

ARTICULO ORIGINAL

Caracterización tisular miocárdica por ultrasonidos y detección de disfunción diastólica por Doppler pulsado : ¿índices precoces de miocardiopatía diabética?**Cardiac Tissue Characterization with Ultrasound and : a very early index of diabetic cardiomyopathy?**

Dra. Yeneir Vera Fernández¹, Dra. Angela Castro Arca², Dr. Gerardo Senra², Dr. Emilio F. Buchaca Faxas³, Dr. Nicolás A. Hernández⁴.

¹ Especialista de I Grado en Cardiología. ² Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Asistente. ³ Especialista de II Grado en Medicina Interna. ⁴ Doctor en Matemáticas. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

RESUMEN

Fundamento: Existe una miocardiopatía relacionada intrínsecamente con la diabetes y probablemente producida por el incremento de colágeno en el miocardio. **Objetivo:** Valorar el papel de la caracterización tisular miocárdica por ultrasonido y la detección de disfunción diastólica por Doppler pulsado como índices precoces de miocardiopatía diabética. **Métodos:** Estudio transversal, prospectivo, controlado que analizó la función diastólica con Doppler pulsado en 60 pacientes diabéticos y un grupo control de 15 personas sanas; todos normotensos, con prueba ergométrica negativa y función sistólica normal; 40 presentaban complicaciones microvasculares. Los valores de magnitud de variación cíclica fueron determinados a nivel del septum y la pared posterior. Los ecocardiogramas se realizaron con el equipo ALOKA 5500 con un transductor multibanda de 2.5 MHZ utilizando el programa beta de manejo digital (DMS) y el Power Doppler en vistas ecocardiográficas. **Resultados:** Se obtuvo reducción de la variación cíclica en diabéticos respecto al grupo control a nivel del septum 2D (3.4 ± 1.3 vs. 4.4 ± 0.4 dB; $p < 0.003$) y pared posterior PP2D (3.4 ± 1.3 vs. 6.2 ± 0.4 dB; $p < 0.000001$). Se encontró correlación entre presencia de disfunción diastólica y magnitudes bajas de variación cíclica ($p < 0.001$). La caracterización tisular fue más sensible para detectar cambios precoces del miocardio en pacientes diabéticos ($p < 0.001$). **Conclusiones:** La diabetes mellitus es causa de miocardiopatías que originan alteraciones muy

precoces en el miocardio de estos pacientes; estos cambios pueden ser descubiertos en fases muy tempranas por el Doppler pulsado detectando disfunción diastólica y la caracterización tisular por ultrasonidos. Esta última es más sensible para el diagnóstico de dicha entidad.

Palabras clave: MIOCARDIOPATIAS/etiología, diagnóstico; DIABETES MELLITUS /complicación; DISFUNCION VENTRICULAR /diagnóstico; ULTRASONOGRAFIA DE DOPPLER DE PULSO; ECOCARDIOGRAFIA DE DOPPLER DE PULSO

ABSTRACT

Introduction: There is an intrinsic myocardial related with the diabetes and probably produced for the increment of collagen in the myocardium. **Objective:** To value the paper of the tissular myocardial characterization by ultrasound and the detection of diastolic dysfunction by pulsed Doppler as precocious indexes of diabetic myocardial pathology. **Methods:** Transverse, prospective, and controlled study that analyzed the diastolic function with pulsed Doppler in 60 diabetic patients and a control group of 15 healthy individuals; all with a normal pressure, with a negative ergometric test and normal systolic function; 40 presented microvascular complications. The securities of magnitude of recurrent variation were determined at the level of the septum and the posterior wall. The echocardiograms were carried out with the equipment ALOKA 5500 with a multiband transducer of 2.5 MHZ using the beta digital handling program (DMS) and the

Recibido: 25 de mayo de 2008

Aprobado: 22 de julio de 2008

Correspondencia:

Dra. Yeneir Vera Fernández.

Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Cuba.

Teléfono: 8322686.

E .mail: yeneir@infomed.sld.cu

power Doppler in ecocardiographic views. **Results:** Reduction of the recurrent variation was obtained in diabetics with respect to the control group at the level of the septum 2D (3.4 ± 1.3 vs. 4.4 ± 0.4 dB; $p < 0.003$) and the posterior wall PP2D (3.4 ± 1.3 vs. 6.2 ± 0.4 dB; $p < 0.000001$). Was found a correlation between the presence of diastolic dysfunction and the low magnitudes of cyclic variation ($p < 0.001$). The tissular characterization was more sensitive to detect precocious changes of the myocardium in diabetic patients ($p < 0.001$). **Conclusions:** The diabetes mellitus is cause of myocardial diseases that originate very precocious alterations in the myocardium of these patients; these changes can be discovered in very early phases by the pulsed Doppler detecting diastolic dysfunction and the tissular characterization by ultrasounds. This last one is more sensitive for the diagnosis of this entity.

