



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

TESIS DOCTORAL

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Características clínicas y ecocardiograficas de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca. Diferencias con los pacientes con insuficiencia cardiaca no diabéticos

Autor/a:

Mikel Jordhani

Directores:

Dr. D. José Abellán Alemán

Dr. D. Vivencio Barrios Alonso

Murcia, Julio de 2023



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

TESIS DOCTORAL

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca. Diferencias con los pacientes con insuficiencia cardiaca no diabéticos

Autor:

Mikel Jordhani

Directores:

Dr. D. José Abellán Alemán

Dr. D. Vivencio Barrios Alonso

Murcia, Julio de 2023



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN**

Los Dres. D. José Abellán Alemán y Vivencio Barrios Alonso como Directores de la Tesis Doctoral titulada

“Características clínicas y ecocardiograficas de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca. Diferencias con los pacientes con insuficiencia cardiaca no diabéticos”

realizada por D. Mikel Jordhani en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

LO QUE FIRMAMOS, PARA DAR CUMPLIMIENTO AL REAL DECRETO 99/2011, DE 28 DE ENERO, EN MURCIA A 15 DE SEPTIEMBRE DE 2023.

UCAM



EIDUCAM
Escuela Internacional
de Doctorado

RESUMEN

INTRODUCCION

La insuficiencia cardiaca (IC) y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) son dos enfermedades fuertemente asociadas. La coexistencia de ambas tiene repercusiones importantes por lo que se refiere a las características morfológicas y funcionales de la insuficiencia cardiaca en base a la presencia y la gravedad de la diabetes mellitus.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue evaluar las diferencias clínicas y ecocardiográficas entre los pacientes con IC y DMT2 y los pacientes con IC, pero sin DMT2. También, se evaluaron como objetivos secundarios: a) las diferencias clínicas y ecocardiográficas entre los pacientes con IC y DMT2 mal controlado y los pacientes con IC y DMT2 controlados, b) Las diferencias entre los pacientes en cuanto a los parámetros clínicos, c) Las diferencias entre los parámetros ecocardiográficos funcionales en ambos grupos de pacientes, d) Las diferencias entre los parámetros ecocardiográficos morfológicos.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y caso-control, sobre una muestra de 138 pacientes con insuficiencia cardiaca, presentados en el Servicio de Cardiología y Medicina Interna en el Centro Universitario Madre Teresa de Tirana, Albania. Los pacientes se dividieron según la presencia de IC en un grupo de diabéticos tipo 2 y otro de pacientes no diabéticos. Los pacientes con IC y DMT2 se dividieron en dos subgrupos en base a su control de glucemia, en pacientes con un buen control de DMT2 y en pacientes con un mal control de DMT2, tomando como punto de corte el nivel de HbA1c de 7%.

De cada paciente se recogieron datos sobre las variables sociodemográficas (edad, sexo), variables clínicas (duración de DMT2, episodios de IC aguda del ventrículo izquierdo, clasificación de la IC), variables ecocardiográficas [(diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) y diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI), grosor del tabique interventricular (GTVI) diámetro de la aurícula izquierda (DAI), fracción de eyección (FEVI), presión de la arteria pulmonar (PsAP), relación e/e')] y variables de laboratorio (HbA1c, NT-proBNP).

El estudio estadístico se realizó utilizando varias pruebas estadísticas como la prueba t de Student, U de Mann-Whitney, prueba de Levene, análisis de la varianza (ANOVA) etc, mediante el programa IBM SPSS Statistics 22.

RESULTADOS

En el presente estudio se observa que los pacientes con IC y DMT2 tienen un tabique interventricular 47.6% más grueso que el grupo de pacientes con IC pero sin DMT2. Este parámetro es más grande en los pacientes con DMT2 mal controlada.

Los pacientes con IC y DMT2 tienen una probabilidad de tener una Fracción de eyección del Ventriculo Izquierdo (FEVI) reducida, 2.12 veces más elevada. Los pacientes con DMT2 mal controlada tienen una probabilidad de tener una FEVI reducida, 3 veces más elevada que los pacientes con DMT2 controlada. Los pacientes con IC y DMT2 mal controlada tienen una tasa más elevada de episodios de Insuficiencia Cardíaca Aguda respecto a los pacientes con IC y DMT2 controlada. El DTDVI se encuentra más grande en los pacientes con IC y DMT2 frente a los con IC sin DMT2. El diámetro de la aurícula izquierda es más grande en los pacientes con IC y DMT2 que en los pacientes con IC sin DMT2. Los pacientes con IC y DMT2 tienen una relación E/e' significativamente más elevada que los pacientes no diabéticos con IC.

En los pacientes con IC y DMT2, el NT-ProBNP es más alto que en los pacientes sin DMT2. Los pacientes con un mal control de diabetes tienen un NT-ProBNP más elevado que los pacientes con DMT2 bien controlada.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que los pacientes con IC y DMT2 tienen alteraciones cardíacas importantes y más acentuadas que los pacientes sin DMT2, y eventualmente una IC mas grave. El mal control de DMT2 influencia de manera evidente el empeoramiento de los parámetros clínicos y ecocardiograficos de los pacientes.

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardíaca, Diabetes mellitus, miocardiopatía diabética, ecocardiografía, disfunción diastólica, hemoglobina glicosada.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Heart failure (HF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are two strongly associated diseases. The coexistence of both has important repercussions in terms of the morphological and functional characteristics of heart failure based on the presence and severity of diabetes mellitus.

OBJECTIVES

The main objective of this study was to evaluate the clinical and echocardiographic differences between patients with HF and T2DM and patients with HF but without T2DM. Secondary objectives were also evaluated: a) the clinical and echocardiographic differences between patients with HF and poorly controlled T2DM and patients with HF and controlled T2DM, b) the differences between patients in terms of clinical parameters, c) the differences between patients in terms of functional echocardiographic parameters, d) Differences between patients in reference to morphological echocardiographic parameters.

MATERIAL AND METHODS

An observational, descriptive and case-control study was carried out on a sample of 138 patients with heart failure, presented at the Cardiology and Internal Medicine Service at the Mother Teresa University Center in Tirana, Albania. The patients were divided based on the presence of T2DM in patients with HF but without T2DM, and in patients with HF and T2DM. Patients with HF and T2DM were divided into two groups based on their glycemic control: patients with good T2DM control and patients with poor T2DM control, taking the HbA1c level of 7% as the cut-off point.

Data were collected from each patient on sociodemographic variables (age, sex), clinical variables (duration of T2DM, episodes of acute left ventricular HF, HF classification), echocardiographic variables [(left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end systolic diameter (LVSTD), interventricular septal thickness (IVST), left atrial diameter (LAD), ejection fraction (LVEF), pulmonary artery pressure (PsAP), e/e' ratio)] and variables laboratory (HbA1c, NT-proBNP). The statistical study was carried out using various statistical tests

such as the Student's t test, Mann-Whitney U test, Levene's test, analysis of variance (ANOVA), etc., using the IBM SPSS Statistics 22 program.

RESULTS

In our study, was observed that patients with HF and T2DM had a 47.6% thicker interventricular septum than the group of patients with HF but without T2DM. This parameter is larger in patients with poorly controlled T2DM.

Patients with HF and T2DM have a probability of having a reduced Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), 2.12 times higher. Patients with poorly controlled T2DM are 3 times more likely to have reduced LVEF than patients with controlled T2DM. Patients with HF and poorly controlled T2DM have a higher rate of AHF episodes than patients with HF and controlled T2DM. The DTDVI is larger in patients with HF and T2DM compared to those with HF without T2DM. The diameter of the left atrium is larger in patients with HF and T2DM than in patients with HF without T2DM. Patients with HF and T2DM have a significantly higher E/e' ratio than non-diabetic patients with HF.

In patients with HF and T2DM, NT-ProBNP is higher than in patients without T2DM. Patients with poorly controlled diabetes have higher NT-ProBNP than patients with well-controlled T2DM.

CONCLUSIONS

This study suggests that patients with HF and T2DM have important and more accentuated cardiac abnormalities than patients without T2DM, and eventually a more severe HF. The poor control of T2DM clearly influences the worsening of the clinical and echocardiographic parameters of the patients.

KEY WORDS

heart failure, diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, echocardiography, glycated haemoglobin.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre Dr. Petraq Jordhani, mi ídolo, mi profesor, mi compañero, el ejemplo de vida y de profesión, cuyo reflejo sueño ser toda la vida. A mi madre Premti, por darme la vida y que, con sus nobles enseñanzas, y su motivación me ayudo para la realización como persona y como médico. A mi hermana Egla, que siempre ha sido de gran ayuda con su tranquilidad, y su cariño me ha inspirado para seguir siempre adelante.

A los directores de mi tesis, dos eminencias de medicina y dos ejemplos a seguir:

Al Dr. José Abellán Alemán, director de mi tesis doctoral, por ayudarme con sus ideas, por su apoyo incondicional y por haber sido una influencia en mi formación desde mis primeros pasos investigadores. Gracias por su amabilidad y su paciencia. Un honor haber sido su alumno.

Al Dr. Vivencio Barrios Alonso, director de mi tesis doctoral, por ayudarme con sus ideas, por su apoyo incondicional, por haber sido un referente, sin el cual, esta tesis no hubiera sido posible. Gracias por todas las horas de consultas. Gracias por su paciencia y su amabilidad. Un honor haber sido su alumno.

A la Dr. Silvia Montoro Garcia, mi tutora de doctorado, siempre ha estado disponible y un apoyo importante en todo.

A todos los profesores, colegas y amigos que me ayudaron incondicionalmente a lo largo de mi carrera, en especial: al Prof. Artan Goda, por su amabilidad y ayuda permanente, a la Prof. Mimoza Lezha, por su inspiración y su apoyo desde mis primeros pasos en cardiología, a la Dr. Majlinda Cafka, doctora y persona maravillosa que siempre ha sido de gran ayuda, a la Dr. Joana Seiti, una compañera y amiga, consejera amable siempre, en todo, a la Prof. Mira Rakacolli, cuya ayuda ha sido crucial en seguir adelante con este proyecto, al eng. Gentian Mucollari, amigo y gran colaborador sobre las cuestiones graficas y formales de la tesis.

A todos aquellos médicos y compañeros de trabajo, por su ayuda y por la ilusión con la que han formado parte de este trabajo.

"Dormi y soñé que la vida era alegría. Desperté y vi que la vida era servicio. Serví y comprendí que el servicio era alegría"
Rabindranath Tagore (1861-1941).

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	8
I - INTRODUCCIÓN.....	35
1.1. Insuficiencia Cardiaca.....	35
1.1.1. Definición y clasificación de la Insuficiencia Cardiaca	35
1.1.2. Epidemiología de la Insuficiencia Cardiaca	39
1.1.3. Etiología de la Insuficiencia Cardiaca	42
1.1.4. Pronóstico de la Insuficiencia Cardiaca	45
1.1.5. Valoración clínica de la Insuficiencia Cardiaca.....	47
1.1.6. Fisiopatología de la Insuficiencia Cardiaca	61
1.2. Diabetes Mellitus	83
1.2.1. Definición y clasificación de la Diabetes Mellitus	83
1.2.2. Epidemiología de la DM	86
1.2.3. Etiología de la DM	87
1.2.4. Presentación clínica en la DM.....	92
1.2.5. Patogénesis de Diabetes Mellitus.....	93
1.3. La Insuficiencia Cardiaca y la Diabetes Mellitus	96
1.3.1. Epidemiología de la IC en Diabetes Mellitus	96
1.3.2. Miocardiopatía Diabética	103
II - JUSTIFICACIÓN	117
III - OBJETIVOS.....	121
3.1. Objetivo Principal.....	121
3.2. Objetivos Secundarios	121
IV - MATERIAL Y MÉTODO	125

4.1.	TIPO DE ESTUDIO	125
4.2.	ÁMBITO DE ESTUDIO.....	125
4.3.	CRITERIOS DE INCLUSION.....	125
4.4.	CRITERIOS DE EXCLUSION	126
4.5.	MUESTREO Y JUSTIFICACION DEL TAMANO MUESTRAL	126
4.6.	RECOGIDA DE DATOS	127
4.7.	MEDICIONES	128
4.8.	VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO.....	129
4.9.	DEFINICION DE LAS VARIABLES.....	129
4.10.	ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS.....	133
4.11.	PLAN DE EJECUCION Y ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO	134
4.11.1.	Etapas de Desarrollo	134
4.11.2.	Distribución de tareas.....	135
4.12.	ASPECTOS MEDICO LEGALES.....	135
4.12.1.	Consentimiento informado	135
4.12.2.	Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social de Albania	136
4.12.3.	Garantía de confidencialidad de la ley de protección de datos de carácter personal según la legislación vigente en Albania.....	136
4.12.4.	Garantía de cumplimiento de las normas de buena práctica clínica según la Declaración de Helsinki	136
4.13.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	137
4.13.1.	Sesgos de información	137
4.13.2.	Sesgos de selección.....	137
4.13.3.	Sesgos de confusión	137
V -	RESULTADOS.....	141
5.1.	CARACTERISTICAS GENERALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA	141

5.1.1.	Características demográficas de los pacientes estudiados	141
5.1.2.	Características clínicas y ecocardiograficas de los pacientes	142
5.1.3.	Las características de los pacientes con Insuficiencia Cardiaca con Diabetes Mellitus.....	146
5.1.4.	Historia y control de Diabetes Mellitus en pacientes con IC	148
5.1.5.	Características de los pacientes con Insuficiencia Cardiaca pero sin Diabetes Mellitus.....	151
5.1.6.	Los resultados clínicos y ecocardiográficos en los pacientes con IC y DMT2, comparados con los datos de los pacientes con IC pero sin DMT2.	153
5.1.7.	Comparación clínica y ecocardiográfica de los pacientes con DMT2 controlada y mal controlada.....	158
5.1.8.	Los datos clínicos y ecocardiográficos de los pacientes diabéticos mediante la regresión logística multivariada.....	163
5.1.9.	Regresión logística multivariada binaria de los pacientes diabéticos mal controlados.....	164
VI -	DISCUSIÓN.....	169
6.1.	Comparación entre los pacientes con IC y DMT2, y los pacientes con IC sin DMT2.....	169
6.1.1.	Insuficiencia Cardiaca Aguda	169
6.1.2.	Grosor de tabique interventricular	170
6.1.3.	Presión sistólica de la Arteria Pulmonar.....	170
6.1.4.	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo	171
6.1.5.	Diámetro Telediastólico del VentrículoIzquierdo	171
6.1.6.	Diámetro Telesistólico del Ventrículo izquierdo	172
6.1.7.	Diámetro de la Aurícula izquierda	172
6.1.8.	Relación E/e'	173
6.1.9.	NT proBNP.....	174

6.2. Comparación entre los pacientes con IC y DMT2 controlada y mal controlada	175
6.2.1. Insuficiencia Cardíaca Aguda	175
6.2.2. Grosor de Tabique Interventricular	175
6.2.3. Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar	176
6.2.4. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo	176
6.2.5. Diámetro Tele diastólico del Ventrículo Izquierdo	177
6.2.6. Diámetro Tele Sistólico del Ventrículo izquierdo.....	177
6.2.7. Diámetro de la Aurícula izquierda	177
6.2.8. Relación E/e'	178
6.2.9. NT pro-BNP	179
6.3. Regresión logística multivariada en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca	179
6.4. Regresión logística multivariada binaria de los pacientes diabéticos mal controlados	180
VII - CONCLUSIONES	185
VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	189
8.1. LIMITACIONES	189
8.2. APORTACIONES DEL ESTUDIO	189
IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	Error! Bookmark not defined.
X - ANEXOS	234

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACC/AHA, Colegio Americano de Cardiología/Sociedad Americana del Corazón

ADN, ácido desoxirribonucleico

AG, ácido graso

AHA, American Heart Association

AI, aurícula izquierda

ALP, fosfatasa alcalina

ALT, alanina aminotransferasa

ANP, péptido natriurético A

ARNm, ácido ribonucleico mensajero

AST, aspartato aminotransferasa

ATP, trifosfato de adenosina

AVP, arginina-vasopresina

BNP, péptido natriurético B

CEIC, Comité Ético de Investigación Clínica

CNP, péptido natriurético tipo C

DAI, diámetro de la aurícula izquierda

DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension

DM, diabetes mellitus

DMT1, diabetes mellitus tipo 1

DMT2, Diabetes mellitus tipo 2

DNP, péptido natriurético dendroaspis

DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

CONTINUACIÓN DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

DTSVI , diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
EAC , enfermedad arterial coronaria
EAP , edema agudo de pulmón
ECA , enzima conversora de la angiotensina
ECG , electrocardiograma
EE. UU , Estados Unidos de America
EPOC , enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESC , European Society of Cardiology
ET-1 , endotelina-1
FA , fibrilación auricular
FAINES , fármacos anti-inflamatorios no-esteroides.
FEVD , fraccion de eyeccion del ventriculo derecho
FEVI , Fraccion de eyeccion del ventrículo izquierdo
FT3 , triyodotironina libre
FT4 , tetrayodotironina libre
GAPDH , gliceraldehído-fosfato-deshidrogenasa
GMPC , guanosina mono fosfato cíclico
GTVI , grosor del tabique interventricular
HbA1c , hemoglobina glicolisada
HDL , lipoproteínas de alta densidad
HTA , hipertensión arterial
HVD , hipertrofia ventricular derecha
HVI , hipertrofia ventricular izquierda

CONTINUACIÓN DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

IC , Insuficiencia cardiaca
ICA , insuficiencia cardiaca aguda
ICD , desfibrilador automatico implantable
ICFE_{lr} , Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida
ICFE_p , Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
ICFE_r , Insuficiencia cardiaca con fracción de eyeccion reducida
ICFE_{rec} , Insuficiencia cardiac con fraccion de eyeccion recuperada
IDF , Federación Internacional de la Diabetes
IECA , enzima convertidora de angiotensina
IGF-1 , factor de crecimiento similar a la insulina
IKK , I κ B quinasa
IL , interleucina
IMC , indice de masa corporal
LDH , lactato deshidrogenasa
LDL , lipoproteínas de baja densidad
MESA , Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MMP , metaloproteinasas de la matriz
MODY , Maturity Onset Diabetes of the Young
NA , noradrenalina
NADPH , nicotinamida adenina dinucleotido fosfato
NFAT , factor nuclear de las células T activadas
NO , oxido nitrico
NOS/ROS , óxido nítrico sintasa/especies reactivas del oxígeno;
NPR-A , receptor A de péptido natriurético

CONTINUACIÓN DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

NPR-B , receptor B de péptido natriurético
NT-proBNP , N-terminal pro-peptido natriuretico tipo B
NYHA , New York Heart Association
OPN , osteopontina
OR , odds ratio
PARP , poli (adenosina difosfato- ribosa) polimerasa 1
PECP , prueba de esfuerzo cardiopulmonar
PET , tomografía por emisión de positrones
PGE₂ , prostaglandina E ₂
PGI₂ , prostaciclina
PIIINP , péptido N-terminal del colágeno III
PKA , proteína cinasa A
PRIDE , ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department
PsAP , presión sistólica de la arteria pulmonar
PSVD , presión sistólica del ventrículo derecho
PVY , presión venosa yugular
RDW , ancho de distribución de glóbulos rojos
RM , resonancia magnetica
ROS , especies reactivas del oxígeno
SNS , sistema nervioso simpático.
SPECT , tomografía computarizada con emisión de fotón único
SRA , sistema renina-angiotensina
SST2 , supresión soluble de tumorigenesis tipo 2
sTNFR 1 , receptor soluble del factor de necrosis tumoral tipo 1
sTNFR 2 , receptor soluble del factor de necrosis tumoral tipo 2

CONTINUACIÓN DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

TC, tomografía computarizada

TG, Triglicéridos

TNF, factor de necrosis tumoral

TSH, hormona estimulante de la tiroides

UCAM, Universidad Católica "San Antonio" de Murcia

UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study

VCO₂, Volumen del dióxido de carbono

VI, ventrículo izquierdo

VO₂, Volumen de oxígeno

Vol, volumen

ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de la Insuficiencia Cardíaca	39
Figura 2. Incidencia de la Insuficiencia Cardíaca	40
Figura 3. Etiología de la Insuficiencia Cardíaca.	44
Figura 4. Utilidad relativa de las modalidades de imagen no invasivas.	55
Figura 5. Patogenia de la Insuficiencia Cardíaca.....	63
Figura 6. Activación del Sistema Nervioso Simpático.	66
Figura 7. Activación del Sistema Renina-Angiotensina.	68
Figura 8. La respuesta de las células β en un individuo sano, en comparación con individuos con células β dañadas.	88
Figura 9. Comportamientos asociados con reducción del riesgo de DM.....	91
Figura 10. Presentación esquemática de la historia natural de la DMT1 y los posibles factores etiológicos.	94
Figura 11. Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier a cinco años para 115 803 adultos de 65 años o más en Medicare de pago por servicio con diabetes por incidente estado de insuficiencia cardíaca.....	102
Figura 12. El mecanismo patogénico multifactorial de la miocardiopatía diabética.....	108
Figura 13. Esquema del plan de investigación.....	127
Figura 14. Pacientes con IC y DMT2 según su FEVI. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.....	145
Figura 15. Pacientes con IC sin DMT2 según su FEVI. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.....	146
Figura 16. Duración de DMT2 en los pacientes con IC y DMT2.....	150

Figura 17. Control Glucémico de los pacientes con IC y DMT2. HbA1c, Hemoglobina glicolisada.....	150
Figura 18. Grosor del tabique interventricular en los dos grupos. GTIV, grosor de tabique interventricular.....	156
Figura 19. Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo en los dos grupos.	156
Figura 20. Diámetro de la Aurícula Izquierda en los dos grupos.	157
Figura 21. La relación E/e' en los dos grupos.	157
Figura 22. NT-proBNP en los dos grupos.	158
Figura 23. Comparación de los grupos según el número de episodios de Insuficiencia Cardíaca Aguda. HbA1c, hemoglobina glicolisada.	161
Figura 24. Comparación de los grupos según la fracción de eyección del ventrículo izquierda. HbA1c, hemoglobina glicolisada.	161
Figura 25. Comparación de los grupos según el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. HbA1c, hemoglobina glicolisada.....	162
Figura 26. Comparación de los grupos por lo que se refiere al diámetro de la aurícula izquierda. HbA1c, hemoglobina glicolisada.....	162
Figura 27. Comparación de los grupos según el nivel de NT-ProBNP. HbA1c, hemoglobina glicolisada.....	163

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición de la IC con FEVI reducida, FEVI ligeramente reducida y FEVI preservada.	36
Tabla 2. Clasificación de la Insuficiencia Cardiaca según American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) y según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA).	38
Tabla 3. Tomado de Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen Sj, et al: Risk factors for heart failure: A population-based case-control study. Am J Med 122:1013, 2009. EAC, enfermedad arterial coronaria; HTA, hipertensión arterial.....	41
Tabla 4. Factores etiológicos de la Insuficiencia Cardiaca	43
Tabla 5. Factores cuya presencia aumenta la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca.	45
Tabla 6. Categorización de pacientes con IC en función de la perfusión.....	49
Tabla 7. Biomarcadores en la Insuficiencia Cardiaca. Tomado de Braunwald E: Biomarkers in Heart Failure. N Engl J Med 358:2148, 2008	52
Tabla 8. Incidencia de la IC en pacientes con y sin DM en ciertos Ensayos Epidemiológicos	98
Tabla 9. Historia Natural de la Miocardiopatía Diabética.	106
Tabla 10. Variables recogidas en el estudio.	129
Tabla 11. Clasificación de la IC según la FEVI. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICFEr, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; ICFElr, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; ICFEp, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.	130
Tabla 12. Valores de referencia de los parámetros ecocardiograficos incluidos en el estudio.....	132
Tabla 13. Valores de referencia NT-proBNP y su interpretación. IC, insuficiencia cardiaca [285]	133
Tabla 14. Plan de ejecución y organización del estudio	134

Tabla 15. Las características demográficas de los pacientes (n= 138).....	142
Tabla 16. Características clínicas y ecocardiograficas de la población.....	144
Tabla 17. La Insuficiencia Cardiac a en la población estudiada, según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.....	145
Tabla 18. Características de los pacientes con IC y DMT2.	148
Tabla 19. Historia y Control glucémico en los pacientes con IC y DMT2. HbA1c, hemoglobina glicolisada.....	149
Tabla 20. Características de los pacientes con Insuficiencia Cardiac a pero sin Diabetes Mellitus.....	152
Tabla 21. Comparación de resultados clínicos y ecocardiograficos en los pacientes diabéticos y no diabéticos con IC.....	155
Tabla 22. La Comparación clínica y ecocardiográfica de los pacientes con DMT2 controlada y mal controlada.....	160
Tabla 23. Análisis de regresión logística multivariada binaria de los pacientes diabéticos.....	164
Tabla 24. Análisis de regresión logística multivariada binaria de los pacientes diabéticos mal controlados.....	165

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Informe favorable del Comité ético de Investigación clínica del Ministerio de la Salud de Albania.....	234
Anexo 2. Informe favorable del Comité ético de Investigación clínica de la Universidad Católica San Antonio de Murcia.....	243
Anexo 3. Declaración de compromiso del equipo investigador.....	245
Anexo 4. Consentimiento Informado del paciente.	246
Anexo 5. Cronograma del Plan de Investigación (Diagrama de Gantt).....	249

I – INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1. INSUFICIENCIA CARDIACA

1.1.1. Definición y clasificación de la Insuficiencia Cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) no es un diagnóstico patológico único, sino un síndrome clínico que se produce por el deterioro estructural y funcional del corazón. Este deterioro produce presiones elevadas del corazón y/o gasto cardíaco alterado en reposo y/o durante el ejercicio. Los síntomas principales de la IC son la disnea, la hinchazón de los tobillos y la fatiga. Estos síntomas pueden asociarse también con otros signos como la elevación de la presión venosa yugular, crepitaciones pulmonares, y edemas periféricos. La mayoría de los pacientes presentan disminución del rendimiento miocárdico, con una variedad de hallazgos: del tamaño y función ventriculares normales a dilatación y función cardiaca muy reducida. Lo más importante para el diagnóstico de la IC es la identificación de la etiología de la enfermedad cardiaca.

