagnóstico. El tamaño de la muestra fue pequeño, sin embargo, con suficiente poder y con resultados significativos. Además fue un estudio transversal observacional caso control no prospectivo sin seguimiento de la población, para poder monitorear la función diastólica y conocer las comorbilidades a largo plazo asociadas a la FVD alterada

Como conclusiones de nuestro estudio podemos señalar que la función diastólica del ventrículo derecho [FDVD] se encontró alterada en su forma precoz antes del desarrollo de la disfunción sistólica del VD en DM1. Demostramos aumento de la Relación E/ e' con el TDI por incremento de la Rigidez Diastólica Miocárdica, confirmándose que existe Disfunción diastólica del VD preclínica, independientemente de otras comorbilidades, como la enfermedad isquémica o HTA, como una fase precoz de la Enfermedad miocárdica del paciente con diabetes [EMCD]. Estas alteraciones podrían ser atribuidas a un efecto de la diabetes sobre la función ventricular

derecha, de manera tal que deberíamos realizar una evaluación ecocardiográfica de la relación E/e' del VD como una herramienta diagnóstica en clínica. y medidas ecocardiográficas seriadas para esta población para predecir la progresión de la alteración del VD subclínica en el desarrollo de la DDVD sintomática.

Fuente de financiamiento

Todos los autores de esta investigación podemos informar de cualquier relación financiera y Personal con otras personas u Organización que

podieran influenciar (hacer parcial) esta trabajo de manera inadecuada en este caso de esta investigación no han recibido ninguna beca específica de agencias de Sectores Públicos, Comercial o sin animos de lucro

Conflicto de intereses

Todos los autores deben informar de cualquier relación financiera y personal con otras personas u organizaciones que pudieran influenciar (hacer parcial) su trabajo de manera inadecuada. En caso de que no haya conflicto de intereses, hay que declarar lo siguiente: "No hay Conflictos de intereses.

Referencias

- Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55: 525-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Chillarón J, Cano J, Pedro-Botet J. Diabetes mellitus tipo 1 y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2008; 20: 210-7.
- Cardiomyopathies. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1984; 697: 7-64. [\[PubMed\]](#)
- 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: 603-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mustonen JN, Uusitupa MI, Laakso M, Vanninen E, Länsimies E, Kuikka JT, Pyörälä K. Left ventricular systolic function in middle-aged patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 1202-8. [\[PubMed\]](#)
- Vered A, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M, Neufeld HN. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol.* 1984;54: 633-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM, Regan TJ. Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am Heart J.* 1975; 89: 153-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Kosmala W, Colonna P, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Right ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2004;27: 2736-8. [\[PubMed\]](#)
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; 34:29-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation.* 2002;105: 1727-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms. *Circulation.* 2002; 105: 1861-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, Nouskas IG, Gemitzis KD, Parharidis GE, Louridas GE. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiology.* 2004;55: 549-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddell AC, Mädler CF, Holst B, Boden LE, Cinteza M, Rees AE, Fraser AG. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci (Lond).* 2003; 105: 591-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care.* 1994;17: 633-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Christiansen EH, Mølgaard H, Christensen PD, Sørensen KE, Christensen CK, Mogensen CE. Increased left ventricular systolic function in insulin dependent diabetic patients with normal albumin excretion. *Eur Heart J.* 1998; 19: 1735-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 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. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Fraser GE, Luke R, Thompson S, Smith H, Carter S, Sharpe N. Comparison of echocardiographic variables between type I diabetics and normal controls. *Am J Cardiol.* 1995; 75:141-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Didangelos TP, Arsoos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1955-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and

- pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 183-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Meluzín J, Spinarová L, Dusek L, Toman J, Hude P, Krejčí J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2003; 4: 262-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. American Diabetes Association. Erratum. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2016.* *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 1): S13-S22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Suys BE, Katier N, Rooman RP, Matthys D, Op De Beeck L, Du Caju MV, De Wolf D. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* 2004; 27:1947-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004;93: 870-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Herrera-Márquez R, Peralta-Cortázar C, Contreras-Rodríguez A, Hernández-Rodríguez J, Manjarrez-Gutiérrez G. Disfunción diastólica subclínica del ventrículo izquierdo en adolescentes con diabetes tipo 1. *Bol Med Hosp. Infant.Mex.* 2014: 142-7. [\[Google Scholar\]](#)
25. Cardiomyopathies. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1984; 697: 7-64. [\[PubMed\]](#)
26. 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. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Shaver A, Nichols A, Thompson E, Mallick A, Payne K, Jones C, Manne ND, Sundaram S, Shapiro JI, Sodhi K. Role of Serum Biomarkers in Early Detection of Diabetic Cardiomyopathy in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016; 13: 161-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. McNeill JH. Role of elevated lipids in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 31 Suppl:S67-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Jeong EM, Chung J, Liu H, Go Y, Gladstein S, Farzaneh-Far A, Lewandowski ED, Dudley SC Jr. Role of Mitochondrial Oxidative Stress in Glucose Tolerance, Insulin Resistance, and Cardiac Diastolic Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5:e003046. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG, Papadopoulos CE, Didangelos TP, Karamitsos DT, Parharidis GE, Louridas GE. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle. *Int J Cardiol.* 2007; 114: 218-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Salem M, El Behery S, Adly A, Khalil D, El Hadidi E. Early predictors of myocardial disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10:513-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC Jr, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA.* 2011; 306: 856-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. 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. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. 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: 300-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; 34:29-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. West KM, Ahuja MM, Bennett PH, Czyzyk A, De Acosta OM, Fuller JH, Grab B, Grabauskas V, Jarrett RJ, Kosaka K, et al. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care.* 1983; 6:361-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Anguera I, Magriña J, Setoain FJ, Esmatges E, Paré C, Vidal J, Azqueta M, García A, Grau JM, Vidal-Sicart S, Betriu A. Bases anatomopatológicas de la disfunción ventricular latente en diabéticos insulino-dependientes [Anatomopathological bases of latent ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetics]. *Rev Esp Cardiol.* 1998; 51: 43-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. McNeill JH. Role of elevated lipids in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 31 Suppl: 67-71. [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo. Carrero Y, Donis J, González G, Paoli M, Villalta D. Alteración de la función diastólica del ventrículo derecho en Diabetes Mellitus tipo 1: asociación con variables clínicas y bioquímicas. *Avan Biomed* 2022; 11: 24-34.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/AY0GAn>