Key words: MYOCARDIAL DISEASES /etiol, diag; DIABETES MELLITUS /compl; VENTRICULAR DYSFUNCTION/diag; ULTRASONOGRAPHY DOPPLER PULSED; ECHOCARDIOGRAPHY DOPPLER PULSED

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardíaca es una causa frecuente de mortalidad y morbilidad en el paciente con diabetes mellitus (DM); la enfermedad arterial coronaria es la complicación cardíaca más frecuente de esta entidad⁽¹⁻³⁾. Se ha demostrado en las dos últimas décadas que los pacientes diabéticos normotensos y sin enfermedad arterial coronaria presentan con frecuencia disfunción ventricular izquierda, siendo la miocardiopatía diabética (CMD) o enfermedad muscular cardíaca diabética (EMCD) la entidad que justifica una mayor incidencia de fallo cardíaco congestivo en estos pacientes^(4,5). Su patogenia se considera multifactorial y provoca cambios estructurales del miocardio que conllevan, en un primer estadio, a la disfunción ventricular izquierda (DDVI) y en fases posteriores la disfunción sistólica de ese ventrículo. La presencia de DDVI ha sido señalada como marcador precoz de la EMCD y su estudio ha despertado interés en los últimos años gracias a exploraciones no invasivas como la ecocardiografía Doppler⁽⁶⁻¹⁰⁾.

La fibrosis y el depósito de colágeno que se produce en el corazón de estos pacientes cambian sus propiedades acústicas, cuya detección es posible a través de técnicas de caracterización tisular por ultrasonidos (CTUS). Julio Pérez y cols. han demostrado una disminución de la variación cíclica en el septum y pared posterior de pacientes diabéticos respecto a controles sanos, fundamentalmente pacientes con complicaciones microvasculares y descontrol metabólico.⁽¹¹⁻¹²⁾

El presente estudio se propone caracterizar las propiedades acústicas del miocardio de pacientes diabéticos a través de técnicas de CTUS con el objetivo de detectar cambios muy precoces potencialmente

indicativos de ECMD, así como correlacionarlos con la presencia de DDVI y comparar esta técnica con la de detección de disfunción ventricular por Doppler.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, prospectivo y controlado de 60 pacientes con diabetes mellitus (DM), que acudieron a la consulta de diabetes complicada del Hospital "Hermanos Ameijeiras" de La Habana, durante el período de un año

Del total de pacientes diabéticos, 40 eran tipo 2 y 20 tipo 1 sin hipertensión arterial y con prueba ergométrica normal. Se excluyeron aquellos pacientes tratados con cualquier medicamento que pudiera deteriorar el control glucémico, así como a los portadores de ciertas condiciones clínicas (sepsis, neoplasias, alcoholismo).

Para su mejor estudio se dividieron en cuatro grupos:

Grupo 1: Pacientes con DM tipo 2 sin complicaciones microvasculares (20).

Grupo 2: Pacientes con DM tipo 2 con complicaciones microvasculares (20).

Grupo 3: Pacientes con DM tipo 1 con complicaciones microvasculares (20).

Grupo 4: Control, personas sanas (15).

Las complicaciones microvasculares evaluadas fueron:

Neuropatía somática de miembros inferiores: A través de estudios de neuroconducción motora y sensitiva a nivel del nervio peroneo y sural.

Neuropatía autonómica cardiovascular: Utilizando el software RITMOCARD versión 3.2 que analiza las vías de estimulación simpática y parasimpática del corazón a través del análisis de la variabilidad del intervalo R-R.

Neuropatía: Desde el estado de microalbuminuria persistente, determinadas por el método azul de Coomassie y con valores de positividad por encima de 30 mg/día, se confirmó en dos oportunidades y con un mes de intervalo.

Retinopatía: Proliferativa y no proliferativa, detectada por fundoscopia directa.

Se realizó un ecocardiograma bidimensional convencional que fue ejecutado en un equipo ALOKA PROSOUND 5500 y transductor multibanda de 2.5MHz con vistas ecocardiográficas estándar (eje paraesternal largo y corto, vistas de 2 y 4 cámaras). Con ecocardiograma en modo M desde las vistas paraesternales se obtuvieron los diámetros telediastólico (DTDVI) y telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI), grosor del septum y pared posterior. La fracción ventricular (FE) izquierda fue calculada como índice de función sistólica.