Más frecuentemente, la IC se debe a una disfunción miocárdica: sistólica, diastólica o ambas. Sin embargo, las enfermedades valvulares, pericárdicas, y de endocardio, y las arritmias cardiacas y de conducción pueden contribuir para su desarrollo. (1)

La IC se ha dividido en varios fenotipos en base a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). De todos modos, la IC engloba todo el rango de la FEVI y su medición mediante la ecocardiografía y está sujeta a una variabilidad sustancial. Según las nuevas guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), la clasificación de la IC es la siguiente (Tabla 1) (1):

- FEVI reducida se considera una FEVI $\leq 40\%$, es decir, los pacientes con una reducción relevante de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI). Esto se denomina como ICFEr.
- Los pacientes con una FEVI entre el 41% y el 49% tienen una función sistólica del VI ligeramente reducida, denominada como ICFElr. Los análisis retrospectivos sobre la ICFEr o IC con fracción de eyección

preservada (ICFEp) que han incluido pacientes con fracciones de eyección en esta categoría, pueden beneficiarse de terapias similares a las de aquellos con FEVI $\leq 40\%$. (2) (3)

- Los pacientes con síntomas y signos de IC, con anomalías estructurales o funcionales evidentes del corazón y/o péptidos natriuréticos elevados, y con una FEVI $\geq 50\%$, tienen IC con FEVI preservada. (1)
- Según la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología, existe también un cuarto tipo de IC: la IC con FEVI recuperada, es decir, IC con FEVI previo de $\leq 40\%$, y medición durante el seguimiento $>40\%$ (ICFErec). (4)

Tabla 1. Definición de la IC con FEVI reducida, FEVI ligeramente reducida y FEVI preservada.

Tipo de IC	ICFEr	ICFElr	ICFEp
Criterios	1 Sintomas± signos ^a	Sintomas± signos ^a	Sintomas± signos ^a
	2 FEVI $\leq 40\%$	FEVI entre 41-49% ^b	FEVI $\geq 50\%$
	3 -	-	Evidencia objetiva de anomalías cardiacas estructurales y/o funcionales consistentes con la presencia de disfunción diastólica del VI/ elevación de presiones de llenado del VI, incluso los péptidos natriuréticos. ^c

IC- insuficiencia cardiaca, ICFEr- insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, ICFElr- insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida, ICFEp- insuficiencia cardiaca con fracción de eyección

preservada, FEVI- fracción de eyección del ventrículo izquierdo, VI- ventrículo izquierdo.

a- Los signos pueden no estar presentes en las primeras etapas de la IC (especialmente en la IC FEp) y en pacientes tratados de manera óptima.

b- Para el diagnóstico de IC FEI, la presencia de otra evidencia de enfermedad cardíaca estructural (p. ej., aumento del tamaño de la aurícula izquierda, hipertrofia del VI o medidas ecocardiográficas de alteración del llenado del VI) hace que el diagnóstico sea más probable.

c- Para el diagnóstico de IC FEp, cuanto mayor sea el número de anomalías presentes, mayor será la probabilidad de IC FEp. (Tomado de las guías clínicas de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC 2021). (1)

Para la clasificación clínica de los pacientes con IC se utilizan dos métodos. La clasificación del desarrollo de la IC, sugerida por el Colegio Americano de Cardiología/Sociedad Americana del Corazón (ACC/AHA) y la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), que tiene que ver con la tolerancia al ejercicio físico de los pacientes **Tabla 2**.

Aunque la clasificación funcional se usa más frecuentemente, el uso de ambos métodos de clasificación es muy útil a la hora de determinar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con IC.

Si hay una sospecha de IC, la valoración clínica tiene como objetivo confirmar o excluir el diagnóstico, definir la causa y evaluar la gravedad y el pronóstico del paciente. El trabajo clínico también consiste en diagnosticar enfermedades concomitantes que puedan influir en el tratamiento y la prognosis.

El diagnóstico de la IC, especialmente en los estadios iniciales, es difícil. De hecho, no hay un síntoma o signo patognomónico que defina al 100% el diagnóstico. Por esto, además de los hallazgos clínicos, suelen utilizarse otros métodos diagnósticos como el electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, ecocardiograma, pruebas de laboratorio u otras técnicas adicionales.

Tabla 2. Clasificación de la Insuficiencia Cardiaca según American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) y según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA).

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; NYHA, New York Heart Association; IC, Insuficiencia Cardiaca.

Estadios ACC/AHA		Clasificación Funcional de la NYHA	
A	Alto riesgo de IC pero sin afección cardiaca estructural o síntomas de IC	N/A	
B	Enfermedad cardiaca estructural sin signos o síntomas de IC	I	Sin limitación de la actividad física La actividad física habitual no produce síntomas de IC
C	Enfermedad cardiaca estructural con síntomas previos o en curso de IC	I	Sin limitación de la actividad física La actividad física habitual no produce síntomas de IC
		II	Ligera limitación de la actividad física Cómodo en reposo, pero la actividad física habitual produce síntomas de IC
		III	Marcada limitación de la actividad física Cómodo en reposo, pero una actividad física menor que la habitual produce síntomas de IC
D	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas	IV	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin síntomas de IC, o síntomas de IC en reposo

1.1.2. Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca

1.1.2.1. Epidemiología de la IC en el mundo

La prevalencia y la incidencia de la IC en el mundo están llegando a niveles propios de una epidemia, como indican el crecimiento del número de las bajas hospitalarias por IC, el crecimiento de la mortalidad por IC y los gastos cada vez más altos asociados a la asistencia de los pacientes con IC. En el mundo, la IC afecta casi a 25 millones de personas. En EE. UU padecen IC más de 5.7 millones de personas mayores de 20 años, y es de esperar que, en 2030, la prevalencia aumentara un 25% respecto a la actualidad (5). En Europa se estima una prevalencia de IC sintomática del 0.4 a 2% de la población (6). La prevalencia de la IC en las personas mayores de 65 años es de 4 a 8%. **(Figura 1)**

Los datos epidemiológicos varían de país en país, puesto que no todos los países tienen el mismo estándar diagnóstico para dicha enfermedad.

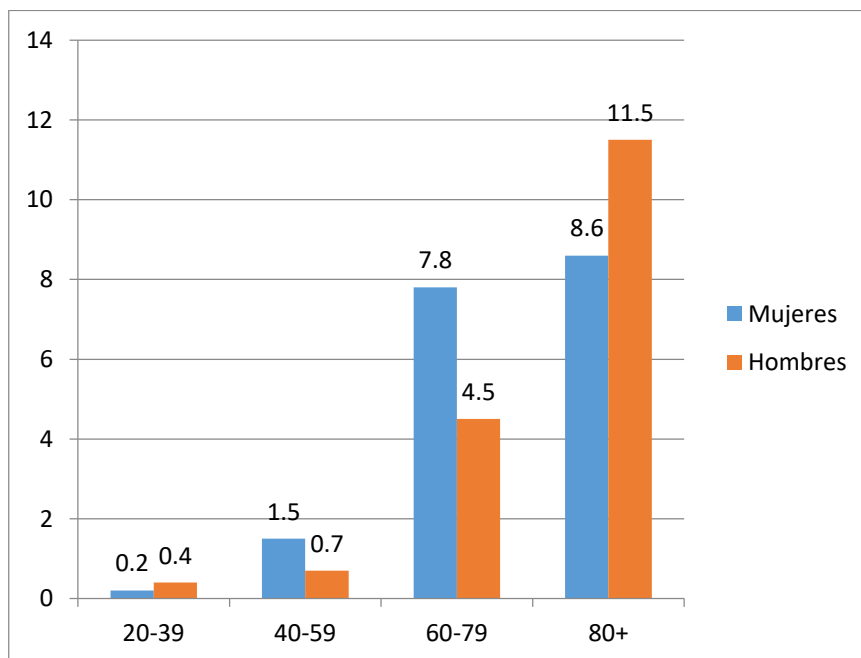


Figura 1. Prevalencia de la Insuficiencia Cardíaca

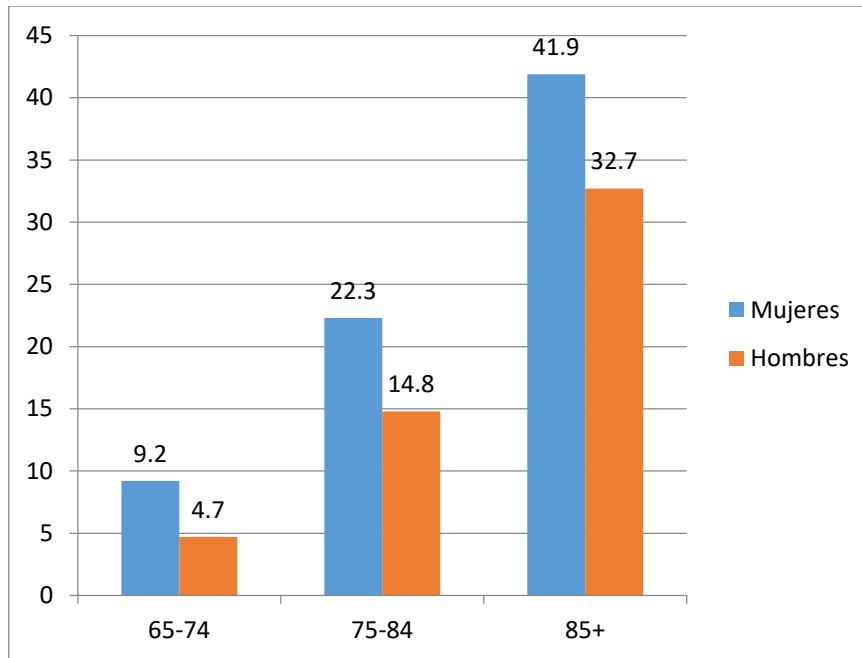


Figura 2. Incidencia de la Insuficiencia Cardiaca

Por lo que se refiere a la ICFEp, hay una proporción importante de casos que se diagnostican y se hospitalizan con este tipo de IC. Se calcula que la FEVI normal esta presente en mas de la mitad de los pacientes hospitalizados por IC (7) (8)

La prevalencia de la ICFEp parece ser especialmente relacionada con la edad: suele encontrarse más en los pacientes mayores, y también parece ser más frecuente en mujeres. El aumento de su prevalencia se puede explicar con el envejecimiento de la población, lo que convierte a la ICFEp en una noción muy importante dentro del síndrome de la IC.

Aunque las mujeres tienen una incidencia relativa inferior a los hombres en todos los grupos de edad, ellas constituyen casi el 50% de los casos de IC. La mayor razón parece ser su mayor esperanza de vida. De hecho, la prevalencia de IC en mujeres, es globalmente mayor que en hombres mayores de 80 años (5). Según varios estudios, los varones y las mujeres negras tienen una incidencia ajustada mayor que los blancos. La mayor incidencia que tienen los negros se puede explicar con la mayor frecuencia de aterosclerosis presente en esta población (9). Según el estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), por lo que se refiere al riesgo de

padecer IC, los negros tienen un riesgo más elevado de las otras poblaciones; le siguen los hispanos, los blancos y los chinos (5). Una de las causas por la que la prevalencia de IC en el mundo está aumentando es sin duda la mejoría en el tratamiento de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. La mayor esperanza de vida de los pacientes, es fruto de los avances en el tratamiento del infarto de miocardio, enfermedades valvulares y arritmias. Por lo que se refiere a los países en desarrollo, los datos epidemiológicos son muy escasos debido a que no existen estudios poblacionales realizados en estos países (10).

Los principales factores de riesgo de la IC son la enfermedad coronaria (EAC), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo y obesidad (9). En el estudio titulado “Factores de riesgo de la Insuficiencia Cardíaca: un estudio poblacional caso-control” por Dunlay SM et al, el riesgo atribuible para desarrollar IC en la población era máximo para la EAC, seguida por DM, obesidad, HTA y tabaquismo. (Tabla 3).

Tabla 3. Tomado de Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen Sj, et al: Risk factors for heart failure: A population-based case-control study. Am J Med 122:1013, 2009. EAC, enfermedad arterial coronaria; HTA, hipertensión arterial.

RIESGO ATRIBUIBLE A LA POBLACION (IC AL 95%)					
Factor de Riesgo	Oportunidad Relativa (IC al 95%)	P	Global	Mujeres	Hombres
EAC	3.05 (2.36-9.35)	<0.001	0.2 (0.16-0.24)	0.16 (0.12-0.2)	0.23 (0.16-0.3)
HTA	1.44 (1.18-1.76)	<0.001	0.2 (0.1-0.3)	0.28 (0.14-0.42)	0.13 (0-0.26)
Diabetes	2.65 (1.98-3.54)	<0.001	0.12 (0.09- 0.15)	0.1 (0.06-0.14)	0.13 (0.08- 0.18)
Obesidad	2 (1.57-2.55)	<0.001	0.12 (0.08-0.16)	0.12 (0.07-0.17)	0.13 (0.07-0.19)
Tabaquismo	1.37 (1.13-1.68)	0.002	0.14 (0.06- 0.22)	0.08 (0-0.15)	0.22 (0.07-0.37)

1.1.2.2. Epidemiología de la IC en Albania

Desafortunadamente, en Albania no hay ningún estudio sobre la epidemiología de la IC, y por tanto, ningún dato es disponible. Esto se debe a varias causas: la formación inadecuada del médico de familia para la sospecha y diagnóstico de la IC, la ausencia de técnicas indispensables como la ecocardiografía en muchos centros de salud u hospitalarios, y sobre todo, la falta de un programa nacional

para el estudio de la IC. Todos estos factores suponen un diagnóstico tardío y peores resultados clínicos durante el seguimiento de los pacientes con IC.

1.1.3. Etiología de la Insuficiencia Cardíaca

La IC puede resultar de cualquier enfermedad que lleve a la alteración estructural o funcional del ventrículo izquierdo (**Tabla 4**). Los factores etiológicos de la IC_{FEp} y la IC_{FEr} son diferentes, pero hay mecanismos etiológicos que son similares en ambos grupos. En los países industrializados, la EAC es la causa principal de la IC: de hecho, la EAC es responsable del casi 70% de los casos de IC. La HTA es un factor muy importante, puesto que contribuye en el desarrollo de la IC en un gran número de pacientes. Las dos enfermedades antemencionadas interactúan para multiplicar el riesgo de padecer IC, ya que la HTA está presente en la mayoría de los pacientes con EAC.

En los países en desarrollo (especialmente en África y Asia), la cardiopatía reumática es muy frecuente, principalmente en los pacientes jóvenes. La HTA es una causa importante y frecuente de la IC en los pacientes africanos y afroamericanos. En Sudamérica, sigue siendo significativa la presencia de la enfermedad de Chagas en el desarrollo de la IC (11). Es de esperar, que a medida que los países pobres se van desarrollando, las características epidemiológicas irán pareciendo a los países de Norteamérica y Europa Occidental, con la EAC como factor principal etiológico de la IC.

En el 25% de los pacientes con IC_{FEr}, no se conoce la causa de la enfermedad. En este caso se dice que se trata de una miocardiopatía dilatada idiopática. Causas posibles de una miocardiopatía dilatada son infecciones vírales previas, exposición a toxinas (incluyendo el alcoholismo), la quimioterapia, etc. Hay varios indicios que hablan de defectos génicos de los miocitos cardíacos, que pueden desencadenar la miocardiopatía dilatada. Las cardiopatías estructurales tienden a progresar a IC congestiva, especialmente si se asocian con enfermedades que provocan un gasto cardíaco alto (como por ejemplo la anemia).

Tabla 4. Factores etiológicos de la Insuficiencia Cardíaca

Tabla 4 Etiología de la IC crónica
Enfermedad miocárdica
Enfermedad Arterial Coronaria
Infarto de Miocardio*
Isquemia Miocárdica*
Sobrecarga crónica de presión
Hipertensión*
Valvulopatía Obstructiva*
Sobrecarga Crónica de Volumen
Insuficiencia Valvular
Cortocircuito intracardiaco (izquierdo-derecho)
Cortocircuito extracardiaco
Miocardopatía dilatada no isquémica
Trastorno familiar/genético
Enfermedades infiltrantes*
Lesión inducida por toxico o fármaco
Trastorno metabólico*
Virus u otros microorganismos infecciosos
Trastornos de la frecuencia y el ritmo
Bradiarritmias crónicas
Taquiarritmias crónicas
Cardiopatía pulmonar
Corazón pulmonar
Trastornos vasculares pulmonares
Estados de gasto cardíaco alto
Trastornos metabólicos
Tirotoxicosis
Trastornos nutricionales (beriberi)
Necesidad de exceso de flujo sanguíneo
Cortociruito arteriovenoso sistémico
Anemia

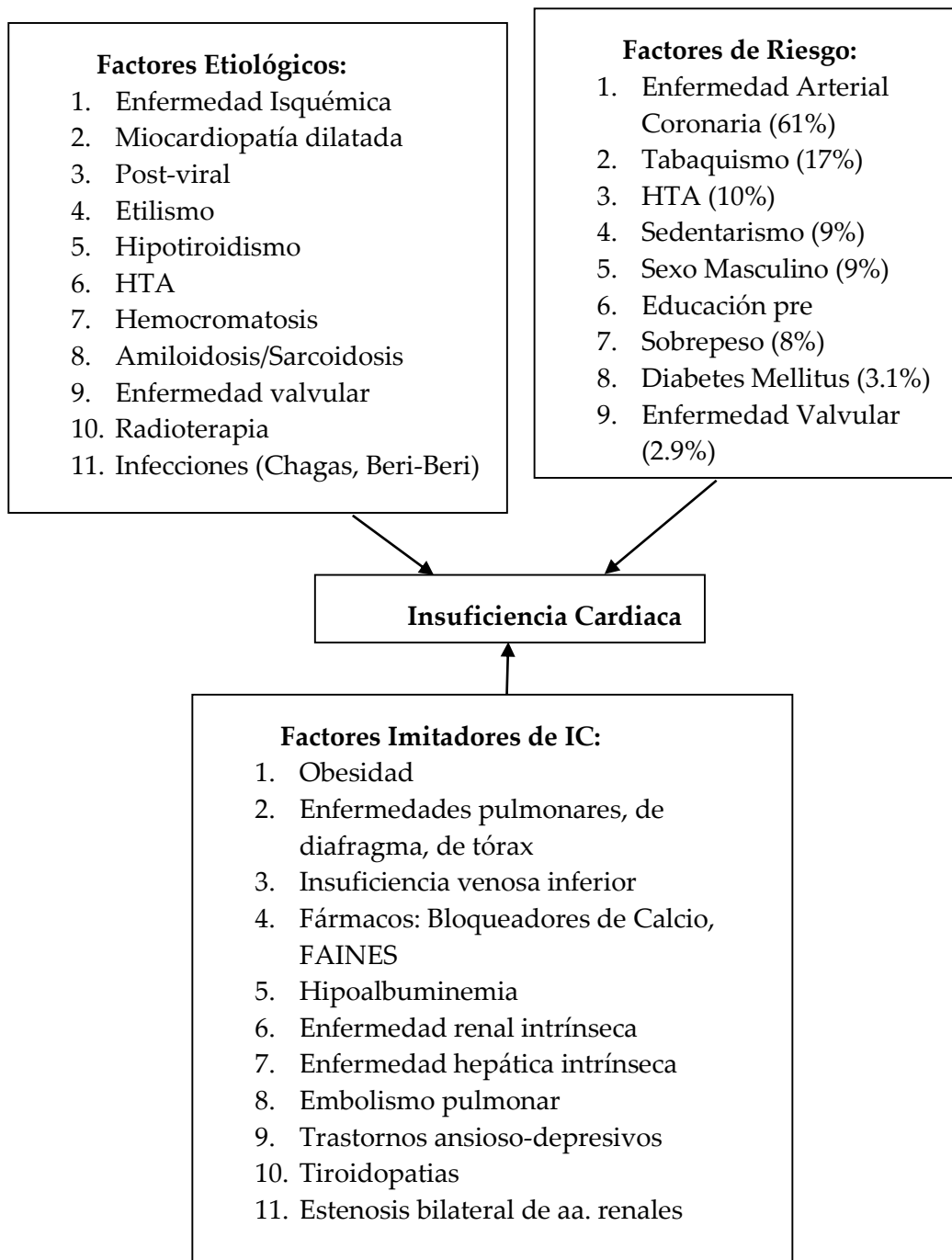


Figura 3. Etiología de la Insuficiencia Cardíaca. HTA- hipertensión arterial, FAINES- fármaco anti-inflamatorios no-esteroides. (elaboración propia)

1.1.4. Pronóstico de la Insuficiencia Cardíaca

La mortalidad global de los pacientes con IC sigue siendo muy alta. De hecho, hay datos que evidencian que la IC tiene una mortalidad superior a la de varios tipos de cáncer como el cáncer de la mama, la vejiga, el útero y la próstata. Según el Framingham Heart Study, la supervivencia media fue 1.7 años en los hombres y 3.2 años en las mujeres. La supervivencia a los 5 años era 25% en los hombres y 38% en las mujeres. Los estudios europeos también han tenido datos parecidos (6). Recientemente, el estudio Framingham Heart Study, ha observado una declinación global de la mortalidad de 12% por cada década, desde el 1950 a 1999. Aunque es todavía controversial, se ha observado que las mujeres tienen un mejor pronóstico que los hombres (5). Los negros tienen una mayor prevalencia de la IC (3%) frente a los blancos (2%) (12) (13) y suelen acudir a una edad más temprana, teniendo una disfunción del VI más avanzada y eventualmente una peor clase funcional a la hora del diagnóstico (10).