La función diastólica se estudió realizando mediciones con Doppler pulsado de las velocidades de flujo transmitral, posicionando inicialmente el volumen muestra en el extremo distal de las valvas de la mitral desde la vista apical de cuatro cámaras. Se determinaron las siguientes variables: velocidad de pico

diastólica temprana (onda E), velocidad pico diastólica tardía (onda A) medidas en cm/seg y fue determinada relación E/A. El tiempo de desaceleración de la onda E (TD) fue determinado desde el pico de la velocidad diastólica temprana hasta el punto en el cual la velocidad se extrapola a cero en la mesodiástole y fue determinado en milisegundos. Posicionando el volumen muestra parcialmente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo fueron registradas simultáneamente la velocidad sistólica aórtica y diastólica mitral para determinar el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) que fue medido en milisegundos también.

Se caracterizaron los siguientes patrones de disfunción diastólica (DD): **Relajación prolongada** : relación E/A <1, TD>240ms, TRIV>90ms; **Pseudo normalizado**: cuando la función diastólica continúa deteriorada existe esta fase de transición donde el flujo mitral por Doppler es aparentemente normal pero se necesitan dos métodos: maniobra de Valsalva y Doppler tisular para diferenciarlo de un patrón normal

Restrictivo: relación E/A >1, TD<160ms, TRIV>70ms.

El sistema de **CTUS** empleado fue el análisis de la retrodispersión integrada en septum y la pared posterior desde la vista paraesternal longitudinal utilizando el programa beta de manejo digital (DMS) del equipo, con la utilización de un transductor de 2.5 MHZ y el power Doppler. Se estudió la **magnitud de variación cíclica (CVIBS)**, que es definida como la magnitud en decibelios (dB) de la variación del ciclo diástole-sístole y viene dada por el logaritmo de la razón entre la energía dispersada en diástole y la dispersada en sístole. Todas las determinaciones fueron realizadas por un mismo observador que desconocía las características clínicas de los pacientes.

Las variables cuantitativas se expresaron en media \pm desviación estándar (SD). Para comparar los valores medios se utilizó la t-student cuando las asunciones de normalidad fueron satisfechas y cuando las desviaciones estándar fueron significativamente diferentes se utilizó la prueba de Wilcoxon como una alternativa paramétrica a la t-student. Para analizar la relación entre las variables cuantitativas se utilizó un análisis de correlación lineal. El test de Chi-cuadrado se utilizó para determinar relación entre variables cualitativas. Se calculó un índice de variación cíclica para modo 2D, índice 2D: 0.36 septum+0.63 pared posterior, el criterio fue basado en escoger la combinación óptima de las variables pared posterior y septum de manera que el índice resultante diferenciara pacientes complicados de los no complicados. Se realizaron métodos de remuestreo para testar hipótesis de igualdad de las especificidades y sensibilidades de la variación cíclica con respecto a la función diastólica y la prueba de Long se utilizó para testar hipótesis de igualdad de áreas bajo la curva Roc de dos pruebas diferentes. Se tomó el valor de $p<0.05$ como indicador de significación estadística.

El diseño del estudio fue sometido a la aprobación del comité científico de la institución y se solicitó el consentimiento informado de todos los individuos incluidos en la investigación.

RESULTADOS

Se estudiaron 60 pacientes, 40 (66,6 %) presentaban DM tipo 2 y 20 (33,3 %) DM tipo 1; 38 (63,3 %) eran mujeres. Las edades estuvieron comprendidas entre 20 y 65 años con una media de (44,3 \pm 9,6 años). El grupo control incluyó 15 voluntarios sanos, 9 (60 %) mujeres, con una media de edad (40 \pm 4 años) y un rango entre 27 y 60 años. De los pacientes estudiados 40 (66,6 %) tenían complicaciones microvasculares.

Ecocardiograma bidimensional y Doppler:

Todos los pacientes presentaron una adecuada función sistólica global ventricular izquierda con fracción de eyección media de (67,9 \pm 6,9 %), las dimensiones internas del ventrículo izquierdo se mantuvieron dentro de los parámetros normales.

En los estudios Doppler realizados ninguno de los pacientes presentó regurgitación mitral ni otra valvulopatía. La media de la relación E/A en el estudio del flujo transmitral en los pacientes diabéticos mantuvo niveles más bajos que en el grupo control (1,11 \pm 0,3 % vs. 1,3 \pm 0,17 %; $p<0.001$) con diferencias estadísticamente significativas.

Los valores de onda E y onda A se comportaron de manera similar en todos los pacientes. El TRIV mostró una media de (86,75 \pm 14,2 ms) sin diferencias significativas. El TD resultó más elevado en los pacientes diabéticos que en el grupo control (170,6 \pm 56,4 vs. 140,5 \pm 23,3 ms; $p<0.04$).

Tabla No. 1. Resultados del ecocardiograma convencional y Doppler

Parámetros	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Ecocardiográficos	N=20	N=20	N=20	N=15
Septum	11.2+/-1.6	10.3+/-1.8	9.8+/-1.6	10.0+/-1.5
PPVI	10.5+/-1.3	10.1+/-1.4	9.6+/-1.5	9.2+/-1.0
DTDVI	48.2+/-4.7	42.7+/-3.3	42.2+/-3.3	44.1+/-4.2
DTSVI	32.05+/-5	25.5+/-4.0	25.1+/-2.7	29.6+/-3.9
FE	63.7+/-6.2	69.4+/-7.1	70.3+/-5.4	62.2+/-4.1
Onda E	0.8+/-0.2	0.7+/-0.2	0.7+/-0.17	0.8+/-0.1
Onda A	0.6+/-0.1	0.6+/-0.1	0.6+/-0.16	0.6+/-0.09
Relación E/A	1.0+/-0.24	1.0+/-0.3	1.2+/-0.3	1.3+/-0.1
T.D	168+/-47	180+/-70.2	163.1+/-50.6	140.5+/-23.3
TRIV	84.9+/-10.2	86.4+/-19	88.9+/-12.5	81.8+/-11.1

De los 60 pacientes estudiados 25 (42 %) presentaban disfunción diastólica; 4 (16 %) pertenecían al grupo 1; 11 (44 %) al grupo 2 y 10 (40 %) al grupo 3; hallazgos que muestran el mayor por ciento perteneciente al grupo de los pacientes complicados.

Se observó que de ellos, 15 (60 %) presentaron un patrón de relajación prolongada, 7 (28 %) pseudonormalizados y 3 (12 %) restrictivo. Resultó que en los grupos con complicaciones microvasculares aparecieron patrones restrictivos y mayores por cientos de pseudonormalizados indicando mayor grado de severidad de disfunción diastólica.

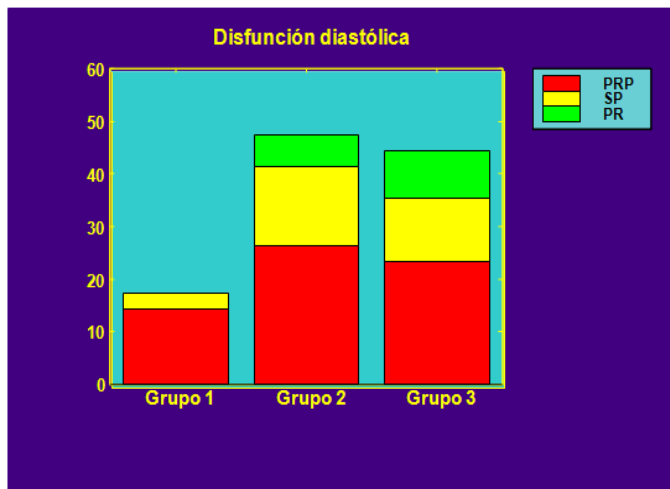


Gráfico No. 1 Patrones de disfunción diastólica en pacientes diabéticos

Caracterización Tisular

Se encontró una reducción de la variación cíclica a nivel del septum y la pared posterior en los pacientes con DM respecto al grupo control : septum 2D (3,4 ± 1,3 vs. 4,4 ± 0,4 dB; p<0.003) y pared posterior 2D PP2D (3,4 ± 1,3 vs. 6,2 ± 0,4 dB; p< 0.000001). Los pacientes diabéticos con complicaciones microvasculares exhibieron valores más bajos de CVIBS que el resto de la población diabética, con diferencias estadísticamente significativas al compararlos con el grupo de pacientes no complicados (p<0.0001) en todos los casos a nivel del septum y pared posterior, en demostración de una importante correlación entre complicaciones microvasculares y alteraciones encontradas en el miocardio a través de CVIBS. (Gráfico 2 y 3)

Caracterización tisular y disfunción diastólica

Cuando se analizó el grupo de pacientes que presentaban disfunción diastólica (25 pacientes) se obtuvo que en todos los casos los valores de magnitud de variación cíclica se encontraban alterados (100 %) y de 35 pacientes que no presentaban disfunción diastólica, 14 (23,3 %) tenían valores bajos de CVIBS mientras 21 (35 %) presentaban valores normales en 2D, resultando que existe una correlación estadísticamente significativa entre magnitudes bajas de CVIBS y la presencia de disfunción diastólica (p<0.001).