Varios factores se han observado, cuya presencia aumenta la mortalidad en los pacientes con IC. Estos variables se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Factores cuya presencia aumenta la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Demográficas	Factores metabólicos
Sexo	Sodio Sérico
Raza	Disfunción tiroidea
Edad	Anemia
	Acidosis, alcalosis
Etiología de la IC	Pruebas de ejercicio
EAC	Evaluación metabólica
MCDI	Respuesta de la presión arterial
Enfermedad valvular	Respuesta de la frecuencia cardíaca
Miocarditis	Paseo de 6 min
Hipertrofia	VO ₂ máxima
Alcohol	Umbral anaerobio

Antraciclina	Intercambio ventilatorio/VCO ₂
Amiloidosis	Pendiente de captación de oxígeno
Hemocromatosis	
Factores genéticos	
Trastornos Asociados	ECG
Diabetes	Ritmo (fibrilación o arritmias auriculares)
HTA	Voltaje
Hipertensión pulmonar	Anchura QRS
Apnea de sueño	Intervalo QT
Obesidad, caquexia	ECG con promediado de la señal (onda T alternante)
Insuficiencia Renal	Variabilidad de frecuencia cardíaca
Alteraciones hepáticas	
EPOC	
Evaluación clínica	Radiografía de tórax
Clase funcional de la NYHA	Congestión
Sincope	Cociente cardiotorácico
Angina	
Disfunción sistólica frente a diastólica	
Factores Hemodinámicos	Marcadores Biológicos
FEVI	NA, AVP, aldosterona, ANP, BNP, NT-proBNP, endotelina, TNF, sTNFR 1,
FEVD	sTNFR 2, galectina 3, pentraxina 3,
PAP	SST2, Troponinas cardíacas,
PECP	Hematocrito
IC	
PAP-PECP	
Hemodinámica de ejercicio	
Biopsia endomiocárdica	
Estados inflamatorios	
Grado de fibrosis	
Grado de desorganización celular	
Procesos infiltrantes	

EAC, enfermedad de arterias coronarias, MCDI, miocardiopatía isquémica dilatada, VO₂, Volumen de oxígeno, VCO₂, Volumen del dióxido de carbón, HTA, Hipertensión arterial, EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FEVD, fracción de eyección del ventrículo derecho, PAP, presión de la arteria pulmonar, PECP, prueba de esfuerzo cardiopulmonar, NA, noradrenalina, AVP, arginina-vasopresina, ANP, péptido natriuretico A, BNP, péptido natriuretico B, NT-proBNP, N-terminal pro-peptido natriuretico tipo B, TNF, factor de necrosis

tumoral, sTNFR 1, receptor soluble del factor de necrosis tumoral tipo 1, sTNFR 2, receptor soluble del factor de necrosis tumoral tipo 2, SST2, supresión soluble de tumorigenesis tipo 2.

1.1.5. Valoración clínica de la Insuficiencia Cardíaca

1.1.5.1. Historia Clínica y Exploración Física

Los antecedentes médicos suelen ser muy importantes a la hora de diagnosticar la IC. La presencia de enfermedades cardiovasculares como la EAC, afectación valvular o congénita, infarto de miocardio previo, o factores de riesgo de IC como la DM, HTA, la obesidad, son muy útiles, puesto que estas alteraciones son responsables de casi 90% del riesgo de IC en los EE.UU (14). También puede ser de gran ayuda la presencia de enfermedades sistémicas con posible afectación cardiovascular, enfermedades virales, antecedentes familiares de IC o exposición a medicamentos o sustancias cardiotóxicas (fármacos, drogas, quimioterapia, toxinas ambientales, etc).

La sintomatología de la IC puede variar ampliamente. Aunque ninguno de los síntomas tiene una especificidad o sensibilidad a la hora de identificar la IC, algunos son más fiables que otros.

El empeoramiento de la disnea es un síntoma cardinal de la IC y se relaciona con un aumento de las presiones de llenado cardíaco y a la restricción del gasto cardíaco. Sin embargo, la ausencia de la acentuación de la disnea no descarta el diagnóstico de la IC, al contrario, puede dificultar su individuación. Un síntoma muy importante que tiene una alta especificidad es la disnea paroxística nocturna, cuando el paciente está en la cama. La tos nocturna también es un síntoma de la IC, aunque suele pasarse por alto. Los síntomas ya mencionados son característicos de la congestión pulmonar. La ganancia de peso, el aumento del perímetro abdominal, y el inicio de edema en las extremidades o en el escroto indican congestión del corazón derecho. Otro síntoma básico es la fatiga. Generalmente, la fatiga es reflejo de la disminución del gasto cardíaco y de respuestas metabólicas alteradas al ejercicio muscular (15).

Por lo que se refiere a la exploración física, es muy importante que la evaluación clínica del paciente con IC incluya el aspecto general, las constantes vitales y la exploración clínica del corazón, los pulsos, y la valoración de otros sistemas. Concretamente, suele ser de suma importancia el aspecto general del paciente, se evalúan la constitución física, el estado mental, si tiene disnea, tos o fatiga. La piel suele ser pálida o cianótica debido a la hipoperfusión periférica. Pueden ayudar signos de etilismo crónico y hallazgos de enfermedades sistémicas como la sarcoidosis o la amiloidosis. La respiración de Cheyne-Stokes suele presentarse en pacientes con IC avanzada y sugiere un mal pronóstico (16).

La auscultación cardiaca es crucial en la exploración del paciente con IC. La auscultación de un tercer ruido cardiaco es muy importante puesto que indica un aumento del llenado ventricular. Este signo tiene una alta especificidad para la IC. La presencia de un cuarto ruido significa rigidez ventricular acentuada.

La detección de la presencia de la retención del volumen con congestión pulmonar o sistémica es fundamental (17). Para evaluar la retención del volumen se mide la presión venosa yugular (PVY). Un aumento en la PVY tiene una sensibilidad de 70% y especificidad de casi 80% para presiones de llenado ventricular izquierdo (18). La evaluación de la PVY aumenta en especificidad y sensibilidad durante el reflujo hepato-yugular, cuando se aplica presión sobre el hígado del paciente.

En cuanto a la congestión pulmonar, existen varios signos pero la mayoría no tiene una elevada especificidad. En los pacientes con IC, los signos principales son las crepitaciones basales pulmonares (debido a la trasudación de líquido hacia los alveolos), y los derrames pulmonares. La efusión pleural manifiesta matidez bibasilar durante la percusión. Los derrames pleurales suelen presentarse bilaterales, aunque si es unilateral, suele afectar el lado derecho.

Los estertores y los roncosp son la manifestación clínica de la extravasación de líquido de los capilares a los alveolos. Estos hallazgos a veces pueden ausentarse en pacientes con IC congestiva avanzada. La denominada asma cardiaca es consecuencia de la presencia de líquido en los bronquios y por el espasmo secundario (19), y suele confundirse con enfermedades pulmonares exacerbadas (20).

El edema de las extremidades inferiores suele encontrarse en pacientes con sobrecarga de volumen.

La detección de la disminución del gasto cardiaco y de la hipo perfusión sistémica es muy importante a la hora de examinar los pacientes con IC. La reducción del gasto cardiaco suele manifestar alteración de la actividad mental, diuresis disminuida y extremidades frías.

La valoración conjunta de la congestión y del gasto cardiaco es muy útil para categorizar a los pacientes con IC. Según la esquema de la figura 1, la categoría “caliente y seco” indica un paciente sin congestión y con perfusión normal; “húmedo y caliente” congestión en reposo pero con perfusión normal, “frio y seco” indica un paciente sin congestión pero con hipo perfusión; “húmedo y frio” habla de un paciente en shock cardiógeno.

Tabla 6. Categorización de pacientes con IC en función de la perfusión.

Categorización de pacientes con IC en función de la perfusión		¿Congestión en reposo? (ortopnea, PVY elevada, estertores, edema con galope por S3)	
		NO	SI
¿Hipo perfusión en reposo? (pinzamiento de presión)	NO	Caliente y seco	Caliente y húmedo
	SI	Frio y seco	Frio y húmedo

Esquema basado en los datos de Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;41:1797.

1.1.5.2. Evaluación diagnóstica de rutina

El diagnóstico correcto de la IC no sería posible si no se utilizasen varios métodos diagnósticos que aportan información esencial sobre los parámetros de la IC.

1.1.5.2.1. Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es muy importante en la evaluación inicial de los pacientes con IC sospechada. Una radiografía de tórax en pacientes con edema agudo de pulmón suele representar un patrón “mariposa” de opacidades alveolares e intersticiales, bilaterales y hacia la periferia pulmonar. Varios pacientes pueden presentar las líneas Kerley B: opacidades lineales finas y horizontales extendidas hacia la pleura, una consecuencia de la acumulación de líquido intersticial. Se puede observar también engrosamiento peribronquial. Muchos pacientes presentan derrame pleural. En casos con IC avanzada se puede observar también una radiografía totalmente transparente aunque el paciente pueda tener disnea pronunciada. Dicho esto, una radiografía de tórax negativa no puede descartar definitivamente la IC puesto que tiene un valor predictivo muy bajo (21).

1.1.5.2.2. Electrocardiograma

El electrocardiograma es una parte sustancial del diagnóstico inicial de la IC. En la descompensación aguda de la IC, la activación del sistema nervioso simpático suele producir taquicardia sinusal. Una arritmia auricular puede aportar información sobre la causa más probable de la IC. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) suele presentarse con voltaje de QRS aumentado. Si la HVI no es explicada por una HTA previa, otras causas probables son las enfermedades valvulares y la miocardiopatía hipertrófica. Una hipertrofia ventricular derecha (HVD) suele indicar hipertensión pulmonar. Si el voltaje del QRS es bajo, esto puede deberse a una enfermedad infiltrante o pericarditis. Si se encuentran alteraciones del segmento ST, es posible que se trate de isquemia coronaria aguda, mientras que un Q profundo puede indicar que la IC es una consecuencia de un infarto de miocardio previo.

En la era de la resincronización cardiaca, es necesario medir también los intervalos de diferentes segmentos. De hecho, una prolongación de del intervalo PR significa una afectación de la conducción intrínseca o una miocardiopatía restrictiva. El complejo QRS es muy importante ya que puede ayudar a individualizar las causas de la IC e influenciar en las decisiones terapéuticas. La prolongación del intervalo QT suele presentarse en alteraciones electrolíticas, miocardiopatía o uso de antiarrítmicos, y habla de un riesgo elevado de torsades de pointes.

1.1.5.2.3. Análisis bioquímico y biomarcadores

Las pruebas de laboratorio a las cuales se deben someter los pacientes con IC nueva o descompensada son: hemograma completo, análisis de orina, electrolitos, urea, creatinina sérica, enzimas hepáticas, perfil lipídico, TSH, saturación de transferrina, y ácido úrico. En casos sospechosos, pueden ser de utilidad las pruebas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hemocromatosis, pruebas reumatológicas, de la amiloidosis o feocromocitoma. Los péptidos natriuréticos son de suma importancia ya que aportan información crucial sobre el diagnóstico y pronóstico.

Las alteraciones electrolíticas son frecuentes en la IC. Suelen presentarse especialmente en fases de descompensación aguda y aportan valor pronóstico (22).

Algunos estudios han demostrado que la hiponatremia se encuentra en casi un cuarto de los pacientes con IC descompensada. La hiponatremia se asocia con la retención exacerbada de volumen, o con la terapia con diuréticos. La hiponatremia se asocia con alteraciones cognitivas y de la función neuro-muscular, y su presencia prolongada conduce a una mayor tasa de bajas hospitalarias y una mayor mortalidad (22). La hipernatremia no es frecuente pero tiene valor predictivo de muerte en pacientes con IC (23). Los pacientes con tratamiento diurético pueden afectarse por la hipopotasemia. Esta condición aumenta el riesgo de padecer arritmias pero también se manifiesta con calambres en las extremidades inferiores y debilidad muscular. La hiperpotasemia es muy rara y suele presentarse como consecuencia al uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, o por la inhibición por mineralocorticoides.

La función renal alterada es frecuente en pacientes con IC. Las alteraciones renales se producen por la congestión renal, el gasto cardíaco disminuido, o son secundarias a enfermedades coexistentes (24) (25). El uso de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/bloqueadores de los receptores de la angiotensina pueden ser factores importantes en la elevación de la creatinina o urea. Las alteraciones renales pueden condicionar de forma significativa la estrategia terapéutica en la IC.

Según varios estudios con pacientes hospitalizados con IC descompensada aguda, se ha observado que casi el 70% de los casos tienen una filtración glomerular estimada reducida (26). En dichos pacientes, los niveles de creatinina y de urea tienen valor predictivo de mortalidad (27). De hecho, después de la hospitalización, aproximadamente un tercio de los pacientes con IC aguda pueden tener un aumento de creatinina sérica, lo que puede predecir un grave pronóstico (24). Este síndrome cardio-renal se produce por varias causas como: la congestión cardiaca derecha, aumento de la presión intra-abdominal, y perfusión disminuida renal a causa del bajo gasto cardiaco (28).

La DM es frecuente en los pacientes con IC. La hiperglucemia es un posible factor de riesgo de resultados adversos en los pacientes con IC. De la DM se hablará más específicamente en los siguientes apartados, puesto que esta tesis trata de su implicación en la IC. Ya que los diuréticos pueden causar gota, la medida del ácido úrico puede ayudar en el tratamiento. Es conocido que los niveles elevados del ácido úrico conllevan un valor pronóstico. En los pacientes con IC pueden registrarse elevaciones de las concentraciones de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina, o lactato deshidrogenasa (LDH) debido a la congestión hepática.

La hipoalbuminemia tiene valor predictivo de muerte en los pacientes con IC (26) (29). El hemograma puede revelar anemia y un alto ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW), ambos se asocian con un mal pronóstico a través de mecanismos poco conocidos (30). Casi el 50% de los pacientes con IC, tienen trastornos hematológicos. De hecho, la anemia y la deficiencia de hierro tienen una alta prevalencia en pacientes con IC y pueden coincidir (31) (32).

Durante las últimas décadas han surgido nuevos biomarcadores que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial y para aportar información añadida sobre la gravedad y pronóstico de la IC. Se ha propuesto una división en 6 categorías de los biomarcadores, con una clase adicional donde se incluyen los marcadores todavía no clasificados (33). (Tabla 6)

Tabla 7. Biomarcadores en la Insuficiencia Cardiaca. Tomado de Braunwald E: Biomarkers in Heart Failure. N Engl J Med 358:2148, 2008

Inflamación

Proteína C reactiva

Factor de necrosis tumoral

Fas (APO-1)

Interleucinas 1, 6, 18 (IL-1, IL-6, IL-18)

Estrés Oxidativo

Lipoproteínas de baja densidad oxidadas

Mieloperoxidasa

Biopirinas urinarias

Isoprostanos urinarios y plasmáticos

Malondialdehído plasmático

Remodelado de la matriz extracelular

Metaloproteinasas de matriz

Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas

Propéptidos de colágeno

Propéptidos de procolágeno de tipo I

Procolágeno plasmático de tipo III

Neurohormonas

Noradrenalina

Renina

Angiotensina II

Aldosterona

Arginina-Vasopresina

Endotelina

Lesión de los miocitos

Troponinas específicas cardíacas I y T

Cinasa I de la cadena ligera de miosina

Proteína de ácidos grasos de tipo cardíaco

Fracción MB de la creatina cinasa

Sobrecarga de los miocitos

Péptido Natriurético de tipo B (BNP)/propéptido natriurético de tipo B N-terminal (NT-proBNP)

Proadrenomedulina mediorregional

ST2

Nuevos Biomarcadores

Cromogranina

Galectina 3

Osteoprotegerina

Adiponectina

Factor de diferenciación del crecimiento 15

1.1.5.2.4. Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos son, hoy en día, los biomarcadores más importantes en el ámbito clínico. Los principales péptidos utilizados son el BNP (péptido natriurético tipo B) y el NT-proBNP (N-terminal propéptido natriurético tipo B). Estos biomarcadores se liberan por las células del miocardio respondiendo al estiramiento ventricular, y son muy útiles para el diagnóstico, la gravedad y el pronóstico de la IC. Los niveles de los péptidos natriuréticos son mayores en peores clases funcionales de la clasificación de la NYHA. La ICFe se caracteriza por concentraciones más elevadas de BNP y NT-proBNP que la ICFeC. También, la IC aguda descompensada tiene mayores concentraciones que la IC estable crónica.

Los péptidos natriuréticos se encuentran elevados también en edad avanzada, obesidad, u otras enfermedades cardiacas como la enfermedad valvular, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica, arritmias auriculares y pericarditis constrictiva (33). Otras enfermedades donde se pueden encontrar concentraciones elevadas de BNP y NT-proBNP son la insuficiencia renal (debido a la lenta eliminación) o la sepsis (por el estado hiperdinámico) (34).

Varios estudios han indicado que BNP puede ayudar en la clasificación del servicio de Urgencias en el diagnóstico de la IC aguda descompensada, de modo que un NT-proBNP inferior a 300 pg/mL o BNP inferior a 100 pg/mL, combinados con un ECG normal, hace que la IC sea poco probable (35).

En el estudio ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) se sugirió que el punto de corte para el NT-ProBNP de 900pg/ml, es comparable con el nivel de BNP de 100pg/ml (36).

Los inhibidores de la neprilisina aumentan el BNP (y no el NT-proBNP) ya que la neprilisina degrada el BNP. Por lo tanto, aunque el NT-proBNP sigue siendo fiable, el BNP no se debe utilizar para controlar el grado de IC cuando los pacientes reciben tratamiento con sacubitril/valsartan. El empeoramiento de la disnea o el peso asociado con un aumento del BNP (o ambos) puede provocar un aumento de las dosis de diuréticos. De momento, no existe un valor comprobado en el uso de mediciones seriadas de péptidos natriuréticos para guiar la terapia, como se muestra en el ensayo GUIDE-IT (35).

1.1.5.2.5. Modalidades de Imagen para el diagnóstico de la Insuficiencia Cardiaca

Las pruebas de imagen no invasivas son fundamentales a la hora de clasificar el paciente con IC como ICFEc o ICFEr. Estas pruebas confirman o descartan el diagnóstico, evalúan las alteraciones estructurales y funcionales, aportan información muy útil sobre la etiología de la enfermedad, estratifican el riesgo y también ayudan a establecer las estrategias terapéuticas. Las principales modalidades utilizadas para evaluar al paciente con IC en el ámbito clínico son la ecocardiografía, la resonancia magnética, la tomografía computarizada y las técnicas de imagen nuclear (la SPECT y la PET) (37).

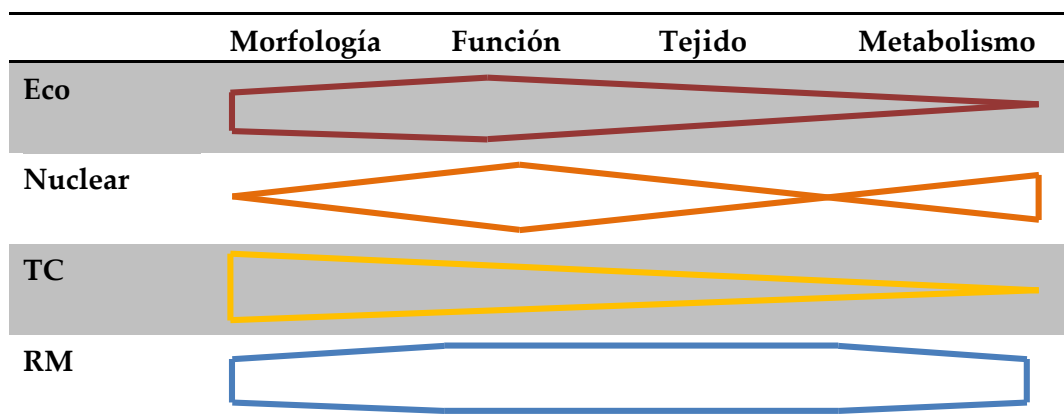


Figura 4. Utilidad relativa de las modalidades de imagen no invasivas.

(Modificado de Friedrich MG: *Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance*. JACC Cardiovasc Imaging 1:652, 2008)

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica es una parte muy importante del diagnóstico del paciente con IC (38). Puesto que es una prueba sin exposición a radiación, no aporta ningún riesgo para el paciente.

La ecocardiografía utiliza los ultrasonidos para proporcionar información detallada sobre los parámetros estructurales y funcionales del corazón.

Las principales modalidades de ultrasonido utilizadas son el modo M, bidimensional Ecocardiografía Doppler espectral y Doppler color. Usando ultrasonido bidimensional tradicional de "escala de grises", se realizan mediciones de las cámaras cardíacas y los principales vasos sanguíneos. Se puede estimar el grosor y la masa de la pared del ventrículo izquierdo para documentar la presencia de la hipertrofia ventricular izquierda. Se pueden evaluar en tiempo real, aspectos funcionales del ventrículo izquierdo y derecho, y también el movimiento de las válvulas cardíacas. La integración de las técnicas de ultrasonido Doppler permite conseguir información adicional desde la evaluación de las velocidades de flujo sanguíneo en el corazón. La técnica Doppler se basa en el cambio de frecuencia del sonido que se produce cuando una onda de sonido se refleja en un objeto en movimiento, como un eritrocito, y proporciona datos sobre la dirección y la velocidad del flujo sanguíneo (39).