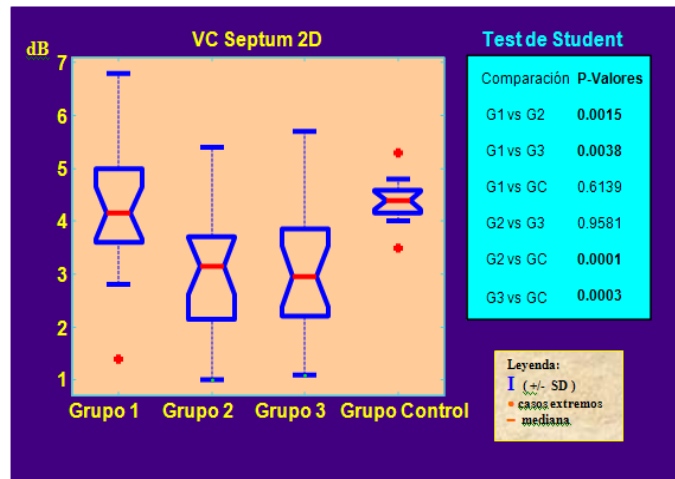


Gráfico No. 2. Variación cíclica Septum 2D

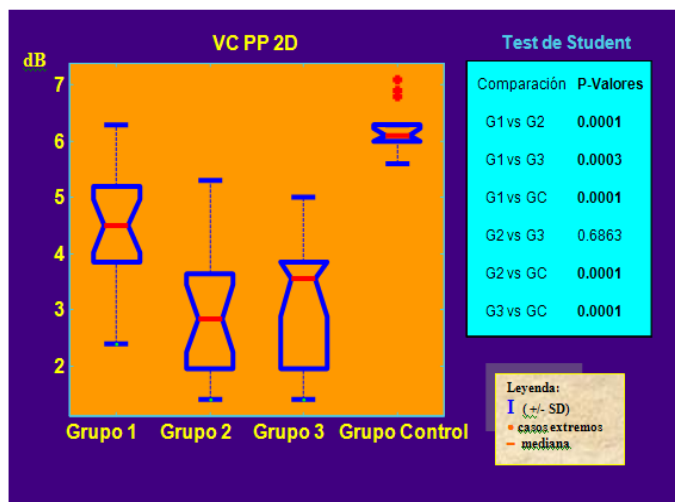


Gráfico No. 3. Variación cíclica pared posterior (PP) 2D

Al comparar ambas pruebas diagnósticas obtuvimos una mayor sensibilidad del índice de CVIBS comparando la disfunción diastólica en modo 2D (88 vs. 52 %; p<0.001), sin embargo la especificidad resultó similar con ambas técnicas.

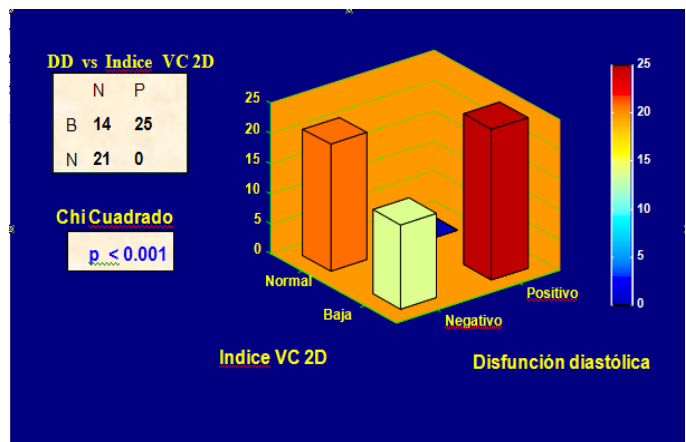


Gráfico No.4. Correlación entre disfunción diastólica vs. índice de variación cíclica 2D