Esta técnica se puede utilizar para realizar mediciones hemodinámicas cuantitativas, como el volumen sistólico y el gasto cardíaco, y cuantificación de la gravedad de las lesiones valvulares. La ecocardiografía Doppler se puede usar para estimar las presiones intracardíacas, como la presión sistólica de la arteria pulmonar (PsAP), que en IC suele estar elevada. El Doppler color, en el que las velocidades del flujo sanguíneo se representan en una imagen bidimensional con diferentes colores, puede ser útil para demostrar patrones de flujo y es particularmente útil para estimar la regurgitación valvular.

Las ventanas disponibles para la evaluación ecocardiográfica del corazón dentro del tórax son limitadas y varían entre individuos. El aire dentro de los pulmones conduce mal el ultrasonido, las costillas pueden oscurecer la vista del corazón y el hábito corporal puede afectar la calidad de las imágenes. Sin embargo, la ecocardiografía es imprescindible para la evaluación de la IC, ya que la calidad de

la imagen suele ser adecuada para la evaluación o puede mejorarse con agentes de contraste intravenosos.

- Evaluación de la función sistólica

Una de las piezas críticas de información que se obtiene de un ecocardiograma es si la función sistólica del ventrículo izquierdo es normal o reducida. Cuando la función sistólica es reducida, las terapias comprobadas para la IC, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y beta- bloqueantes, mejoran los síntomas cardíacos y el pronóstico (40).

El grado de reducción de la función sistólica proporciona información importante sobre el pronóstico: una FEVI más baja se asocia con un peor pronóstico. El grado de disfunción sistólica puede determinar terapias adicionales; por ejemplo, se recomienda un desfibrilador implantable (ICD) si la FEVI está por debajo del 35% (41).

Por el contrario, la evidencia para el tratamiento de la IC con FE preservada, en la que la FEVI es normal no está clara y no se ha establecido una terapia farmacológica específica, aunque según un estudio, el utilizzo de Candesartan ha demostrado reducción de hospitalizaciones (42).

El patrón de llenado diastólico contribuye a la gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca tanto en la insuficiencia cardíaca sistólica como en la IC con FE preservada y proporciona información sobre el pronóstico (43). La función sistólica se puede evaluar utilizando varios métodos (39).

La FEVI es la medida cuantitativa más utilizada de la función sistólica, y mide la fracción del volumen diastólico de sangre del ventrículo izquierdo se expulsa durante cada ciclo cardíaco. La FEVI normal es del 50 al 70%. Una FEVI por debajo del 50% refleja una función sistólica reducida. La práctica actual utiliza mediciones bidimensionales para calcular la FEVI con el método del biplano de Simpson; trazar el borde endocárdico en tele diástole y tele sístole para estimar los volúmenes del ventrículo izquierdo y la FEVI. Si es imposible realizar un seguimiento adecuado del endocardio, se puede informar una FEVI estimada visualmente, aunque la precisión depende de la habilidad y experiencia del medico. La ecocardiografía tridimensional proporciona una cuantificación más reproducible de la FEVI, pero no está disponible en todos los medios (39).

La variación segmentaria en el engrosamiento de la pared sugiere enfermedad coronaria subyacente, y las áreas de adelgazamiento se observan comúnmente en el sitio de un infarto de miocardio previo. En estos casos puede indicarse una evaluación adicional que incluya una ecocardiografía de estrés o una angiografía coronaria. Una disfunción más global debería impulsar una búsqueda de otras causas de una miocardiopatía dilatada. La detección de un trombo mural dentro del ventrículo izquierdo en el marco de una disfunción sistólica regional o global, es una fuerte indicación para el comienzo de la anticoagulación (39).

- Evaluación de la función diastólica

El llenado del VI durante la diástole es un componente crítico de la función cardíaca, independientemente de la FEVI. Está influenciado por la presión de la aurícula izquierda que impulsa el llenado, y la relajación activa del VI que proporciona succión en el ventrículo. En ritmo sinusal, el flujo de entrada a través de la válvula mitral ocurre en dos fases; una fase temprana que produce una onda E en el examen Doppler y una fase de llenado auricular que produce una onda A. Normalmente, la onda E es más grande que la onda A, por lo que su relación es $>1,0$.

Un patrón de relajación deteriorado es una forma leve de disfunción diastólica. Indica una anomalía de la relajación activa del VI dependiente de la energía y se asocia con una relación de onda E/A disminuida ($<1,0$). Sin embargo, este es un hallazgo común en personas mayores de 60 años debido a la reducción de la relajación del VI relacionada con la edad. La amplitud de la onda E depende en gran medida de la eficacia de la relajación del VI y de la presión de la aurícula izquierda. A medida que empeora la relajación y aumenta la presión de la aurícula izquierda, se produce un patrón "pseudonormal", caracterizado por una relación de onda E/A entre 1,0 y 2,0 (35). Este patrón se puede diferenciar de un patrón de llenado diastólico normal mediante la adición de imágenes Doppler tisulares, que miden directamente la relajación reducida del miocardio.

La disfunción diastólica severa se caracteriza por un patrón de llenado restrictivo, con una relación de onda E/A elevada (típicamente $>2,0$), y ocurre en el marco de una distensibilidad del VI marcadamente reducida, y una presión de la aurícula

izquierda muy elevada. Este patrón apunta a un pronóstico adverso en gran medida independiente de la FEVI subyacente (44). Otros parámetros también sugieren presiones de llenado del VI elevadas, incluido la dilatación de la aurícula izquierda en respuesta a presiones de llenado del VI elevadas a largo plazo y anomalías en las imágenes Doppler tisulares. En el marco de la disfunción diastólica o sistólica, las presiones de llenado del LV se pueden aproximar usando una proporción de la onda E y el movimiento diastólico temprano del anillo mitral, la denominada onda E'.

La relación E/E' aumenta con el aumento de la presión de la AI y una relación E/E' >15 hace que la presión de la AI sea muy probable (45). Las presiones de llenado elevadas provocan disnea por congestión pulmonar.

- **Enfermedad Valvular**

La enfermedad valvular es una importante causa corregible de IC y puede ser una causa o una consecuencia de la función ventricular alterada. La información estructural sobre las cuatro válvulas cardíacas a partir de imágenes bidimensionales incluye engrosamiento, calcificación, restricción o redundancia de las valvas de la válvula. La ecografía Doppler es el método predominante para evaluar la gravedad de la valvulopatía. El Doppler espectral, que evalúa la dirección y las velocidades del flujo sanguíneo, se puede utilizar para la cuantificación de la gravedad de la estenosis o regurgitación valvular. La sangre que viaja a través de un orificio estrecho, como una válvula aórtica estenótica, debe aumentar su velocidad para mantener un flujo de avance constante. El aumento de la velocidad de la sangre a través de la válvula se utiliza para calcular el gradiente de presión a través de la válvula y el área de la válvula. Las imágenes de flujo en color, al mostrar patrones de flujo sanguíneo superpuestos a la imagen en escala de grises normal, ayudan a localizar los sitios de flujo turbulento o regurgitación. En el contexto del agrandamiento del ventrículo izquierdo o la disfunción sistólica, la evaluación cuantitativa de la patología valvular es importante para establecer si la sobrecarga crónica de volumen o presión puede ser un factor contribuyente (39).

- **Otros hallazgos ecocardiograficos en la IC**

La fibrilación auricular (FA) suele coexistir con la IC. La ecocardiografía puede identificar anomalías cardíacas estructurales y funcionales subyacentes que

pueden predisponer a la FA. La ecocardiografía transtorácica no identifica ni excluye el trombo en la aurícula izquierda en la mayoría de los casos porque la aurícula izquierda es una estructura en el campo lejano (baja resolución) del ecocardiograma. La ecocardiografía es capaz de identificar otras condiciones que dan lugar a síntomas y signos de IC.

La presencia de un derrame pericárdico se puede ver en la ecografía y la ecocardiografía se puede utilizar para evaluar la gravedad de la alteración hemodinámica asociada. La entidad más crónica de pericarditis constrictiva tiene características ecográficas bien conocidas. En el contexto de IC derecha, la ecocardiografía puede identificar hipertensión pulmonar (secundaria a enfermedad arterial pulmonar o enfermedad pulmonar crónica). La presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) se puede estimar mediante ecocardiografía Doppler, al igual que el efecto de la PSVD elevada sobre la estructura y función del ventrículo derecho (39).

Ecografía Pulmonar

Recientemente se ha evidenciado el papel de la ecografía pulmonar en los pacientes con IC aguda. La utilización de la ultrasonografía de pulmón ha mejorado la precisión de la valoración de la disfunción del VI, la cardiomegalia y la efusión pericárdica. De hecho, en un estudio sobre el papel de la ecografía de pulmón en la IC, la congestión pulmonar evaluada por la ultrasonografía simplificada de pulmón de 4 zonas, fue común en pacientes con IC aguda. Un mayor número de líneas B al inicio y al alta identificó a los pacientes con mayor riesgo de eventos adversos. (46) (47)

Resonancia magnética (RM)

La RM facilita imágenes cardíacas de alta calidad. No exhibe radiación al paciente y es muy útil ya que las contraindicaciones son escasas. La RM visualiza de manera excelente la morfología del corazón, el tamaño de las cavidades y la función cardíaca. Utilizando varias y distintas secuencias de pulso, la RM evalúa la viabilidad miocárdica. Basándose en el realce tardío de gadolinio se puede

evidenciar y diferenciar la miocardiopatía isquémica de la no isquémica. La RM puede detectar la miocarditis (48) y las miocardiopatías infiltrantes. La limitación más importante del uso de la RM es que no se puede utilizar en pacientes portadores de unos marcapasos o desfibriladores implantados no compatibles con la RM.

Tomografía computarizada cardiaca (TC)

En la actualidad, la TC se utiliza para determinar la presencia de enfermedad coronaria mediante la angiografía por TC (49). Esto es importante especialmente para los pacientes que tienen bajas probabilidades de tener enfermedad arterial coronaria obstructiva. Recientemente se ha utilizado para la evaluación de la anatomía venosa coronaria antes de la implantación de electrodos para el tratamiento de resincronización cardiaca. Aunque la radiación está siendo cada vez menor debido a los avances tecnológicos, la radiación no se puede menospreciar. Un límite importante de la TC es la necesidad de utilizar el contraste yodado, lo que conlleva un riesgo de nefrotoxicidad en los pacientes con problemas renales.

Imagen Nuclear

Las dos modalidades principales de la imagen nuclear utilizada en la IC son la SPECT (tomografía computarizada con emisión de fotón único) y la PET (la tomografía de emisión de positrones). Estas dos técnicas son indicadas para la evaluación de la función miocárdica y la detección de la isquemia y la viabilidad miocárdicas.

1.1.6. Fisiopatología de la Insuficiencia Cardiaca

1.1.6.1. Patogenia y el modelo progresivo de la IC

La IC se puede describir como una alteración progresiva que se desarrolla después de un acontecimiento inicial que daña el miocardio, y que resulta en pérdida de los miocitos cardiacos funcionales, y eventualmente en una pérdida de la habilidad del miocardio en generar la fuerza necesaria para una función adecuada.

El acontecimiento índice puede comenzar de manera rápida e inesperada como en el infarto agudo de miocardio, pero puede también comenzar gradualmente y de

forma insidiosa como sucede en la sobrecarga hemodinámica (de volumen o presión).

Algunos casos tienen un inicio determinado genéticamente como sucede en las miocardiopatías hereditarias. De todos modos, independientemente del carácter del acontecimiento índice, todos los mecanismos de la IC resultan en una alteración de la capacidad bomba del musculo cardiaco.

En un principio, después del acontecimiento inicial, los pacientes suelen ser asintomáticos, y solo con el pasar del tiempo se instauran los síntomas de la IC. La razón por la que los pacientes son asintomáticos por un tiempo después del daño inicial del miocardio se puede explicar con los mecanismos compensadores neurohormonales, los cuales modulan la función cardiaca y mantienen una capacidad funcional normal o casi.

Mientras los pacientes se vuelven sintomáticos, los sistemas neurohormonales producen cambios en el miocardio que se llaman remodelado del ventrículo izquierdo. Dicho remodelado del ventrículo izquierdo es suficientemente importante para desarrollar la IC (50) (51).

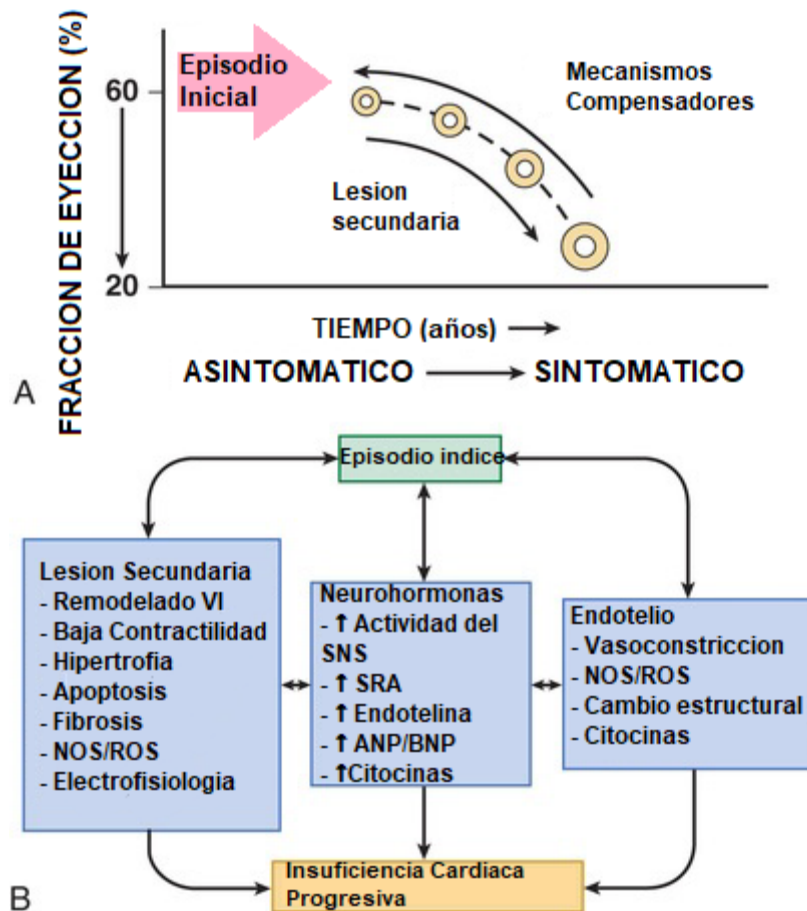


Figura 5. Patogenia de la Insuficiencia Cardíaca.

A. La IC comienza después de que un episodio índice provoque una reducción de la capacidad de bomba del corazón **B.** Tras la reducción inicial de la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo, varios mecanismos compensatorios se activan, incluso el sistema nervioso adrenérgico, el sistema renina-angiotensina y varios sistemas citocínicos.

Durante un corto tiempo, los mecanismos compensadores pueden mantener la función bomba cardíaca, en los límites normales, teniendo al paciente asintomático. La activación de dichos sistemas de manera persistente, conduce a una lesión secundaria en el ventrículo, la cual conduce en un empeoramiento del remodelado ventricular izquierdo, y eventualmente, la descompensación cardíaca, lo que supone el comienzo de los síntomas de IC. ANP/BNP, péptido natriuretico

auricular/cerebral; NOS/ROS, óxido nítrico sintasa/especies reactivas del oxígeno; SNS, sistema nervioso simpático. (Tomado de Mann DL: Mechanisms and models in HF: a combinatorial approach. *Circulation* 100:99, 1999; y Kaye DM, Krum H: Drug discovery for heart failure: A new era or the end of the pipeline? *Nat Rev Drug Discov* 6:127, 2007).

1.1.6.1.1. Mecanismos neurohormonales

Existen varios mecanismos compensadores que ejercen un efecto muy importante en la función del sistema cardiovascular. Los principales mecanismos son el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina (SRA). Dichos sistemas contribuyen en el mantenimiento del gasto cardiaco mediante la retención de sal y agua, el aumento de la contractilidad cardiaca, la vasoconstricción arterial periférica, y los mediadores inflamatorios. Su activación supone efectos perjudiciales en el corazón y en el sistema circulatorio. Cabe mencionar que el efecto de varias neurohormonas como la Noradrenalina (NA) y angiotensina II, los cuales ejercen de manera paracrina y autocrina en el miocardio, puesto que es el propio miocardio el que puede sintetizar dichas sustancias (51).

1.1.6.1.2. Activación del sistema nervioso simpático

En la IC, la reducción del gasto cardiaco, produce la activación de varios mecanismos compensadores que tienen como objetivo mantener la homeostasis del sistema cardiovascular. El sistema que se activa más precozmente durante las primeras fases de la IC es el sistema nervioso simpático (SNS). La activación del SNS supone también una inhibición de la actividad parasimpática.

Las alteraciones de los sistemas autónomos se han atribuido a la disminución de los impulsos inhibidores por los reflejos de los barorreceptores arteriales y cardiopulmonares, pero también hay indicios que hablan de reflejos excitadores que podrían incrementar el desequilibrio autónomo que aparece en la IC (52).

Normalmente, los impulsos inhibidores de los barorreceptores carotídeos y aórticos y de los mecanorreceptores cardiopulmonares son los que exhiben una acción principal inhibitoria de los impulsos simpáticos. Los impulsos que proceden de los quimiorreceptores periféricos y los receptores metabólicos musculares son los impulsos principales excitadores de SNS. La rama vagal exhibe también un

importante efecto inhibitor del SNS. En los pacientes con IC hay una disminución de los impulsos inhibidores y un aumento de los impulsos excitadores, lo que resulta en una pérdida de la variabilidad de frecuencia cardiaca y aumento de la vasoconstricción periférica (52).

El tono simpático aumentado produce altas concentraciones de NA. Las concentraciones plasmáticas de la NA en los pacientes con IC avanzada son 2-3 veces más altas que en individuos normales (53). Los niveles altos de la NA plasmática tienen un valor en la predicción de la mortalidad en los pacientes con IC.

En los pacientes con IC moderada, las concentraciones de la NA en el seno coronario son más altas que los valores arteriales, resultando en un mayor estímulo adrenérgico. Con el progreso de la IC, el nivel miocárdico de NA baja de manera significativa. Varios datos sugieren que este fenómeno es debido a un agotamiento resultante de un estímulo prolongado del sistema adrenérgico en el corazón. La activación de los receptores β_1 -adrenérgicos aumenta la frecuencia cardiaca y contractilidad cardiaca, lo que resulta en un gasto cardiaco aumentado.

La activación exagerada del sistema adrenérgico lleva a la estimulación de los receptores α_1 -adrenérgicos miocárdicos, lo que ejerce un efecto inótropo positivo moderado y vasoconstricción arterial periférica. El efecto de la NA hace que se aumenten la contracción y la relajación, y se mantenga la presión arterial, llevando a un incremento de la necesidad energética del miocardio, lo que empeora las alteraciones isquémicas si hay un trastorno en el transporte del oxígeno. Dicho esto, la activación de los impulsos adrenérgicos producida por el sistema nervioso central también precipita arritmias ventriculares o incluso muerte súbita. Se tiene que tener en cuenta que, aunque el SNS suele apoyar de corto plazo el sistema cardiovascular en los estadios precoces de la IC, esto puede resultar en una mala adaptación con el paso del tiempo. Varios estudios como INOVATE-HF y NECTAR-HF: realizados con el objetivo de analizar los efectos de la estimulación nerviosa vagal en el corazón no han conseguido resultados satisfactorios (54) (55).

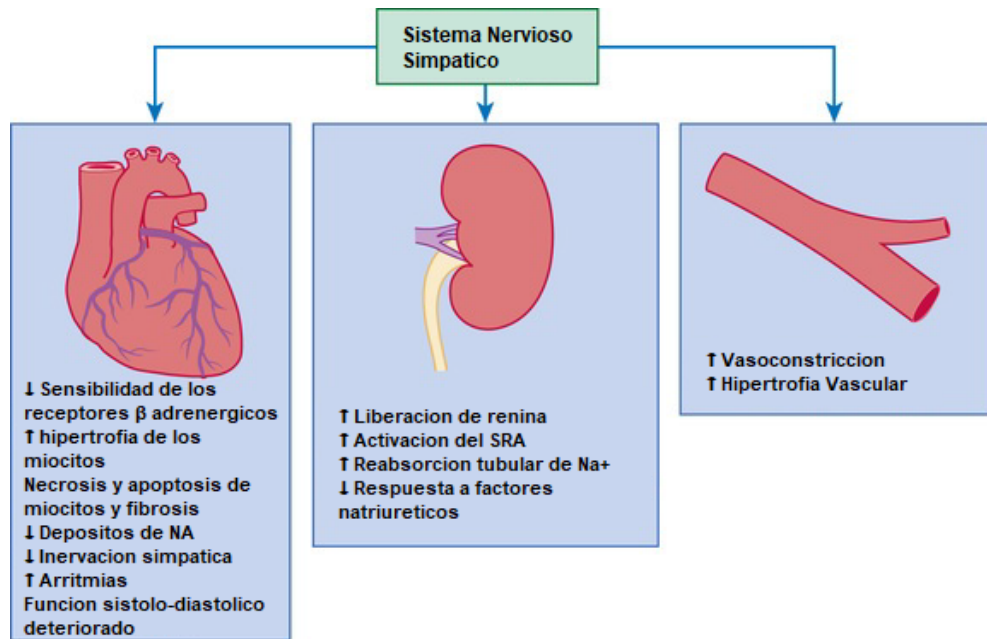


Figura 6. Activación del Sistema Nervioso Simpático.

La activación del SNS contribuye al desarrollo de la IC por varios mecanismos. En estos mecanismos se implican el sistema cardiovascular y renal. En el corazón, el aumento de la activación del SNS, produce desensibilización de los receptores β -adrenergicos, hipertrofia miocitaria, necrosis, apoptosis y fibrosis. En el sistema renal, la activación simpática produce vasoconstricción arterial y venosa, activación del Sistema Renina-Angiotensina (SRA), aumento de la retención salina e hídrica y disminución de la respuesta a los péptidos natriureticos. En los vasos periféricos, la activación simpática conduce a una vasoconstricción neurogena e hipertrofia vascular. (Tomado de Nohria A, Cusco JA, Creagere MA: Neurohormonal, renal and vascular adjustments in heart failure. In Colucci WS [ed]: Atlas of Heart Failure. 4th ed. Philadelphia, Current Medicine LLC, 2008, p 106.)