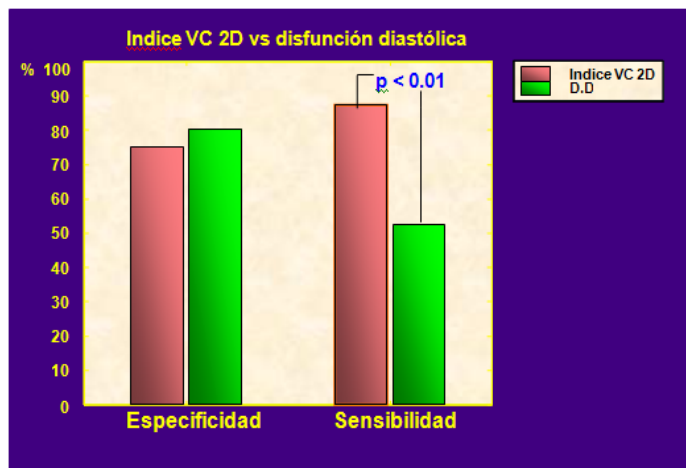


Gráfico No. 5. Eficacia diagnóstica del índice de variación cíclica 2D vs disfunción diastólica entre pacientes diabéticos con y sin complicaciones

DISCUSIÓN

La existencia de una enfermedad muscular cardíaca diabética fue indicada por primera vez por Rubler en 1972 y este término fue introducido por Hamby y cols. en 1974. Evidencias posteriores que apoyan la existencia de esta entidad se obtienen de los resultados del estudio Framingham, donde se comprobó un aumento de la frecuencia de fallo cardíaco congestivo en diabéticos en ausencia de enfermedad arterial coronaria. (13-16)

La EMCD comprende varios elementos: macroangiopatía diabética, caracterizada por cambios bioquímicos y estructurales en la lámina media de las arterias coronarias extramurales; microangiopatía diabética, caracterizada por cambios histológicos en la pared de capilares y arteriolas intramurales pequeñas, microaneurismas y engrosamiento de la membrana basal capilar; cambios intersticiales en el miocardio con acumulación de tejido conectivo y glucoproteínas; presencia de neuropatía autonómica cardíaca y disfunción de células miocárdicas debido a desajustes metabólicos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Las anomalías del llenado diastólico constituyen un signo temprano de disfunción ventricular izquierda y pueden preceder a las anomalías de la función sistólica, que pueden ser explicados por anomalías del llenado diastólico ventricular.⁽²⁰⁻²⁴⁾

La CTUS es una técnica diagnóstica basada en la aproximación a la definición de las propiedades estructurales y funcionales del tejido cardíaco, mediante el principio de que el estado físico del tejido puede expresarse de forma cuantitativa por el análisis de las interacciones entre ultrasonido y el tejido mismo. Julio Pérez y col. han planteado que diversos componentes estructurales del miocardio son determinantes de sus propiedades acústicas tanto en condiciones fisiológicas como patológicas y que la intensidad de reflexión dispersa va a depender del tamaño, forma y

concentración de las diferentes estructuras reflectantes, de las diferencias de impedancia acústicas entre estas estructuras y el medio en que residen, así como su distribución espacial^(11,12,25-28). El colágeno es el determinante principal tanto de la dispersión como de la atenuación del ultrasonido por el tejido miocárdico, al parecer por una sustancia de la que está compuesta, llamada hidroxiprolina⁽²⁹⁾. En nuestro estudio se encontró reducción de los valores de CVIBS en los pacientes diabéticos respecto a los controles a nivel del septum y la pared posterior; así como una correlación inversa entre valores bajos de CVIBS y complicaciones microvasculares coincidiendo con los resultados de estos citados autores. Este hallazgo sugiere que los pacientes complicados, aún en el período asintomático, pueden presentar afectaciones miocárdicas muy tempranas que podrían ser expresión de una EMCD en el futuro. Se ha señalado la disfunción diastólica como primer estadio de esta enfermedad, en nuestra investigación de 60 pacientes diabéticos estudiados 25 (41,6 %) presentaban DD y el mayor por ciento (84 %) pertenecían al grupo de pacientes complicados; 60 % presentó un patrón de relajación prolongada. Con respecto a la relación E/A, considerada un indicador global de DD, encontramos diferencias significativas entre los pacientes diabéticos y el grupo control, con niveles superiores en este último, coincidiendo con la opinión de autores como Ángel Fernández, Poirier o Julio Pérez que consideran que estudiando dicha relación podríamos detectar cambios de la función diastólica en pacientes asintomáticos y con buena función ventricular sistólica^(11,12,15,29-31). En nuestro estudio se le añade el hecho de presentar tiempos de desaceleración más prolongados en los diabéticos que en el grupo control, lo que es una evidencia más de las alteraciones de la función diastólica en este grupo de pacientes.