1.1.6.1.3. Activación del sistema renina- angiotensina

En los pacientes con IC, el SRA suele activarse más tarde que el SNS. El mecanismo principal que estimula la activación del SRA es la hipoperfusión renal, la reducción del sodio filtrado y la activación del SNS en los riñones. Estos mecanismos

aumentan la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular. La renina estimula la síntesis de Angiotensina I por el Angiotensinogeno. Por otra parte, la enzima convertidora de la Angiotensina (ECA) cataliza la formación de la Angiotensina II. La ECA ejerce su actividad biológica en los tejidos (90%) y en el intersticio miocárdico y vascular. En corazones explantados se han encontrado cantidades aumentadas del ARN mensajero (ARNm) de ECA y sus zonas de unión, indicando una mayor actividad en el corazón ³. Esto explica la importancia que tiene la actividad de la ECA en el sistema cardiovascular. Existe una vía alternativa de sintetizar la Angiotensina II mediante la actividad de calicreína y catepsina G evitando la renina, o mediante la actividad de quimasa, evitando la ECA. La vasoconstricción (56) se aumenta también por la actividad de los productos de la proteólisis de la Angiotensina II.

La angiotensina II actúa uniéndose a dos receptores: AT₁ y AT₂. El receptor AT₁ es predominante en el sistema vascular, mientras que el receptor AT₂ predomina en el miocardio. La relación molar de AT₁ y AT₂ en el miocardio es de 1:2. La activación del receptor AT₁ produce vasoconstricción, secreción de aldosterona, liberación de adrenalina y NA, y crecimiento celular. Por otra parte, la activación de los receptores AT₂ produce vasodilatación, natriuresis, liberación de bradicinina e inhibición del crecimiento celular. Se ha observado que en los pacientes con IC, las concentraciones de ARNm y los receptores AT₁ están disminuidas, mientras que hay un aumento de los receptores AT₂, resultando en una baja del cociente AT₁:AT₂ (56).

El papel que tiene la angiotensina II en el mantenimiento de la circulación es crucial. Sin embargo, su expresión, cuando es mantenida y a largo plazo, lleva al desarrollo de la fibrosis, especialmente en el sistema cardiovascular y renal. También se puede aumentar la liberación de catecolaminas en el SNS y la aldosterona en la corteza suprarrenal, lo que aumenta la reabsorción del sodio a cambio de potasio en la nefrona. La aldosterona estimula la hipertrofia y la fibrosis en el corazón y en el sistema vascular periférico, desarrollando disfunción endotelial y aumentando la rigidez miocárdica. El estrés oxidativo tiene un papel importante en el mecanismo de acción de la aldosterona, produciendo inflamación sistémica. El aumento de la supervivencia en los pacientes con IC que utilizan dosis

moderadas de espironolactona pone en evidencia la importancia de la aldosterona en la fisiopatología de la IC (57) (58).

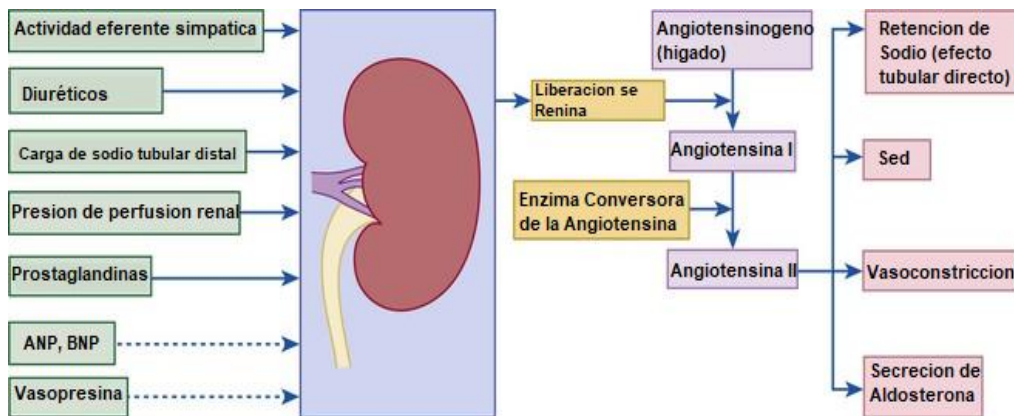


Figura 7. Activación del Sistema Renina-Angiotensina.

El SRA está activado en pacientes con IC. El foco principal de liberación de la renina es el aparato yuxtaglomerular en los riñones, donde estímulos como la actividad simpática, terapia con diuréticos, la carga de sodio tubular distal, la presión de perfusión renal y las prostaglandinas, inducen la liberación de la renina en la circulación. Otros factores como los péptidos natriuréticos y la vasopresina, pueden inhibir su liberación en la sangre. La renina cataliza la escisión enzimática del angiotensinogeno para la formación de la angiotensina I.

La ECA cataliza la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, la cual tiene potentes propiedades vasoconstrictoras y favorece la reabsorción de sodio, induciendo la secreción de la aldosterona y mediante un efecto tubular directo. La angiotensina II tiene un efecto sobre el centro de la sed en el cerebro, estimulando la ingesta de agua. (Tomado de Nohria A, Cusco JA, Creagere MA: Neurohormonal, renal and vascular adjustments in heart failure. In Colucci WS [ed]: Atlas of Heart Failure. 4th ed. Philadelphia, Current Medicine LLC, 2008, p 107) (58)

El estrés oxidativo

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son producto del metabolismo aeróbico normal. En el miocardio, las fuentes de ROS son la xantina oxidasa, las mitocondrias y la nicotinamida adenina dinucleotido fosfato (NADPH) oxidasa. ROS ejercen un papel importante en la modulación de la actividad de varias proteínas y vías metabólicas, incluso las proteínas esenciales envueltas en el acoplamiento excitación-contracción, como la liberación de calcio por el retículo sarcoplasmico, los canales iónicos y las vías de transmisión de señal que se relacionan con el crecimiento de los miocitos (59).

Cuando la producción de ROS supera la capacidad de los antioxidantes para hacerle frente, ocurre lo denominado “estrés oxidativo”, lo que produce ROS intracelular excesivo. En los pacientes con IC, el estrés oxidativo es aumentado tanto en el miocardio, como a nivel sistémico.

En el miocardio, el estrés oxidativo puede ser consecuencia de una capacidad antioxidante reducida y/o una producción exagerada de ROS, lo que puede conducir a una tensión miocárdica, estimulación neurohormonal con aumento de varios componentes como la angiotensina II, endotelina-1 (ET-1), agonistas alfa-adrenérgicos, y/o citoquinas inflamatorias (interleucina 1 [IL-1], factor de necrosis tumoral [TNF]). En modelos experimentales se ha demostrado que el exceso de ROS en las mitocondrias miocárdicas, puede contribuir a la disfunción contráctil en la IC avanzada (60) (61).

En ejemplos cultivados de miocitos, se ha observado que ROS estimula la hipertrofia y la apoptosis. ROS tiene un papel en la modulación de la proliferación de fibroblastos y la síntesis del colágeno y la activación de las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Se ha observado también una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico conduciendo en vasoconstricción periférica.

1.1.6.1.4. Alteraciones neurohormonales de la función renal

El aumento de la retención de sodio y agua en el aparato renal es uno de los signos más importantes de la IC progresiva. Es conocido, que el mecanismo principal contribuyente a este fenómeno es la reducción del volumen sanguíneo arterial eficaz. Esta teoría propone que independientemente del volumen sanguíneo en la IC, un gasto cardiaco percibido como disminuido por los receptores vasculares

induce a alteraciones neurohormonales que tratan de simular los mecanismos homeostáticos después de una hemorragia aguda (62).

El SRA y el SNS tienen una activación mantenida debido a la pérdida del impulso inhibitorio de los receptores arteriales y cardiopulmonares. La sobrecarga de volumen en los pacientes con IC, es secundaria a una anomalía funcional de los riñones, consecuencia de diferentes factores, los cuales causan la reabsorción aumentada de sodio, la activación del SNS y la hipoperfusión renal.

La vasoconstricción exacerbada por el tono simpático produce una hipoperfusión renal y la reabsorción tubular del sodio y agua en la nefrona. La influencia del SNS en los riñones conduce a la secreción de la arginina vasopresina en la glándula hipofisaria posterior, lo que disminuye la excreción de agua y aumenta la vasoconstricción periférica y la producción de endotelina (62).

La actividad aumentada del SNS en los riñones lleva a una producción aumentada de la renina, lo que resulta en una activación prolongada del SRA, independientemente de un aumento del volumen extracelular. Por otro lado, la angiotensina II ejerce de varias maneras para lograr la retención sódica e hídrica: con un efecto directo en los túbulos proximales y mediante la activación de la aldosterona, lo que causa una retención sódica aumentada en el túbulo distal de la nefrona. La angiotensina ejerce de estimuladora en el centro de la sed en el cerebro para impulsar la secreción de arginina-vasopresina y aldosterona. Esto lleva a una desregulación de la homeostasis hídrica y sódica.

Numerosos mecanismos contrarreguladores se pueden acelerar en la IC con el objetivo de compensar los efectos dañinos de los mecanismos vasoconstrictores. De hecho, las prostaglandinas que tienen efecto vasodilatador como la prostaglandina E₂ (PGE₂) y la prostaciclina (PGI₂) se encuentran en concentraciones elevadas en los pacientes con IC. La PGE₂ tiene efecto potenciador también por lo que se refiere a la natriuresis y sirve como moduladora del efecto anti-diurético de la vasopresina. De todos modos, el mecanismo contrarregulador más estudiado y uno de los más importantes que se activa en los pacientes con IC, es el de los péptidos natriuréticos (ANP y BNP). Fisiológicamente, los péptidos natriuréticos potencian la natriuresis. Su liberación es consecuencia del estiramiento miocárdico o auricular, generalmente debido a la ingesta de sodio. Los péptidos natriuréticos ejercen de

inhibidores de renina y aldosterona y actúan en el sistema renal y cardiovascular, aumentando la excreción del sodio y agua y eventualmente, descargando el corazón.

La liberación de los péptidos natriureticos, es considerada como una medida contrarreguladora frente a la activación del sistema SRA, para el mantenimiento de la homeostasis sódica e hídrica.

Con la progresión de la IC, los efectos de ANP y BNP se amortiguan y esto causa que el sistema SRA se quede sin mecanismos contrarreguladores (63). El efecto de ANP y BNP sobre el riñón es disminuido con el empeoramiento de la IC, a causa de la reducción de los receptores natriureticos, la disminución de la perfusión renal o de las alteraciones moleculares de los péptidos.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos son cinco: ANP, urodilatina, BNP, CNP (péptido natriurético tipo C) y péptido natriurético dendroaspis (DNP) (64).

El péptido natriurético A (ANP) es una hormona de 28 péptidos que se produce en el tejido auricular cardiaco. El BNP consiste de 32 péptidos se produce en los ventrículos cardiacos (65).

Los dos péptidos natriuréticos principales se producen como respuesta al estiramiento del miocardio y además se pueden regular por varios factores como la angiotensina II, endotelina 1, y se influyen también por la edad, sexo, función renal etc. El ANP y BNP son distintos en sus papeles fisiológicos en el organismo. De hecho, el ANP se libera en respuesta a cambios agudos en la presión de la aurícula, mientras que el BNP se secreta cuando existe un aumento de la presión auricular y ventricular a largo plazo. El BNP tiene una semivida de 20 minutos mientras que el ANP de 3 minutos (64).

Los péptidos natriuréticos estimulan la producción del mensajero secundario intracelular guanosina mono fosfato cíclico (GMPc) mediante la asociación del receptor A de péptido natriurético (NPR-A). Este ultimo tiene preferencia para ANP y BNP, y el receptor B de péptido natriurético (NPR-B). NPR-B se asocia con CNP. NPR-A y NPR-B se unen a la guanilato ciclasa. Cuando se activa la NPR-A y la NPR-B, se facilita la natriuresis y la vasodilatación periférica, y se estimula la

inhibición del SRA, de la fibrosis y aumenta la relajación miocárdica. El receptor de péptido natriurético C (NPR-C) ejerce como receptor para la eliminación de los péptidos natriuréticos.

Existen dos mecanismos principales para la degradación de los péptidos natriuréticos. El primer mecanismo de degradación de ANP y BNP consiste en la internalización mediada por NPR-C y seguida por la degradación lisosómica, mientras que el segundo mecanismo tiene que ver con la degradación enzimática por la endopeptidasa neutral (NEP) llamada también neprilisina, la cual se expresa en varios tejidos, donde frecuentemente se localiza en el mismo sitio que la ECA. La ECA y la NEP son metalopeptidasas que contienen zinc y son ligadas a la membrana celular y se envuelven en el metabolismo de numerosos péptidos biológicos.

NEP se adhiere de manera preferencial a los pequeños péptidos en el terminal N de los residuos hidrófobos. Tiene una larga distribución en los tejidos, incluso el endotelio vascular, células de músculos estriados, miocitos cardiacos, fibroblastos, túbulos renales y neuronas. NEP degrada numerosos péptidos, incluyendo a los péptidos natriuréticos, la angiotensina I, angiotensina II, ET-1, opioides, bradisinina, encefalinas y péptido amiloide β ($A\beta$). La degradación de los péptidos natriureticos resulta en vasorelajación, natriuresis, inhibición de la hipertrofia y de la fibrosis. Por otra parte, la inhibición de los otros péptidos vasoactivos (angiotensina II, angiotensina 1-7 y ET-1) se opone a los efectos vasodilatadores de los péptidos natriuréticos (64).

Eventualmente, la inhibición de NEP tiene efectos variables en la presión arterial. La inhibición de la neprilisina aumenta los niveles urinarios de quinina, lo cual contribuye en los efectos natriureticos. La neprilisina es particularmente importante en la eliminación de los péptidos amiloides en el cerebro.

La inhibición de la neprilisina se ha utilizado en la terapia de IC, para explotar los efectos beneficiosos potenciales. El mejor ejemplo de esta utilización es la combinación valsartan/sacubitril, lo que ha demostrado un impacto favorable en la IC. De hecho, según el estudio PARADIGM-HF, con el uso de la combinación valsartan/sacubitril, se ha observado una mejora de la calidad de vida, capacidad

de ejercicio, y además, una disminución de número de hospitalizaciones y de la mortalidad (66).

1.1.6.1.5. Alteraciones neurohormonales en los vasos periféricos

Las complejas interacciones entre los mecanismos auto reguladores y el sistema nervioso autonómico en la IC, tienden a preservar la circulación cerebral y cardiaca, mientras que van disminuyendo el flujo cutáneo, musculo-esquelético, de órganos viscerales y renal.

La intensa vasoconstricción durante el ejercicio físico ayuda a desviar el limitado flujo sanguíneo muscular pero contribuye a la hipoperfusión renal e intestinal. La activación simpática es el estímulo más potente para la vasoconstricción periférica, lo que realiza la liberación de NA. La angiotensina II, la ET, el tromboxano A₂, la AVP, el neuropéptido Y, y la urotensina II son otros ejemplos de vasoconstrictores que contribuyen para el mantenimiento de la homeostasis circulatoria.

Las concentraciones incrementadas de las sustancias vasoconstrictoras y la estimulación simpática adrenérgica aumentada estimulan la vasoconstricción arteriolar y el mantenimiento de la presión arterial. La estimulación simpática de las venas produce un aumento del tono venoso. Esto ayuda a mantener el retorno venoso y el llenado ventricular, y suportar la performance cardiaca según la ley de Starling.

Como ya mencionado, las neurohormonas con efectos vasoconstrictores activan las respuestas vasodilatadoras que consisten en producción de los péptidos natriureticos, NO, bradicinina, apelina y prostaglandinas I₂ y E₂. Normalmente, la liberación mantenida y continua de NO del endotelio se opone a los factores vasoconstrictores y permite una respuesta adecuada vasodilatadora durante el ejercicio físico.

Con el progreso de la IC, ocurre una pérdida de la habilidad de los mecanismos vasodilatadores para realizar una respuesta adecuada, lo que contribuye a la vasoconstricción periférica exagerada, que está presente en la IC avanzada (67).

Óxido nítrico

El óxido nítrico se produce de tres isoformas de sintetasa de NO (NOS). En el corazón están presentes las tres isoformas de NO. La isoforma neuronal, NOS1 está presente en el tejido cardiaco de conducción, neuronas intracardiacas y en los miocitos (concretamente en el retículo sarcoplasmico).

La isoforma inducible, NOS2 se sintetiza de novo en cada tipo de células cardiacas en respuesta a citocinas inflamatorias. La isoforma endotelial, NOS3, se expresa principalmente en el endotelio de las arterias coronarias, endocardio, en el sarcolema, y en las membranas tubulares de los miocitos cardiacos. Las isoformas NOS1 y NOS3 son dependientes del calcio o de la calmodulina (68).

La actividad del NO miocárdico conduce a alteraciones de corto plazo desde el punto de vista funcional y energético, y de largo plazo, alteraciones estructurales. El NO tiene propiedades moduladoras en la actividad e canales de calcio que tienen que ver con el acoplamiento excitación-contracción y en los complejos respiratorios mitocondriales.

1.1.6.2. Remodelado del ventrículo Izquierdo

1.1.6.2.1. Hipertrofia del miocito cardiaco

Hay cada vez más indicios que proponen que el remodelado del VI indica un empeoramiento del rendimiento de VI y eventualmente, un deterioro de la evolución clínica en los pacientes con IC (69). Existen varios factores que pueden influir el remodelado del VI como los factores hemodinámicos, neurohormonales, epigenéticos (70) enfermedades concomitantes y factores genéticos.

El remodelado es un proceso biológico y estructural.

Por lo que se refiere a las alteraciones biológicas que se producen en el proceso de remodelado en la IC, hay varios cambios de suma importancia que resultan en la pérdida de la función contráctil del miocito. Estos cambios consisten en:

- la reducción de la expresión del gen de cadena pesada de la miosina α , lo que se asocia con una expresión aumentada de la cadena pesada de miosina β
- trastornos de las proteínas del citoesqueleto,
- alteraciones en el acoplamiento excitación-contracción

- desensibilización de las señales β - adrenérgicas.

Existen dos tipos básicos de hipertrofia del miocito en respuesta a la sobrecarga. En el caso de sobrecarga de presión, el aumento de la tensión sistólica de la pared lleva al aumento numérico de sarcomeros en paralelo, un incremento del área transversal del miocito y aumento del espesor de la pared del VI. Este tipo de remodelado se denomina hipertrofia concéntrica. La hipertrofia concéntrica se asocia a trastornos de señalización que dependen de la función de la proteína cinasa II, que depende a su vez de Ca^{2+} /calmodulina (71).

En cuanto a la sobrecarga de volumen, fenómeno secundario a la insuficiencia aortica o mitral, la sobrecarga diastolica elevada lleva a una mayor longitud de los miocitos y adición de los sarcomeros, resultando en una hipertrofia excéntrica (o dilatación ventricular) (71).

Hay indicios que hablan de cambios fenotípicos en los miocitos, debidos a la reactivación de genes fetales que contribuye a la disfunción contráctil en la IC. Esta reactivación génica tiene varios estímulos como el estiramiento del miocito, los sistemas neurohormonales como la noradrenalina o angiotensina II, los factores inflamatorios como el TNF, la IL-6, o factores de crecimiento (ET) y ROS.

1.1.6.2.2. Trastornos del acoplamiento excitación- contracción

La relación entre la excitación y la contracción consiste en la cascada de mecanismos biológicos que inicia con el potencial de acción y termina con la contracción y la relajación del miocito. La taquicardia aumenta el riesgo de trastornos de la contracción y la relajación en los pacientes con IC. En condiciones normales, una frecuencia elevada aumenta el rendimiento cardiaco como consecuencia al incremento del calcio intracelular. En los pacientes con IC, en taquicardia hay una reducción de la fuerza generada debido a la disminución del Calcio intracelular y aumento de la concentración del calcio durante la diástole (72).

1.1.6.2.3. Perdida de Calcio

Durante el potencial de acción del miocito, se produce la penetración del calcio a través de los canales de calcio tipo L. Este proceso lleva a la liberación de cantidades

más elevadas de calcio que procede del retículo sarcoplasmico mediante los RyR. En la IC, hay una pérdida importante de calcio diastólico secundaria a la apertura de los canales RyR durante la diástole. El mecanismo con el que se produce la pérdida de calcio diastólico en la IC resulta de la fosforilacion de los canales RyR, debido a la acción de la proteína cinasa A (PKA) y la cinasa dependiente de Calcio/calmodulina. (73) (74)

1.1.6.2.4. Recaptación de Calcio en el retículo sarcoplasmico y la eliminación de calcio en el sarcolema

Tras la disociación del calcio de la troponina C y su eliminación del Ca citosólico, se produce la relajación contráctil.

Los dos mecanismos principales que realizan la eliminación del calcio citosolico son:

1. Captación del calcio en el retículo sarcoplasmico mediante la activación de la bomba de calcio SERCA2a (normalmente responsable por el 75% del Calcio)
2. La eliminación del calcio transsarcolemico mediante del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (NCX) (normalmente responsable por el 25% del Calcio).

En pacientes con IC, la captación del Calcio por el RS es reducida y la fosforilacion de fosfolamban también, lo que conduce a una inhibición acentuada de la bomba de Ca^{2+} del RS que depende del fosfolamban (75). La disminución de la captación del Ca^{2+} por el RS produce un aumento de la expresión de la proteína del NCX, lo que produce un aumento relativo de la eliminación del Ca^{2+} por el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Esta mayor activación de NCX conduce a una mayor eliminación del Ca^{++} intracelular, consiguiendo que se preserven las concentraciones de calcio durante la diástole y manteniendo la función diastólica cuando hay una reducción de la captación del Ca^{++} . De todos modos, el incremento de la actividad de NCX reduce la acumulación del Ca^{2+} en el RS, disminuyendo la activación del calcio en proteínas contráctiles (75).

1.1.6.2.5. El potencial de acción y manejo del sodio

Los factores que ayudan en la prolongación del potencial de acción son numerosos. En la IC se encuentran reducidas la corriente de salida transitoria de potasio (I_{to}) y la corriente rectificadora de entrada del potasio (I_{k1}). La prolongación del potencial de acción es estimulada también por la corriente de entrada de sodio y el canal del sodio activado de forma persistente (corriente de sodio tardía).

La corriente de sodio tardía tiene un papel relevante en la patogenia de varias arritmias cardiacas en los pacientes que padecen IC. La despolarización de la membrana celular conduce a la activación de los canales de Na^+ regulados por voltaje, produciendo un influjo de Na^+ , lo que lleva a la rápida elevación del potencial de acción.

Normalmente, los canales de sodio se desactivan justo después de la despolarización. Recientemente se ha indicado que algunos canales de Na^+ se reabren o permanecen abiertos, causando un flujo persistente durante la meseta del potencial de acción, lo que lleva a una corriente de Na^+ tardía (I_{Na}) (76). Este fenómeno hace que, en pacientes con IC, el potencial de acción se prolongue y eventualmente aumente el riesgo de padecer arritmias cardiacas (77). La alta concentración intracelular del sodio ejerce una influencia importante sobre las fuerzas que impulsan el NCX, reduciendo la extrusión del calcio.