Al igual que Di Bello y cols⁽³²⁻³⁴⁾ nuestra investigación demostró una menor sensibilidad del Doppler pulsado en la evolución de la disfunción diastólica global comparada con la caracterización tisular en pacientes asintomáticos. En cuanto a los segmentos analizados coincidimos con otros autores en que la pared posterior presenta una mayor sensibilidad respecto al septum cuando comparamos pacientes sanos con diabéticos; este comportamiento podría ser explicado sobre la base de que el depósito de colágeno es diferente en los diversos segmentos del miocardio y la pared posterior es más susceptible de ser afectada en fases muy precoces de la enfermedad extendiéndose después al septum en estadios más avanzados.⁽³⁵⁻⁴¹⁾

La caracterización tisular está dejando de ser una técnica experimental para convertirse en una herramienta complementaria en los laboratorios de cardiología, de bajo costo comparada con estudios de medicina nuclear y de fácil acceso tanto para pacientes ambulatorios como para aquellos hospitalizados.⁽⁴²⁻⁴³⁾

Nuestra investigación constituye un acercamiento a uno

de los objetivos más ambiciosos que persigue la cardiología de nuestros tiempos: identificar de forma no invasiva la estructura normal y las modificaciones patológicas que se producen en el tejido miocárdico detectando en este caso una entidad silenciosa y mortal como es la CMD en sus estadios más precoces.

Conclusiones

Estos resultados indican que existe una reducción de la magnitud de la variación cíclica en septum y pared posterior en los pacientes diabéticos respecto al grupo control sano, siendo estas diferencias más significativas al analizar los pacientes complicados.

Se demostró además que existe una correlación entre la presencia de disfunción diastólica y valores bajos de variación cíclica, siendo la caracterización tisular una prueba más sensible que el Doppler pulsado para detectar anomalías precoces del miocardio en pacientes diabéticos asintomáticos. El real significado de estos hallazgos se encuentra aún bajo un intenso debate, una de las hipótesis existentes podría ser la consideración de que estas alteraciones precoces del miocardio en pacientes diabéticos, sean un índice temprano de miocardiopatía diabética probablemente relacionadas con el depósito de colágeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thanigaraj S, Pérez JE. Detection and diagnosis of heart disease in diabetic patients and prediabetic subjects. En: Sobel BE, Schneider DJ. Medical Management of Diabetes and Heart Disease. 1^{ra} ed. New York:Marcel Dekker, Inc.;2001.p.100-112.
2. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, de Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol.* 2003; 2:1.
3. Fuchtenbusch M, Standl E, Otter W; Hummel M. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *MNW Fortschr Med.* 2007; 149(37):41-4.
4. Batista ME, Licea MP. Corazón y diabetes mellitus. Enfermedad muscular cardíaca diabética. *Endocrinología y Nutrición.* 1999; 46 (1):43-56.
5. Guha A, Harmencey R, Taeqtmayer H. Nonischemic heart failure in diabetic mellitus. *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23 (3):241-8.
6. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care.* 1995; 18 (5):479-86.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329:977-86.
8. The DDCCT Research Group. Diabetes control and complications trial: results of feasibility study. *Diabetes Care.* 1998;21 (9):1560-66.
9. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21:1551-59.
10. Tsujino T, Kawasaki D, Masuyama T. Left Ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006; 6 (4): 219-230.
11. Segovia E, Pérez JE. Caracterización tisular miocárdica por ultrasonidos: Backscatter. *Rev Española de Cardiología.* 1999; 52:708-15.
12. Perez JE, McGill JB, Santiago JV, Schechtman KB, Waggoner AD, Miller JG, et al. Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease. *J Am Cardiol.* 1992; 19 (6):1154-62.
13. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ.* 1998; 317:703-13.
14. Codinach HP, Freixa PR. Diabetic cardiomyopathy: concept, heart function, and pathogenesis. *Ann Inter Med.* 2002; 19 (6):313-20.
15. Fernández FA, Cabrera R, Hernández A. Miocardiopatía en Diabetes Mellitus. *Med Clin (Barc).* 2000;115 (1):27-35.
16. Ho KK, Pinski JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of the heart failure: The Framingham study. *J am Cardiol.* 1993;22:6-13.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2001; 24 (suppl 1):S 33-S43.
18. Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovascular Toxicol.* 2001; 1(3): 181-93.
19. Le Winter MM. Diabetic cardiomyopathy: an overview. *Coron Artery Dis.* 1996;7:95-98