Combinado con la actividad disminuida de SERCA2a, la reducción de la extrusión de Ca^{2+} causa una mayor concentración del calcio citosolico durante la diástole, causando eventualmente alteraciones diastólicas en los pacientes con IC. De hecho, la inhibición de la I_{Na} a través el utilizzo de la Ranolacina ayuda en la mejora de la función diastólica alterada en los pacientes con IC. El utilizzo de la Ranolacina se ha asociado también con una disminución del riesgo de padecer arritmias ventriculares, especialmente la taquicardia ventricular (78). De todos modos, los mecanismos antemencionados varían de paciente a paciente, sugiriendo que una heterogeneidad fenotípica de la IC.

1.1.6.2.6. Anomalías de las proteínas contráctiles y reguladoras

En los corazones con insuficiencia hay alteraciones de la actividad de la ATPasa miofibrilar, la cual se relaciona con cambios producidos en la isoforma fetal de la cadena pesada de la miosina (MHC). En los pacientes tratados con β -bloqueantes hay aumento de las concentraciones de ARNm de MYHC6 y disminución de ARNm de MYHC7. En unos estudios se ha observado que en los pacientes que habían obtenido un mejoramiento de la función del ventrículo izquierdo, el cociente MYH6C/MYH7C se había aumentado.

También, se ha demostrado que hay una disminución de la expresión de MYHC6, lo que puede tener un efecto importante por lo que se refiere a la fisiopatología de la miocardiopatía dilatada.

En pacientes con IC se han observado isoformas fetales de troponina, distintas a la troponina que se encuentra en los individuos normales. Además, se han demostrado también cambios de isoforma de la titina, los cuales se han asociado a un aumento de la distensibilidad miocárdica en la IC (79).

1.1.6.2.7. Desensibilización β -adrenérgica

En los pacientes con IC se ha observado una disminución de la densidad de los receptores β -adrenérgicos y de la respuesta contráctil a los agonistas β -adrenérgicos (80). En la miocardiopatía dilatada, la reducción de la densidad de los receptores β -adrenérgicos es proporcional a la gravedad de la IC. La desensibilización de los receptores β -adrenérgicos puede ser beneficiosa si lleva a la reducción del gasto de energía miocárdica, protegiendo al miocito, pero también puede perjudicar, reduciendo la contractilidad ventricular izquierda.

1.1.6.3. *Trastornos en el miocardio*

Las alteraciones miocárdicas en los pacientes con IC se clasifican en las que afectan al volumen de los miocitos y las que afectan al volumen y composición de la matriz extracelular. Las tres formas principales de pérdida de miocitos son la necrosis, la apoptosis y la autofagia (81).

1.1.6.3.1. Necrosis

Hay evidencias que indican que la necrosis es una forma de muerte pasiva, pero también regulada (82). La necrosis regulada es un componente importante en el curso de varias enfermedades cardiovasculares como la IC, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular.

La necrosis consiste en la pérdida de la integridad de la membrana celular y agotamiento del trifosfato de adenosina (ATP) intracelular. En las células necróticas, la disfunción de la membrana plasmática produce reacción inflamatoria en los orgánulos, especialmente en las mitocondrias.

La permeabilidad exagerada de la membrana celular permite el influjo del Ca^{2+} , lo que conduce a interacciones extremas de las bandas de contracción, y eventualmente lleva a la ruptura de la membrana celular. La necrosis de las células miocárdicas puede ocurrir en varias enfermedades como, la isquemia, la lesión del miocardio, exposición a toxinas, procesos infecciosos o inflamatorios.

Cuando las células mueren de forma necrótica, la ruptura membranosa causa la liberación de los sustratos y contenidos celulares (patrones moleculares asociados al daño) en el medio extracelular, dando lugar a una fuerte respuesta inflamatoria, la cual consiste en la llegada de los granulocitos, macrófagos y fibroblastos. Estos últimos secretan colágeno al área lesionado, lo que resulta en la formación de la cicatriz fibrótica, lo que implica una disfunción estructural y funcional de la zona afectada.

1.1.6.3.2. Apoptosis

La apoptosis es la muerte celular programada. Este es un proceso que consiste en la eliminación selectiva de las células, mediante dos vías específicas. Ambas vías funcionan mediante la activación de las caspasas. La vía extrínseca consiste en el uso de los receptores superficiales. La vía intrínseca consiste en la transducción de los estímulos que urgen a la apoptosis, para la formación de las proteínas apoptogénicas en las mitocondrias (citocromo c), y la liberación del calcio luminal por el retículo sarcoplásmico.

Los principales estímulos para la apoptosis son la hipoxia, el estrés oxidativo, el daño del ADN, las toxinas, etc. (83). En condiciones normales, la apoptosis es un proceso muy importante en el control de las células dañadas. En varias enfermedades, la apoptosis puede ser perjudicial si se activa de manera inapropiada. En el caso del infarto agudo de miocardio o miocardiopatía dilatada, la muerte celular inducida por la apoptosis contribuye en la precipitación de la IC. Durante la apoptosis ocurre una fragmentación celular, llevando a la formación de los denominados cuerpos apoptóticos. Puesto que la membrana celular se mantiene intacta hasta las últimas fases de la apoptosis, la célula muerta se fagocita por los macrófagos. La fagocitación evita que se produzca el proceso inflamatorio, como ocurre en la necrosis.

Varios estudios han descubierto que en los pacientes con IC los miocitos son sujeto de la apoptosis [83]. De hecho, se ha demostrado que hay muchos factores que se implican en el desarrollo de la IC, también mediante la estimulación de la apoptosis. Factores como la angiotensina II, las catecolaminas, ROS, el TNF, la tensión mecánica del miocito se han demostrado que estimulan y precipitan la apoptosis en modelos experimentales (84). A pesar que la frecuencia de la apoptosis en los casos con IC es todavía incierta, es generalmente aceptado que la apoptosis tiene un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (83).

1.1.6.3.3. Autofagia

La autofagia es el proceso donde los orgánulos, lípidos y proteínas celulares se secuestran en una vesícula llamada autofagosoma. Posteriormente, este contenido es degradado por los lisosomas celulares. Recientemente se ha evidenciado que la autofagia está presente en los pacientes con hipertrofia cardíaca o IC.

Según un estudio realizado con corazones explantados, aproximadamente el 0.3% de los pacientes con IC había padecido muerte celular predominantemente producida por la autofagia (85). En los casos con sobrecarga de presión la autofagia se ha demostrado ser la forma predominante de muerte celular (86). La autofagia ejerce un papel relevante por lo que se refiere a funciones fisiológicas, puesto que normaliza la calidad y la abundancia de los componentes celulares. De hecho,

recientemente se ha indicado que lo que causa daño en el miocito es la eliminación inadecuada de los autofagosomas (87).

Las alteraciones de la matriz extracelular son importantes en la fisiopatología del remodelado cardiaco durante la IC. Los componentes principales de la matriz extracelular del miocardio incluyen la membrana basal, los varios tipos de colágeno fibrilar, y las proteínas matricelulares. El colágeno miocárdico es responsable para la integridad estructural del tejido cardiaco, mediante una red interactiva de los tipos de colágeno y las integrinas.

Los principales tipos de colágeno cardiaco son el colágeno I y III. Las proteínas matricelulares ejercen de proteínas reguladoras, interactuando con receptores membranosos y otros factores extracelulares. Un ejemplo de las proteínas matricelulares es la Osteopontina (OPN). La OPN ejerce de mediador entre los miocitos y la matriz extracelular y es especialmente importante en el desarrollo del remodelado cardiaco en presencia de la sobrecarga de presión. En modelos experimentales animales con alteraciones estructurales y funcionales del corazón, la OPN se encuentra en cantidades aumentadas en el miocardio y en la circulación periférica (88).

Mientras que se desarrolla el remodelado del miocardio, ocurren varios cambios que tienen una importancia esencial en las alteraciones estructurales y funcionales. La síntesis y degradación del colágeno fibrilar, los cambios en la conexión entre varios tipos de factores extracelulares son componentes relevantes en el remodelado (89).

Se ha observado que en los pacientes con IC secundaria a la isquemia miocárdica, la concentración del péptido N-terminal del colágeno III (PIIINP) es un factor de riesgo independiente para la mortalidad (90). La aldosterona desempeña un papel importante en la regulación de la matriz extracelular.

De hecho, según el estudio RALES, en los pacientes con IC, tratados con epironolactona se han encontrado concentraciones más bajas de los péptidos de colágeno, en comparación con los pacientes que no se habían tratado con dicho fármaco (91).

1.1.6.3.4. Fibroblastos y mastocitos cardiacos

El 90% de las células no miocíticas del corazón consiste en fibroblastos cardiacos. Los fibroblastos son las células más importantes por lo que se refiere a la secreción de la mayoría de los componentes extracelulares. Los principales tipos de colágeno (I, III y IV), la fibronectina y la laminina son secretadas en los fibroblastos. Durante la sobrecarga de presión o activación neurohormonal, los fibroblastos se convierten en miofibroblastos, obteniendo funciones más acentuadas secretorias y habilitadas para expresar la actina α . Estas células intervienen en la formación de la cicatriz en el área de lesión miocárdica.

La fibrosis miocárdica es una de las características típicas de la IC. La fibrosis es consecuencia del aumento del colágeno en la zona de la lesión. En los pacientes con miocardiopatía isquémica, se observa una disminución del cociente del colágeno tipo I y III. Un cambio de suma importancia es la pérdida de la conectividad de la red de colágeno, lo que tiene repercusiones estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo. La fibrosis se produce en las zonas necróticas como sustitución del parénquima y ayuda en conservar la estructura cardiaca (92).

1.1.6.3.5. Alteraciones estructurales del Ventrículo Izquierdo

Las alteraciones biológicas e histológicas en el corazón insuficiente son los primeros responsables de la dilatación ventricular izquierda, y eventualmente, de la disfunción miocárdica. Por lo que se refiere a la geometría del corazón en la IC, el ventrículo remodelado es de tamaño más grande y más esférico (69). A menudo, el corazón del paciente con IC tiene un volumen telediastólico aumentado. El cambio de forma del ventrículo izquierdo da lugar a un aumento de la sobrecarga en la pared, produciendo una nueva carga energética en la IC, y eventualmente perjudicando el corazón insuficiente.

Con el remodelado ocurre también un adelgazamiento de la pared del VI, lo que conduce a un desequilibrio de poscarga, cuando es asociado con el aumento de la poscarga. Este mecanismo produce una reducción del gasto cardiaco, lo que contribuye en la activación de los mecanismos génicos dependientes del estiramiento del miocardio como la angiotensina II, TNF y ET. Desde el punto de vista mecánico, es de gran importancia mencionar el desarrollo de insuficiencias valvulares, puesto que los músculos papilares son separados debido a la dilatación

ventricular. De hecho, la insuficiencia mitral funcional es un fenómeno frecuente en los pacientes con IC. La insuficiencia mitral funcional empeora la sobrecarga de volumen, empeorando la función ventricular izquierda.

1.2. DIABETES MELLITUS

1.2.1. Definición y clasificación de la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un síndrome que consiste en un metabolismo trastornado e hiperglucemia inapropiada debida a la deficiencia de la secreción de insulina o una combinación de la resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de insulina para compensar la resistencia.

- La DM se puede clasificar en 4 tipos:

- 1). Diabetes mellitus tipo I (DMT1).
- 2). Diabetes mellitus tipo II (DMT2).
- 3). Tipos específicos de diabetes (síndromes monogénicos de diabetes como la diabetes neonatal y la diabetes de la edad madura que se presenta en el joven, enfermedades del páncreas exocrino como la fibrosis cística y la pancreatitis, y diabetes inducido por medicamentos, drogas o químicos: como el uso de glucocorticoides o de retrovirales).
- 4). Diabetes gestacional. (93)

1.2.1.1. *Diabetes Mellitus tipo I*

La DM tipo 1 (DMT1) se debe a la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos por un proceso autoinmune en más del 95% de los casos, e idiopática en menos del 5%. La DMT1 se caracteriza de síntomas como la poliuria, la polidipsia y la reducción de peso, asociadas con una glucemia aleatoria de 200mg/dl o más. El diagnostico consiste en glucosa plasmática de 126mg/dl o más, después de un ayuno nocturno documentada en más de una ocasión. Muchas veces, los pacientes con DMT1 presentan cetonemia, cetonuria o ambas. (94)

1.2.1.2. *Diabetes Mellitus tipo II*

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) representa un grupo heterogéneo de condiciones que solían pasar predominantemente en adultos, pero ahora es más frecuente en niños y adolescentes. La insulina endógena circulatoria es suficiente para prevenir la cetoacidosis pero inadecuada para prevenir la hiperglucemia de frente a las necesidades aumentadas debidas a la resistencia a la insulina.

Factores genéticos y ambientales se combinan para causar tanto la resistencia a la insulina, como la pérdida de las células β . La mayoría de los datos epidemiológicos indican fuertes influencias genéticas, puesto que en gemelos homocigóticos mayores de 40 años, se desarrolla concordancia en más del 70% de los casos dentro de un año, siempre que la DMT2 se desarrolle en un gemelo. Hasta la actualidad, más de 30 loci genéticos se han asociados con un mayor riesgo de DMT2. Un número significativo de los loci identificados parecen codificar proteínas que tienen papel en la función o desarrollo de las células β . (93)

En las primeras etapas de la enfermedad, ocurre la hiperplasia de las células β y esto, probablemente explica el hiperinsulinismo en ayunas y la respuesta exagerada de insulina y proinsulina a la glucosa y otros estímulos. Con el pasar del tiempo, el depósito crónico de amiloide en los islotes puede combinarse con defectos genéticos que deterioran progresivamente la función de las células beta. La obesidad es el factor ambiental más importante que causa resistencia a la insulina. El grado y la prevalencia de la obesidad varían entre diferentes grupos raciales con DMT2. Si bien la obesidad se encuentra en no más del 30% de los pacientes chinos y japoneses con DMT2, se encuentra en 60- 70% de los norteamericanos, europeos, o africanos con DMT2 y se acerca al 100% en los pacientes con DMT2 entre los indios Pima o los isleños de Nauru y Samoa.

La obesidad visceral, debida a la acumulación de grasa en el omento y región mesentérica, se correlaciona con la resistencia a la insulina; la grasa abdominal subcutánea parece tener menor asociación con la insensibilidad a la insulina. Hay muchos pacientes con DMT2 que, aunque no son exageradamente obesos, tienen un aumento de la grasa visceral; a estos pacientes, se los denomina

“metabólicamente obesos”. El ejercicio físico puede afectar el depósito de grasa visceral.

1.2.1.3. Otros tipos de la DM

Hay otros tipos de la DM que no hacen parte en los dos principales tipos:

- **MODY-** Maturity Onset Diabetes of the Young (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven). Este es un subgrupo de trastornos monogénicos, caracterizado por la DM no insulino dependiente con un patrón hereditario dominante y edad de comienzo a los 25 años o menor. Los pacientes no son obesos y su hiperglucemia es consecuencia de la secreción inadecuada de la insulina, inducida por la glucosa.

- **DM asociado con una mutación de la ADN mitocondrial-** ocurre en menos de 2% de los pacientes con DM. La causa más común es la mutación A3243G en el gen responsable por codificar la ARNt. Este tipo de DM generalmente se descubre después de los 30 años de edad. Los pacientes pueden también tener hipoacusia.

- **Síndrome de Wolfram-** es un trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo, que se descubre desde la infancia. Este síndrome consiste en DM, diabetes insípida, atrofia óptica, hipoacusia. A menudo se denomina por su acrónimo DIDMOAD. La mutación responsable se llama WFS1, la que codifica una proteína transmembranosa del retículo endoplasmico.

- **Síndromes Autosómicos Recesivos-** Varias mutaciones homocigotas en numerosos factores pancreáticos de transcripción, NEUROG3, PTF1A, RFX6, y GLIS3 pueden producir diabetes de infancia.

- **DM secundaria a otras causas-** Hay varias enfermedades o condiciones que pueden causar DM. Cabe mencionar los tumores endocrinos, la secreción de la hormona de crecimiento, los glucocorticoides, las catecolaminas o el glucagón pueden causar intolerancia a la glucosa. La DM ocurre principalmente cuando los individuos tienen algún defecto subyacente en la secreción de la insulina. La hiperglucemia desaparece cuando la alteración hormonal se normaliza. La

pancreatitis crónica o la pancreatemia subtotal puede contribuir al desarrollo de la DM, debido a la reducción de las células β . (95)

1.2.1.4. *Síndrome de la Resistencia Metabólica (Síndrome Metabólico)*

Hay estudios que evidencian que un cuarto de la población general, no obesa y no diabética, tiene insulinoresistencia del nivel de un diabético de tipo 2. Estos individuos tienen un riesgo muy elevado de padecer DMT2. En general, los que tienen insulinoresistencia tienen otras alteraciones que constituyen lo que se llama síndrome metabólico.

Los pacientes con síndrome metabólico tienen un alto riesgo cardiovascular debido a la elevación de los triglicéridos plasmáticos, las pequeñas y más densas lipoproteínas de baja densidad (LDL), la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), HTA, hiperuricemia, obesidad abdominal y un estado protrombótico y proinflamatorio.

El objetivo de agrupar varias características metabólicas en un síndrome es para recordar que los objetivos clínicos no se centran solo en la normalización de la glucemia, sino en el tratamiento de la HTA, dislipemias y otras condiciones de alto riesgo cardiovascular.

1.2.2. **Epidemiología de la DM**

A nivel mundial, la DM ha conseguido proporciones epidémicas. Entre las principales enfermedades no transmisibles, el aumento de la DM parece ser dramática e inquietante. La DM ha avanzado de 6 puestos para alcanzar el puesto número 9 por lo que se refiere a las causas de muerte, del 1990 a 2010 (96). Los cambios en el Índice de Masa Corporal (IMC) y de los niveles de glucemia han producido un aumento de la prevalencia de DM a nivel mundial.

El número de pacientes con DM está en aumento en cada país del mundo y en cada grupo étnico, aunque hay una parte muy importante de pacientes que todavía no se ha diagnosticado (97). Se estima que en 2035 el número de los individuos con DM será aproximadamente 600 millones (97), aunque el aumento puede ser aún

mayor, si se observa la tendencia de ganar peso, y el envejecimiento (98). En los EE.UU, se estima que aproximadamente 37.3 millones de personas (11.3%) padecen DM, de los cuales la gran mayoría son DMT2, y aproximadamente (99).

Según la Federación Internacional de la Diabetes (IDF), en el mundo hay 537 millones de diabéticos, de los cuales 61 millones están en Europa (100).

Según los datos más recientes, en Albania hay más de 241 mil personas con diabetes, lo que supone aproximadamente el 11.5% de la población. De todos modos, dado los muchos problemas del sistema de la salud, el número de diabéticos puede ser aún mayor (101).

1.2.3. Etiología de la DM

La DM resulta de una mala resistencia a la insulina, asociada con una secreción inadecuada de la misma. En condiciones metabólicas normales, las células pancreáticas β pueden compensar la disminución de la sensibilidad de la insulina (por varios motivos como la edad, la inactividad física, el aumento de peso), produciendo más insulina, (102) manteniendo de esta manera, la homeostasis de la glucosa y evitando la progresión a prediabetes o diabetes. Sin embargo, cuando la función de las células β se deteriora (a causa de predisposición genética o sobrepeso) (103) (104) ellas no tienen la habilidad de ajustar la secreción de insulina a los altos niveles de glucemia, conduciendo a un estado hipergluémico.

Con el paso del tiempo estados hipergluémicos frecuentes o consistentes producen una pérdida de las células β y su capacidad funcional, dificultando el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa (102), (105), (106), (107). En individuos con prediabetes, el conjunto de células β es del 60% del normal, mientras que en DMT2, las células funcionales β suponen solo el 40% del individuo normal (105).

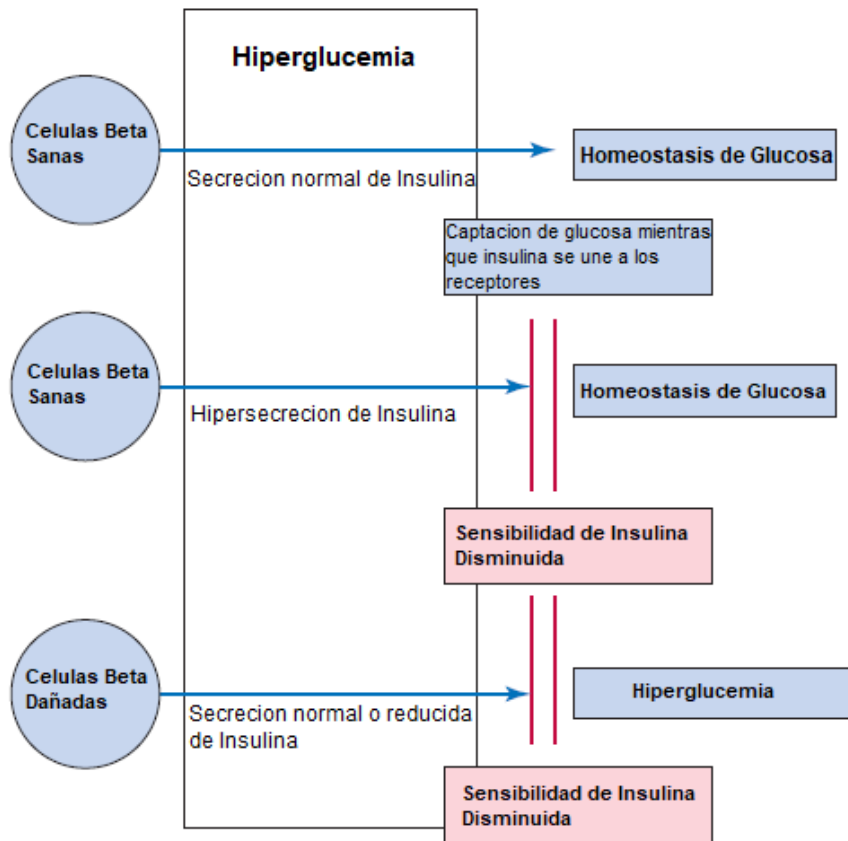


Figura 8. La respuesta de las células β en un individuo sano, en comparación con individuos con células β dañadas.

En un individuo sano, las células β están habilitadas a compensar la disminución de la sensibilidad de insulina (a causa de inactividad física o aumento de peso) aumentando la producción y secreción de insulina, manteniendo la homeostasis de glucosa en la circulación. En un individuo con disfunción de células β , dichas células no tienen la capacidad de aumentar la producción de insulina de modo suficiente para superar la resistencia de insulina, dando lugar a la hiperglucemia mantenida. En un largo plazo, la hiperglucemia mantenida puede llevar al desarrollo de prediabetes o DM. (Figura 1-2 Diabetes in Heart Disease, Braunwald).