20. Fernández AF, Cabrera R, Hernández A, Resquejo R, Rueda A, Fernández FZ, Beato JL. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53(5):603-10.
21. Sniderman A, Michel C, Racine B. Heart disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45:1357-70.
22. Balaceanu A, Sopa A, Diaconu C, Iones E. Left ventricle diastolic dysfunction ecocardiographic evaluation in diabetes mellitus patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007; 111 (4): 922-4.
23. Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG, Papadopoulos CE, Didangellos TP, Parharidis GE, Louridas GE. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle. *Int J Cardiol.* 2007 ; 114(2):218-23.
24. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology.* 2002; 98 (1-2):33-9.
25. Finch-Johnston AE, Gussak HM, Mobley J, Holland MR, Petrovic O, Pérez JE, Miller JG. Cyclic variation on integrated backscatter: dependence of time delay on the ecocardiographic view used and the myocardial segment analyzed. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13:9-17.
26. Paredes MP. Caracterización tisular mediante ultrasonidos. *Rev Esp Cardiol.* 1995; 16:32-38.
27. Segovia E, Yee RR, Holland MR, Wallace KD, Millar G. Digital echocardiography preserves tissue acoustic parameters. Analysis of fundamental and harmonic imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998; 11:549.
28. Pérez JE, Miller E, Holland MR. Ultrasonic Tissue characterization: integrated backscatter imaging for detecting myocardial structural properties and on line quantification of cardiac function. *J Am Imag.* 1994; 8 (2): 106.
29. Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, Yoshio H, Ino H, Takeda R, et al. Collagen remodeling in myocardium of patients with diabetes. *J Clin Pathol.* 1998; 46 (1):32-6.
30. Poirier O, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Jobin JF, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24:5-10.
31. Masugata H, Senda S, Goda F, Yoshihara Y, Yoshikawa K, Flujita N, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in normotensive diabetic patients in various age strata. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 ; 79 (1): 91-6.
32. Di Bello V, Giampietro O, Matteucci E. Ultrasonic Tissue Characterization analysis in type 1 diabetes: early index of diabetes cardiomyopathy? *G Italic Cardiol.* 1998; 28 (10):1128-37.
33. Di Bello V, Giampietro O, Matteucci E. Ultrasonic Videodensitometric analysis in type 1 diabetic myocardium. *Coron Artery Dis.* 1996; 7:895-901.
34. Di Bello V, Talarico L, Picano E, Di Muro C, Landini L, Patterni M, et al: Increased eodensity of myocardial wall in the diabetic patient heart and ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:1408-15.
35. Naito J, Koretsune Y, Shuta R, Yoshida J. influence of pre-load, afterload, and contractility on myocardial ultrasonic backscatter. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22:305-12.
36. Wagner RF, Wear KA, Pérez JE, Megill JB, Schechtman KB, Miller JG. Quantitative assessment of myocardial ultrasound tissue characterization through receiver operating characteristics analysis of Bayesian classifiers. *J Am Cardiol.* 1995;25(7):1706-11.
37. Naito J, Koretsune Y, Shuta R, Yoshida J. Transmural heterogeneity of myocardial integrated backscatter in diabetic patients without over cardiac disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; 52 (1):11-20.
38. Zhu X, Zuo L, Cardounel AJ, Zweier JL, He G. Characterization of in vivo tissue redox status, oxygenation, and formation of reactive oxygen species in postischemic myocardium. *Antioxid Redox Signal.* 2007 ; 9 (4):447-55.
39. Cabassi A, Dancelli S, Pattoneri P, Tirabassi G, Quartieri F, Moschini L, et al. Characterization of myocardial hypertrophy in prehypertensive spontaneously hypertensive rats: interaction between adrenergic and nitrosative pathways. *J Hypertens.* 2007 ;25(8):1719-30.
40. Westwood MA, Shah F, Anderson LJ, Strange JW, Tanner MA, Maceira AM, Howard J, Porter JB, Walker JM, Wonke B, Pennell DJ. Myocardial tissue characterization and the role of chronic anemia in sickle cell cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 26(3):564-8.
41. Salvetti M, Muiesan ML, Paini A, Monteduro C, Bonzi B, Galbassini G, Belotti E, Movilli E, Cancarini G, Agabiti-Rosei E. Myocardial ultrasound tissue characterization in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007 ; 18 (6):1953-8.
42. Pazin-Filho A, Volpe GJ, Romano MM, Tavares GA, Schmidt A, Maciel BC. Ultrasonic tissue characterization in acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol.* 2007 ;89 (2):107-12.
43. Abecasis J, Dourado R, Arroja I, Azevedo J, Silva A. Utility of tissue characterization in apical hypertrophic cardiomyopathy diagnosis. *Eur J Echocardiogr.* 2008;45(6): 119-24.