- **Genes, Epigenética y las interacciones gen-ambiente** El desarrollo de la DM, la insulinoresistencia y la disfunción de células β son consecuencias de un conjunto de factores: genéticos y ambientales. Aunque la insulinoresistencia aumenta con la edad, lo más probable es que esto ocurra en personas con un

aumento de peso y disminución de la actividad física (también relacionados con la edad) (104).

La herencia de la DM es poligénica, es decir, los variantes de genes asociados interactúan para aumentar el riesgo (108). Sin embargo, el riesgo atribuido a los variantes génicos más conocidos asociados con la DM es pequeño (109).

Una excepción es el gen TCF7L2, un factor de transcripción envuelto en vías de transmisión de señal (109), (110). Es probable que solo los genes no vayan a conducir hacia la DM, aunque la ausencia de riesgo genético puede explicar la razón por qué muchos individuos con un alto riesgo (por ejemplo sobrepeso) nunca desarrollan DM (111).

La historia familiar es un riesgo muy importante e independiente para la DM; personas que tienen dos parientes con DM, tienen un riesgo muy elevado para padecer diabetes, en comparación con individuos sin una historia familiar positiva (112). La historia familiar refleja no solamente la herencia genética, sino también estilos de vida y costumbres compartidos entre miembros de una familia (113), (114), (115), (116).

Factores metabólicos o nutricionales pueden conducir a cambios de factores genéticos, los que pueden persistir a lo largo de la vida (117), (118), (119), (120). Una hipótesis fenotípica explica que una nutrición inadecuada de la madre, estimula cambios intrauterinos que resultan en adaptaciones fetales que podrían afectar al niño durante su vida de adulto (121), (122), (123).

Los hijos de madres diabéticas tienen un riesgo elevado de intolerancia de glucosa, mediante la herencia genética independiente (124). La interacción entre factores genéticos y ambientales se puede ilustrar considerando los Indios Pima, una población que habita en el suroeste de los EE.UU y México. Los indios Pima que viven en México son más activos físicamente y menos obesos que los indios que habitan en los EE.UU.

Aunque ambas poblaciones comparten el mismo riesgo genético para padecer DM, la prevalencia de la enfermedad es bastante mayor en los indios Pima de los EE.UU (125). Un patrón similar se puede observar en poblaciones con riesgo genético bajo de DM. De hecho, los japoneses que habitan en los EE.UU tienden a tener más obesidad que sus patriotas de Japón, y suelen consumir un porcentaje bastante

mayor de las calorías provenientes de proteínas animales (126), la prevalencia de DM es aproximadamente 4 veces mayor en los japoneses en América que en los japoneses en Japón (127).

El sobrepeso, la obesidad y el estilo de vida

El riesgo de DM es fuertemente asociado con un peso corporal excesivo (128), (129), (130), (131). Efectivamente, con un aumento de 1 unidad en el IMC, el riesgo de padecer DM aumenta un 12% (132). El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de DM, aumentando la insulinoresistencia hepática y musculoesquelética (133), (134), (135), (136), (137), (138).

Cabe mencionar la gran importancia que tiene la distribución de la grasa, de hecho, la grasa abdominal contribuye al riesgo de Diabetes independientemente del IMC (133). La grasa visceral es considerada un órgano endocrino que puede conducir al desarrollo de la insulinoresistencia (139) mediante la liberación de los ácidos grasos libres, citocinas, y otros factores tóxicos que pueden deteriorar la habilidad de la insulina para limitar la producción de glucosa por el hígado y promover el traspaso de glucosa en el músculo esquelético (133)- (138).

Por el contrario, reduciendo el peso corporal y aumentando la actividad física, se pueden antagonizar los efectos de la obesidad sobre la hiperglucemia, y eventualmente, reducir el riesgo de DM (140), (141). Según varios estudios, una reducción del peso de un 10%, puede disminuir el riesgo de DM de 0.5 a 1.7% (142). El ejercicio físico actúa directamente sobre la intolerancia de glucosa aumentando la sensibilidad de insulina y mejorando la captación de la glucosa, e indirectamente disminuyendo las concentraciones de los metabolitos de los ácidos grasos, mejorando también la insulinoresistencia (143), (144), (145).

La actividad física ayuda a la prevención de DM promoviendo un peso óptimo. De hecho, incluso intervenciones a corto plazo que pueden aumentar el ejercicio de media intensidad pueden reducir el riesgo de DM (143), (146), (147) y enfermedades Cardiovasculares (148), (149), (150), (151). El seguimiento de una dieta saludable puede mejorar la actividad de la insulina y reducir la producción hepática de glucosa, antagonizando los efectos de la obesidad sobre la

hiperglucemia (135). Una revisión sobre las intervenciones en la obesidad ha concluido que la dieta pobre en grasa, y la actividad física resultan en prevención de diabetes y mejora del control glucémico (129).

Las dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) y la dieta Mediterránea se han asociado con una reducción del riesgo de DM (152), (153).

Una dieta saludable con productos lácteos desnatados, cereales, fruta y verduras, y una moderada cantidad de alcohol, puede reducir de forma significativa el riesgo de DM en comparación con otros tipos de dietas. Este tipo de dieta puede reducir tanto el riesgo de DM en 15 años, que la muerte por un evento coronario o infarto de miocardio en comparación con otros tipos de dietas (154).

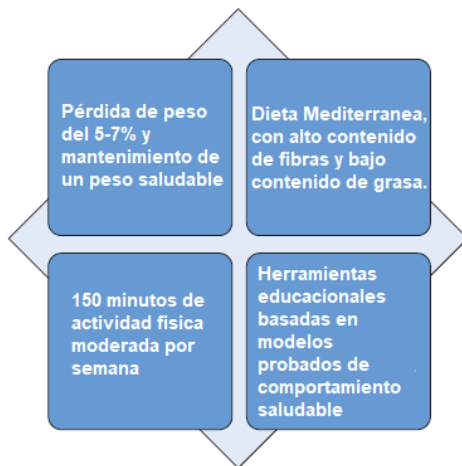


Figura 9. Comportamientos asociados con reducción del riesgo de DM.

Se han evidenciado factores esenciales para una prevención exitosa de la DM. Un peso saludable mantenido ha demostrado una reducción del riesgo de padecer DM. La reducción de la ingesta de calorías y una dieta mediterránea: saludablemente rica en fibras y pobre en grasa ha demostrado reducción del riesgo de DM.

La actividad física moderada 150 minutos/semana es muy beneficiosa para la prevención de DM. La prevención de la DM requiere cambios de estilo de vida que muchas personas encuentran dificultad en realizarlos (tomado de Diabetes in Heart Diseases- Braunwald).

1.2.4. Presentación clínica en la DM

Mientras que la micción aumentada y la sed pueden ser síntomas iniciales en algunos pacientes con DMT2, muchos otros tienen un comienzo insidioso de hiperglucemia y son asintomáticos al principio. Esto es particularmente cierto en pacientes obesos, cuya diabetes puede detectarse solo después de notar glucosuria o hiperglucemia en estudios de laboratorio de rutina.

Ocasionalmente, cuando la enfermedad ha estado oculta durante algún tiempo, los pacientes con DMT2 pueden evidenciar complicaciones neuropáticas o cardiovasculares en el momento de la presentación. Las infecciones crónicas de la piel son comunes. El prurito generalizado y los síntomas de vaginitis son quejas iniciales en mujeres. La DMT2 se debe sospechar en mujeres con vulvovaginitis crónica por *Candida* y también en las que han dado a luz a bebés de más de 4.1kg o tienen historia de polihidramnios, preeclampsia o pérdidas fetales inexplicables. Balanoposthitis (inflamación del prepucio y del glande en varones no circuncidados) puede ocurrir.

Muchos pacientes con DMT2 tienen sobrepeso u obesidad. Incluso los que no son significativamente obesos, frecuentemente tienen localización característica de depósitos de grasa en la parte superior del cuerpo (particularmente en el abdomen, pecho, cuello y cara). Esta distribución centrípeta de la grasa es caracterizada por una larga circunferencia de cintura, mayor que 102 cm en varones y 88 cm en mujeres, y se asocia con un riesgo elevado de diabetes. Algunos pacientes tienen acantosis nigricans, que se asocia con insulinoresistencia significativa; la piel en la axila, la ingle, y la nuca son hiperpigmentadas e hiperqueratósicas.

La HTA leve es a menudo presente en pacientes obesos con DMT2. Xantomas eruptivos en la superficie flexora de las extremidades y en los glúteos y lipemia retinalis debido a la hiperquilomicronemia puede ocurrir en pacientes con DMT2 no controlada quienes tienen también una forma de hipertrigliceridemia familiar. El coma hiperosmolar hiperglucémico también puede estar presente; en estos casos, los pacientes están profundamente deshidratados, hipotensos, letárgicos o comatosos pero sin respiración de Kussmaul (155).

1.2.5. Patogénesis de Diabetes Mellitus

1.2.5.1. Patogénesis de DMT1

La diferenciación entre los dos tipos más frecuentes de DM (DMT1 y DMT2) es muy importante para el tratamiento y el seguimiento de los pacientes. Desde el descubrimiento de la insulinitis en el 1965 (156), la etiopatología de DMT1 se completó con el concepto de la actividad autoinmune y la inflamación de los islotes, un fenómeno que está ausente en la DMT2 (157). La evidencia de autoinmunidad de los islotes pancreáticos se fue alargando durante las últimas décadas, con la identificación de la reactividad celular y el descubrimiento de los antígenos, (158) y la asociación de la DMT1 con otras enfermedades autoinmunes (159).

Se han evidenciado también los anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), lo que ha probado el origen autoinmune de esta enfermedad (160). De forma concomitante se ha indicado una fuerte relación entre la DMT1 y los antígenos leucocitarios humanos (161). Sin embargo, un 10% de los pacientes con DMT2 se han detectado positivos para los anticuerpos ICA: estos pacientes ahora se clasifican en un nuevo tipo de DM: la diabetes autoinmune latente en adultos (162). La DMT1 es consecuencia de la pérdida casi total de la insulina, debido a la destrucción selectiva de los islotes β , lo que se manifiesta como hiperglucemia, con sus características clínicas. Los mecanismos fisiopatológicos en la DMT1 consisten en dos estadios, en individuos genéticamente susceptibles:

1. El desencadenamiento de la autoinmunidad, lo que resulta en la destrucción de las células β .
2. La pérdida de la función secretoria de las células β , lo que se manifiesta con la pérdida de la liberación de la insulina, reducción de los niveles del péptido C, intolerancia de glucosa y finalmente hiperglucemia. (Figura 10)

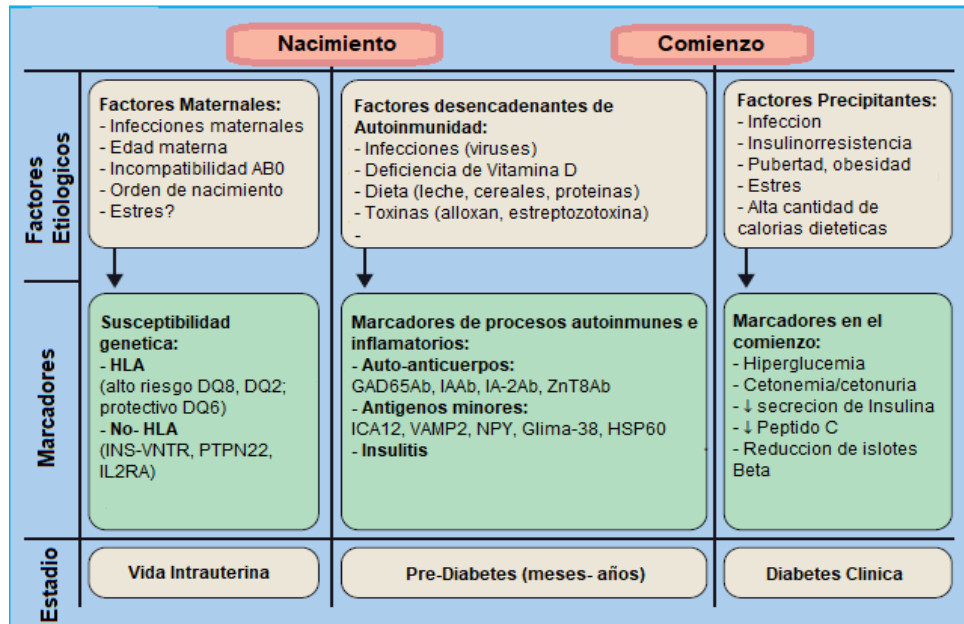


Figura 10. Presentación esquemática de la historia natural de la DMT1 y los posibles factores etiológicos.

(Tomado de Delli AJ, Larsson HE, Ivarsson SA & Lernmark Å: Autoimmune Type 1 Diabetes. In Holt R [ed]: Textbook of Diabetes. 4th ed. 2010 p 142).

1.2.5.2. Patogénesis de DMT2

Las características clínicas y biológicas de la DMT2 resultan por la combinación de los factores genéticos y adquiridos, los que afecta la función de las células y la sensibilidad tisular a la insulina. (158), (159). Los desarrollos recientes en el campo de la patogénesis de la DMT2, han demostrado que la función deteriorada de las células β es probablemente a causa de un defecto genético (158), (162), (163), (164).

Los últimos 40 años, varios estudios (159), (160), (165) han reportado que pacientes con DMT2, familiares de pacientes diabéticos que desarrollaban DMT2, y personas con intolerancia a la glucosa eran hiperinsulinicos y tenían insulinorresistencia (166), (167).

Existen tres conceptos para explicar la patogénesis de DMT2:

- **La dinámica de la secreción de la insulina.**

Durante la prueba de tolerancia de la glucosa, los niveles de la insulina plasmática en pacientes con DMT2 se acompañan con respuestas tempranas de insulina reducidas (168). Esta reducción de la respuesta temprana de insulina disminuye la supresión de la producción endógena de glucosa después de la ingesta de glucosa (169). La hiperglucemia supone un estímulo mayor para las células β , lo que puede explicar la hiperinsulinemia tardía. La restauración de la respuesta temprana de la insulina mediante la aplicación de la insulina o de un secretogogo de insulina reduce la hiperinsulinemia (170), (171).

- **La idoneidad del nivel de insulina plasmática para el nivel de glucosa prevaleciente.**

El factor principal para la regulación aguda de la insulina es la concentración plasmática de glucosa. Además, el aumento de los aminoácidos circulatorios, las hormonas gastrointestinales (glucagón-like peptide-1- GLP, incretinas) aumentan la secreción de insulina mientras que, el aumento de las catecolaminas, cortisol, hormona de crecimiento, leptina, TNF puede llevar a la reducción de la respuesta de las células β . Puesto que la glucosa es el estímulo predominante de la secreción de la insulina, la glucemia se tiene que tomar en cuenta a la hora de juzgar si la concentración de la insulina es adecuada.

- **La relación de la función de las células β con la insulinoresistencia.**

La obesidad y otros factores adquiridos que pueden causar insulinoresistencia, resultan en adaptación de las células β para mantener la homeostasis de glucosa (162). Este proceso resulta en un aumento de la sensibilidad a la glucosa (172). La relación entre la función de células β y la sensibilidad tisular a la insulina es hiperbólica (173). Esta relación se puede explicar que, a medida que la sensibilidad tisular a la insulina disminuye, la función de células β aumenta para preservar la homeostasis.

1.3. LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y LA DIABETES MELLITUS

1.3.1. Epidemiología de la IC en Diabetes Mellitus

Se ha demostrado por múltiples ensayos epidemiológicos que la DM se asocia con un riesgo elevado para el desarrollo de la IC. Los mecanismos que contribuyen para que esto ocurra son probablemente multifactoriales y se relacionan con factores o comorbilidades como la HTA, obesidad, la enfermedad coronaria etc. Además, la DM puede producir disfunción ventricular mediante varias vías como la insulinoresistencia, la lipotoxicidad, la alteración del mantenimiento del calcio, la disfunción mitocondrial, el aumento de ROS, alteraciones de la autofagia y anomalías de las adipocinas.

Es de suma importancia destacar que la coexistencia de la DM y la IC en un paciente produce una morbimortalidad elevada.

1.3.1.1. *La Asociación entre la IC y la DM*

Existen muchas evidencias epidemiológicas que hablan de un riesgo elevado de los pacientes con DM e IC (**Tabla 7**). Según el estudio de Framingham Heart Study, la DM fue asociada con un riesgo aumentado para IC. De hecho, este riesgo es 2 veces mayor en varones y 4 veces en mujeres, independientemente de los otros factores de riesgo como la HTA, tabaquismo, dislipemia e hipertrofia ventricular izquierda (174).

Análisis multivariados han demostrado que la DM aportaba un riesgo poblacional elevado, atribuible para la IC en el estudio Framingham Heart Study, suponiendo un 6% de los casos en varones y un 12% en mujeres (175). En el estudio Multi-ethnic study of Atherosclerosis (MESA), que incluía 6814 individuos sin síntomas de enfermedades cardiovasculares en el comienzo del estudio, la DM se asoció con el doble del riesgo para el desarrollo de la IC, independientemente de otros factores conocidos para la IC (incluso la función del VI) (176).

En el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Epidemiologic Follow-up Study, el riesgo relativo multivariado ajustado asociado con la DM para el desarrollo de la IC fue 1.85 (95% CI 1.51-2.28; $P < 0.001$), y el riesgo poblacional atribuible para la DM fue 3.1% (177). Otros ensayos epidemiológicos han confirmado que la DM se asocia con un riesgo aproximadamente 3 veces mayor para la IC, en comparación con el riesgo de personas sin DM en la población general

(178), (179), (180). En un estudio que incluyó individuos mayores de 65 años, el Cardiovascular Health Study, el riesgo relativo ajustado multivariado de IC en pacientes con DM en comparación con los pacientes sin DM era 1.74 (95% CI 1.38-2.19) (181).

En este estudio la incidencia de los casos con IC en varones y mujeres con DM fue 44.6/1000 y 32.5/1000 personas/años, respectivamente. Estos datos fueron muy elevados en comparación con los datos de los pacientes sin DM (181). En pacientes con enfermedad coronaria conocida, la DM supone un riesgo importante para el desarrollo de la IC. En el estudio Heart and Soul Study, de los 839 individuos con enfermedad coronaria estable, los pacientes con DM tenían un riesgo 3 veces mayor de padecer IC en comparación con los pacientes sin DM (182).

La incidencia de la IC en este estudio fue 36.6/1000 personas-años y 17.9/1000 personas-años, respectivamente en individuos con y sin diabetes (182). La DM se ha asociado con un riesgo más de 2 veces mayor para el desarrollo de la IC en pacientes con enfermedad coronaria estable según el estudio PEACE (183). Según el estudio Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), la DM es el factor de riesgo más importante para la IC. Dicho estudio incluyó 2391 mujeres con enfermedad coronaria estable, pero sin IC previa (184).

Tabla 8. Incidencia de la IC en pacientes con y sin DM en ciertos Ensayos Epidemiológicos

Estudio	Muestra (personas)	Tiempo de seguimiento (años)	Incidencia de IC	Riesgo de IC comparado con los casos sin DM	Fracción poblacional atribuible
Framingham (168)	5209	20	DM (varón): 7.6/1000 No-DM (varón): 3.5/1000 DM (mujer): 11.4/1000 No-DM (mujer): 2.2/1000	RR (varón) 1.82 RR (mujer) 3.75	Varon 7.7% Mujer 18.6%
Cardiovascular Health Study (175)	5888	5.5	DM (varón): 44.6/1000 No-DM (varón): 22.9/1000 DM (mujer): 32.5/1000 No-DM (mujer): 12.1/1000	RR: 1.74 (95% CI 1.38-2.19)	8.3%
Heart and Soul Study (176)	839	4.1	DM: 36.6/1000 No-DM: 17.9/1000	HR: 3.34 (95% CI 1.65-6.76).	-

Ciertos estudios epidemiológicos se han realizado para demostrar que leves alteraciones de la regulación de la glucosa se asocian también con una mayor incidencia de la IC. En un estudio cohorte de 1187 hombres ancianos sin IC ni enfermedad valvular previa, algunos parámetros de la insulinoresistencia como el nivel de la proinsulina en ayunas, predijeron una incidencia elevada de la IC, independientemente de los factores de riesgo (incluso la diabetes clínica) (185). En los individuos sin DM o IC previa, en el estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), la frecuencia de la IC se aumentaba a medida que se aumentaba el nivel de la HbA1c en comparación con el grupo de referencia (HbA1c 5.0-5.4%) (186).

Los factores de riesgo para la IC en pacientes con DM son similares a los de los individuos sin DM. Varios estudios han demostrado que los factores más importantes de riesgo en los pacientes con DM para desarrollar IC son la edad avanzada, la cardiopatía isquémica previa, enfermedad vascular periférica, nefropatía, insuficiencia renal, complicaciones metabólicas de la DM, retinopatía, duración de DM, obesidad y HTA (180), (184), (187). Además, múltiples estudios han demostrado que un mal control de la glucemia se asocia con un riesgo elevado para la IC en individuos con DM.

Se ha demostrado en varios estudios, que en los pacientes con DM, para cada aumento de la HbA1c con 1%, el riesgo de la IC aumenta de 8% a 36% (188), (189).

Las terapias específicas para la disminución de la glucemia también se han asociado con IC.

En el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), donde se incluyeron individuos con DM de diagnóstico reciente (de los cuales solo el 2% tenía una enfermedad macrovascular al comienzo del estudio), la incidencia de la IC fue de 3/1000 personas-años (190). Según el estudio ACCORD, en los pacientes con DM y múltiples factores de riesgo cardiovascular o enfermedad coronaria conocida, la incidencia de IC fue 7.7/1000 personas-año (191). Según el estudio TREAT, en pacientes con enfermedad crónica renal, anemia y DMT2, la incidencia de la IC 44.3/1000 personas-años (192).

1.3.1.2. Prevalencia de la DM en la IC

En individuos con IC sintomática, los estudios poblacionales han demostrado que la prevalencia de la DM varía de 12% a 33% según la población estudiada (193), (194). En el condado de Olmsted en el estado de Minnesota en los EE.UU, aproximadamente el 20% de los pacientes con nuevo diagnóstico de la IC tenían DM previa (195). En este condado, la prevalencia de la DM en los pacientes con IC se ha aumentado durante un periodo de 20 años (3.8% por año) (195).

En los pacientes hospitalizados, la prevalencia de DM es aún más alta. En un registro de pacientes con IC aguda descompensada, casi el 45% de los pacientes tenían historia de DM (196). En pacientes hospitalizados con IC y FEVI normal, aproximadamente el 40% de los pacientes tenían DM (197), (198). En la mayoría de los estudios clínicos, la prevalencia de la DM en IC varía de 20% a 36%, siempre según cada población estudiada (199), (200).

La prevalencia de la DM en los pacientes con IC puede ser aún mayor si se toma en cuenta un número significativo de individuos con DM no conocida. De hecho, en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC sistólica a los que se realizó la prueba oral de tolerancia de glucosa, casi el 20% de las personas sin un diagnóstico previo de DM fueron diagnosticados con DM (201).

1.3.1.3. *Incidencia de la DM en la IC*

Hay cada vez más evidencia que sugiere que la IC puede ser considerada una condición de insulinoresistencia y que los pacientes con IC tienen riesgo para el desarrollo de la DM. En los pacientes con IC no diabéticos envueltos en el estudio CHARM (202) y EMPHASIS-HF (203), la incidencia de la DM fue 28 y 21 casos por 1000 pacientes/años de seguimiento, respectivamente. Esta incidencia es mayor a la estimada en adultos americanos de 45-79 años de edad (13/1000 pacientes/años) (204). Los probables predictores clínicos de la DM en los pacientes con IC son el IMC y la circunferencia de cintura, la ALT elevada, la HbA1c elevada, la terapia con diuréticos, y las clases avanzadas de la clasificación de la NYHA (202), (205), (206). Algunos estudios experimentales han demostrado que la activación simpática en la IC puede contribuir a la insulinoresistencia mediante la acentuación de la expresión de p53 en el tejido adiposo y a la eventual inflamación y lipólisis (207).

1.3.1.4. *La DM y el pronóstico de la IC*

1.3.1.4.1. La hospitalización de la IC

Múltiples estudios han demostrado que la presencia de la DM en pacientes con IC se asocia con un mayor número de hospitalizaciones que en pacientes con IC sin diabetes (208). Según el estudio CHARM, la tasa de hospitalización de IC en pacientes con DM fue el doble de la tasa de las hospitalizaciones sin DM (199).

Otros estudios han demostrado un aumento significativo de las tasas de hospitalización en pacientes con DM en comparación con los pacientes sin DM (200), (209).

En los pacientes sobrevivientes del infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda o síntomas de IC, la DM es asociada también con el doble de la incidencia de hospitalizaciones de IC (210), (211), (212).

En pacientes hospitalizados con IC descompensada aguda, la DM se asocia de manera independiente con una hospitalización más larga (213).

1.3.1.4.2. La mortalidad de la IC

El desarrollo de la IC en un paciente diabético se asocia con un riesgo elevado de muerte en comparación con los pacientes diabéticos sin IC. En un estudio con pacientes mayores de 65 años, la aparición de la IC se asoció con una supervivencia significativamente reducida, en comparación con pacientes diabéticos que no padecieron IC (187). Según un análisis más reciente, de 8000 pacientes con DM, la prevalencia de la IC se relacionó con un riesgo 70% mayor de muerte que el de los pacientes sin IC (214). Tanto en estudios epidemiológicos (195), (215) que en ensayos clínicos (199), (210) con pacientes con IC, las personas con DM tienen un riesgo de muerte elevado en comparación con los no diabéticos.

La mortalidad cardiovascular y la mortalidad no relacionada con trastornos cardiovasculares se encuentran elevadas en pacientes con IC y DM, comparados con pacientes con IC pero sin DM (209), (216).

En un meta-análisis de 31 estudios, donde se incluyeron más de 40.000 pacientes con IC, la DM se relacionó de manera independiente con la mortalidad global (HR 1.41, 95% CI 1.35-1.47) y la muerte cardiovascular (1.51, 95% CI 1.41-1.62) (216).

Además, la incidencia de cada tipo de muerte, estaba elevada en los diabéticos en comparación con los no diabéticos (199).

En los pacientes con DM e IC, la relación entre el control glucémico y la mortalidad es controversial. Varios estudios han demostrado que existe una relación inversa entre los niveles de la HbA1c y la mortalidad en pacientes diabéticos con IC (217), (218), (219). Otros estudios (como el estudio CHARM) han observado mayor riesgo de muerte global y mayor tasa de hospitalización, asociados con niveles elevados de HbA1c (220).

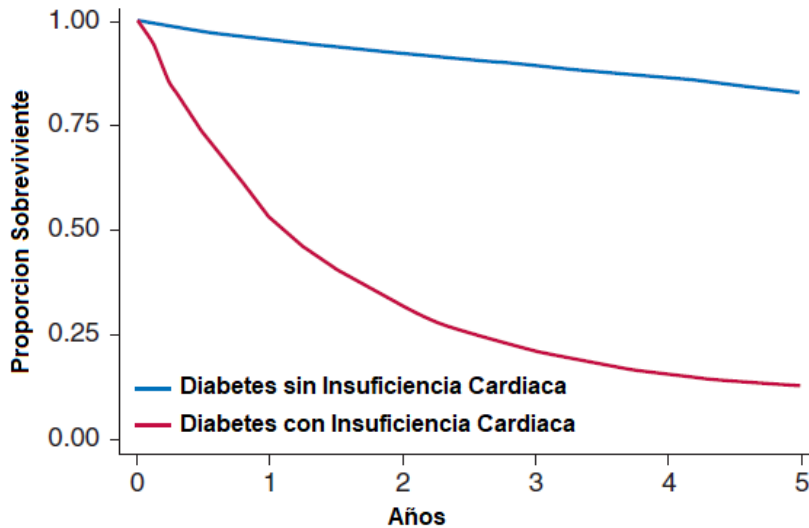


Figura 11. Estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier a cinco años para 115 803 adultos de 65 años o más en Medicare de pago por servicio con diabetes por incidente estado de insuficiencia cardíaca.

(Modificado de Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al: Prevalencia, incidencia y mortalidad de insuficiencia cardíaca en ancianos con diabetes, *Diabetes Care* 27:699-670, 2004).

La Insuficiencia Cardíaca y la Diabetes en Mujeres

Algunos estudios han indicado que la presencia de la DM puede tener un mayor impacto en las alteraciones cardíacas en mujeres que en los hombres (221), (222). En el estudio Framingham Heart Study, la masa ventricular izquierda y el tamaño de la aurícula izquierda aumentaban a medida que la tolerancia de glucosa empeoraba. Este fenómeno era más significativo en las mujeres que en los hombres (221).

Otros estudios no han conseguido demostrar una interacción de la DM y las alteraciones morfofuncionales del corazón en mujeres en comparación con los hombres (223), (224).

Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada

El estudio Framingham Heart Study ha indicado que la DM era un factor de riesgo para la IC con FEVI reducida y preservada (225). En pacientes con IC con FEVI preservada, la presencia de la DM se asociaba con un aumento de la

mortalidad. Este aumento de mortalidad es similar en pacientes con FEVI reducida (198), (199).

1.3.2. Miocardiopatía Diabética

1.3.2.1. Definición de la Miocardiopatía Diabética

La IC es una enfermedad muy prevalente en el mundo. Esta patología está en fuerte aumento en el mundo desarrollado, convirtiéndose en epidemia. En los EE.UU se estima que la prevalencia de la IC es más de 5 millones. La IC es todavía la causa principal de muerte en los países industrializados.

La IC es el resultado final del remodelado miocárdico relacionado con la enfermedad y es responsable de una enorme carga social por su morbimortalidad y su coste de tratamiento. Numerosas causas contribuyen al aumento de la IC, pero la prevalencia de la DM es un factor muy importante. Por un lado, la enfermedad cardiovascular (incluida la IC), es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con DM. Aunque las causas subyacentes de las cardiopatías asociadas a la DM son multifactoriales, la importancia de la disfunción ventricular independiente de la enfermedad coronaria o HTA es un concepto muy importante. Esta disfunción se denomina como miocardiopatía diabética (226), (227), (228).

El concepto de la miocardiopatía diabética surgió en los años 70 del siglo pasado, cuando las muestras de autopsia de pacientes diabéticos con nefropatías revelaron un proceso miopático en ausencia de la enfermedad coronaria epicárdica (229). Durante muchos años, se ha acumulado evidencia que esta miocardiopatía específica en los diabéticos, y no relacionada con la cardiopatía isquémica, existe de verdad. La exacta prevalencia, la naturaleza y la causa de la disfunción cardíaca directamente atribuible a la diabetes per se, han producido un debate considerable, puesto que la IC se asocia con varias comorbilidades como la HTA, aterosclerosis coronaria y disfunción endotelial.

El estrés metabólico constante en el miocardio, conduce al deterioro progresivo de los parámetros estructurales y funcionales del corazón. Este fenómeno sugiere que las intervenciones terapéuticas tempranas, apuntando a alteraciones específicas metabólicas y estructurales pueden ser de gran utilidad. Esto es especialmente relevante porque el control rígido de la hiperglucemia, aunque central en el tratamiento de la DM, no ha cumplido las esperanzas por lo

que se refiere a la disminución significativa de morbilidad y mortalidad (230). Las terapias actuales se han mostrado insuficientes para detener la progresión de la IC.

1.3.2.2. *La epidemiología de la Miocardiopatía Diabética*

La incidencia y la prevalencia de la DM están en fuerte aumento (231). La DM afecta a más de 350 millones de personas en todo el mundo. La DM2 está relacionada con la obesidad y representa a más del 90% de todos los casos con DM en adultos (232). Además, más del 60% de los pacientes que presentan enfermedad cardíaca crónica sintomática tienen una homeostasis alterada de la glucosa (233), (234), (235). Los pacientes con DM y enfermedad cardiovascular concomitante tienen un pronóstico desfavorable. De hecho, la DM y la resistencia a la insulina son predictores poderosos de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Cada uno de ellos supone un factor independiente de muerte en pacientes con IC (236).

El término miocardiopatía diabética, se refiere a manifestaciones multifactoriales de la insuficiencia ventricular izquierda, relacionada con la DM y caracterizada por la disfunción sistólica y diastólica (237).

El espectro clínico de la IC varía de asintomática a síntomas incluso en reposo. La DM complicada con HTA representa un riesgo elevado para el desarrollo de la IC (238). La disfunción diastólica es frecuente en más de la mitad de los pacientes, y a menudo se asocia con la DM en ausencia de la HTA concomitante. Estudios ecocardiográficos confirman que las anomalías diastólicas se producen en pacientes diabéticos jóvenes que no tienen complicaciones diabéticas conocidas (239). Un estudio ha reportado que pacientes con DM manifiestan hallazgos tempranos de disfunción sistólica precediendo los cambios de la FEVI detectables con ecocardiografía (239). Pacientes con DM y HTA coexistente tienen una masa ventricular izquierda aumentada en comparación con pacientes con HTA pero sin DM (239).

1.3.2.3. *La fisiopatología de la Miocardiopatía Diabética*

Por lo que se refiere a la patogénesis de la miocardiopatía diabética se han propuesto varios mecanismos moleculares (240), (241). Sin embargo, todavía no ha sido establecida una relación causal entre la insulinoresistencia y la disfunción

ventricular. La historia natural de la miocardiopatía diabética se ha dividido en dos fases (242). (Tabla 9)

Aunque la primera fase representa una adaptación fisiológica de corto plazo a las alteraciones metabólicas de la DM, la segunda fase consiste en alteraciones degenerativas que el miocardio no puede reparar, y que culminan en remodelado patológico irreversible. La insulina es fundamental en el control del metabolismo intermedio, coordinando y orquestando el utilizzo del sustrato para el almacenamiento u oxidación en las células (243).

La insulina tiene efectos importantes tanto en el metabolismo de los carbohidratos como en los lípidos, y también ejerce influencias significativas en el metabolismo de las proteínas. En consecuencia, los trastornos en la señalización de la insulina tienen efectos generalizados y devastadores en muchos tipos de tejidos, incluso en el sistema cardiovascular. La insulina es la hormona principal en la regulación de la glucosa sérica y, en general, la glucemia normal se mantiene mediante una secreción ajustada de insulina.

Normalmente, la célula pancreática β puede adaptarse a los cambios de los requisitos de la insulina circulante; cuando la actividad de la insulina se ve obstaculizada (como el caso de la resistencia a la insulina), el mecanismo compensador responde con un aumento de la función de las células β , produciendo la hiperinsulinemia. La resistencia relativa a la insulina ocurre cuando las acciones biológicas de la insulina son inadecuadas tanto para la eliminación de glucosa en los tejidos periféricos, como para la supresión de la producción hepática de glucosa (244).

La DMT2 se caracteriza por hiperglucemia, hiperinsulinemia y obesidad, y la resistencia a la insulina es una característica cardinal (226). La enfermedad en sí, surge por una variedad de causas, que incluyen la desregulación de la detección de glucosa o la secreción de la insulina (diabetes juvenil de inicio en la madurez), la destrucción celular β autoinmune (DMT1), o secreción insuficiente insulina compensatoria en el contexto de resistencia periférica a la insulina (DMT2). Estos eventos, que actúan a través de una variedad de mediadores como el calcio intracelular alterado, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), ceramidas, hexosaminas y productos finales de glicación avanzada, contribuyen a la patogenia del trastorno (227) (245). Además, la interacción entre la función alterada de las

células endoteliales y los fibroblastos contribuye, destacando la etiología multifactorial de la miocardiopatía diabética.

Tabla 9. Historia Natural de la Miocardiopatía Diabética.

Fase	Eventos moleculares y celulares	Alteraciones estructurales	Performance miocárdica	
I	Temprana	Alteraciones metabólicas: hiperglucemia, insulinoresistencia, alteración de la homeostasis de Calcio, Disfunción endotelial	Dimensiones normales de Ventrículo Izquierdo, grosor de la pared y masa ventricular	Compliance diastólica alterada con función sistólica normal, o ninguna alteración funcional evidente
	Intermedia	Lesión de miocitos, apoptosis, necrosis, activación de fibroblastos cardiacos conduciendo a fibrosis miocárdica	Alteraciones menores: masa ventricular, grosor de la pared, cavidades ventriculares levemente aumentados, hipertrofia, cambios vasculares insignificantes	Alteraciones significativas en la función sistólica y diastólica.
II	Tardía	Hipertensión, Enfermedad Coronaria, Microangiopatía, Neuropatía autonómica cardiaca.	Cambios significantes en estructura: aumento de tamaño cardiaco, grosor de la pared, masa miocárdica, enfermedad microvascular	Función sistólica y diastólica anormal

Datos de Fang ZY, Prins JB, Marwick TH: Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications, Endocr Rev 25:543-567, 2004. (241)

Además, la interacción entre la función alterada de las células endoteliales y los fibroblastos contribuye, destacando la etiología multifactorial de la miocardiopatía diabética. Estudios recientes han destacado que los trastornos metabólicos y de transcripción dentro del propio miocito cardiaco también son elementos importantes en la patogenia de la enfermedad (246).

El concepto de miocardiopatía diabética se basa en la noción de que la DM, en sí misma, es un factor clave que provoca cambios a nivel molecular y celular del miocito cardiaco, que culmina en anomalías estructurales y funcionales. En otras palabras, el medio diabético es tóxico para el miocito, más allá de las contribuciones de la isquemia (CAD) o sobrecarga de presión (en el caso de la HTA). Si bien la causa de la miocardiopatía diabética es multifactorial y está completamente caracterizada, recientemente se ha avanzado en la definición de los mecanismos subyacentes (**figura 12**) (229).

Como resultado, se han propuesto varias dianas moleculares novedosas con posible relevancia terapéutica. Los miocitos cardiacos tienen la habilidad de metabolizar un espectro de sustratos. El miocardio como “omnívoro metabólico” normalmente depende del metabolismo de los ácidos grasos (AG) y la glucosa, y en menor medida de los cuerpos cetónicos y lactato, para producir trifosfato de adenosina (ATP) (246).

Estos sustratos, sin embargo, no pueden entrar en la célula por difusión simple y deben ser captados por transporte facilitado. La captación de AG está mediada por FAT (translocasa de ácidos grasos; también conocida como grupo de diferenciación 36 [CD36]), y la ingesta de glucosa se lleva a cabo tanto por GLUT-1 como por GLUT-4 (tipos de transportadores de glucosa 1 y 4). En respuesta a la disponibilidad de nutrientes o al aumento del trabajo cardíaco, aumentan las concentraciones de insulina plasmática (247). Esto, a su vez, provoca la translocación tanto de GLUT-4 como de FAT al sarcolema del miocito.

Hasta la fecha, varios estudios han relacionado las vías de señalización que regulan la translocación de GLUT-4 con las involucradas en el transporte de FAT

al sarcolema. Este posicionamiento recíproco de GLUT-4 y FAT es central para la captación aberrante de sustratos en el corazón diabético, donde el metabolismo de AG aumenta crónicamente a expensas de la glucosa. Además, la interacción del uso preferencial de sustrato se ve afectado por una variedad de otros mediadores, como se revisó anteriormente (227).

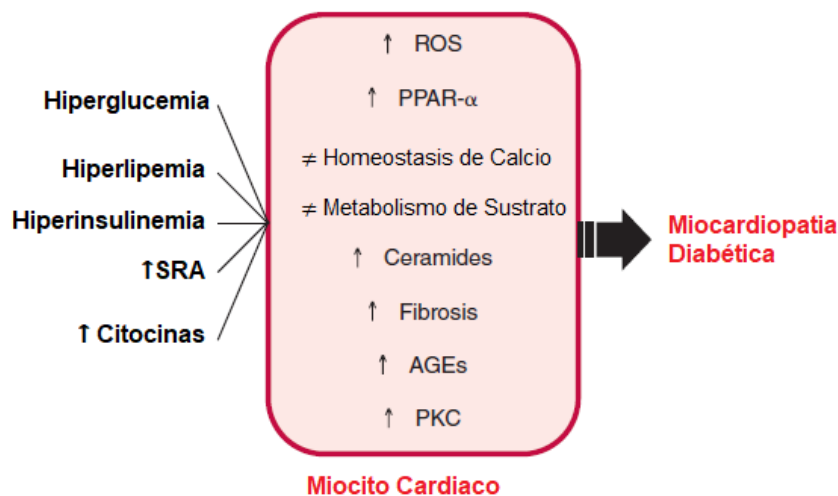


Figura 12. El mecanismo patológico multifactorial de la miocardiopatía diabética.

(Modificado por Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis, Am J Cardiol 1972;30:595-602, 1972.)

1.3.2.3.1. Hiperglucemia y la Glucotoxicidad

La hiperglucemia, una consecuencia de la disminución combinada del aclaramiento de glucosa y el aumento de la gluconeogénesis hepática, juega un papel central en la patogenia de la miocardiopatía diabética. En pacientes con DMT2, hay una aceleración de la producción endógena de la glucosa (248).

Puesto que este aumento ocurre en presencia de la hiperinsulinemia, al menos en las etapas tempranas e intermedias de la enfermedad, la resistencia hepática a la insulina es un fuerte impulsor de la hiperglucemia. La hiperglucemia crónica promueve la glucotoxicidad, lo que contribuye a la lesión cardíaca mediante múltiples mecanismos.

Estos mecanismos incluyen los efectos directos e indirectos de la glucosa en los miocitos cardiacos, fibroblastos y células endoteliales. La hiperglucemia crónica promueve también la sobreproducción de los radicales de oxígeno mediante el sistema de transporte de los electrones, lo que puede inducir la apoptosis (249) y activar la poli (adenosina difosfato- ribosa) polimerasa 1 (PARP). Esta enzima media la ribosilación directa y la inhibición de la gliceraldehído-fosfato-deshidrogenasa (GAPDH), desviando la glucosa de la vía glucolítica hacia cascadas bioquímicas alternativas que participan a la lesión celular inducida por hiperglucemia. Éstos incluyen el aumento de los AGE y la activación de la vía biosintética de hexosamina, la vía de los polioles y la proteinquinasa C (249), (250). Se desarrolla la estimulación de la apoptosis inducida por hiperglucemia por ROS (251), PARP (252), AGEs (253), y aldosa reductasa (254).

1.3.2.3.2. Hiperlipidemia y la Lipotoxicidad

La síntesis de lípidos en las células hepáticas y el aumento de la lipólisis en los adipocitos dan lugar a aumentos en los ácidos grasos (AG) y los triglicéridos (TG) circulantes en pacientes con DM. Además, la insulina estimula el transporte de AG hacia los miocitos cardiacos (255). Por lo tanto, la combinación hiperlipidemia más hiperinsulinemia aumenta la entrega de ácidos grasos a las células cardíacas, que se promueven el uso de AG. Sin embargo, si la entrega de AG supera la capacidad oxidativa de la célula, los AG se acumulan en el interior de la célula y promueven la lipotoxicidad (256).

Varios mecanismos principales contribuyen a la lipotoxicidad cardíaca, entre los cuales se pueden destacar la generación de ROS, la producción de ceramida, la resistencia a la insulina y la contractilidad alterada.

Por lo que se refiere a la generación de ROS, las altas tasas de oxidación de los AG aumentan el potencial membranoso de las mitocondrias, conduciendo a la producción de los radicales de oxígeno. Si la generación de ROS es mayor que la degradación, se produce la apoptosis de las células cardíacas y eventualmente, muerte del tejido afectado (257).

La acumulación de lípidos en el interior de la célula, contribuye directamente a la muerte celular si los AG no son metabolizados (258). Una reacción de palmitoil Coenzima A con la serina lleva a la producción de la ceramida. La ceramida es un

esfingolípido que estimula la apoptosis mediante la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial (259).

Los productos del metabolismo de grasas como el diacilglicerol, la ceramida y el acil-CoA pueden activar una señalización reguladora negativa, lo que implica la activación de la proteína quinasa C- θ e I κ B quinasa (IKK). Estas quinasas ejercen un efecto impulsor para la fosforilación de la serina en el sustrato del receptor de insulina. Esto causa un deterioro de la señalización de la insulina (260).

Por otra parte, la acumulación de AG intracelulares impulsa la apertura del canal K-ATP, llevando al acortamiento del potencial de acción. Esto disminuye el ciclo de trabajo del canal de Ca²⁺ tipo L, lo que conduce a reducción de reservas de Ca²⁺ reticular sarcoplásmico, y una habilidad de contracción disminuida (261). La alta captación de AG y su metabolismo, también aumentan la demanda de oxígeno y la generación de ROS, disminuyendo la síntesis de la ATP, produciendo disfunción mitocondrial y apoptosis. Estos fenómenos son muy importantes para la patogenia de la miocardiopatía diabética.

1.3.2.3.3. Hiperinsulinemia y la resistencia a la Insulina

Se ha indicado por varios estudios una relación entre la hiperinsulinemia y el desarrollo de la hipertrofia ventricular (262), (263). En este contexto, la cascada de señalización activada por la insulina comparte elementos con agonistas del crecimiento neurohormonal como la Angiotensina II y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) (264).

Estos mecanismos, producen la activación de la ERK y la fosfoinositida 3-quinasa, la proteína quinasa B y otras cascadas de rapamicina. Todas estas vías están envueltas en la regulación de la síntesis de proteínas y del crecimiento celular. De hecho, la activación de la vía PI3K/PKB/Akt/mTOR se asocia con la hipertrofia cardiaca en condiciones fisiológicas, mientras que la señalización de ERK, proteína quinasa C, el NFAT (el factor nuclear de las células T activadas) tiene un papel muy importante en el desarrollo de la hipertrofia patológica (264). La activación de los sistemas neurohormonales como la SNS y SRA se han indicado como responsables de una mayor estimulación de los receptores adrenérgicos y de angiotensina 1 (265).

En condiciones normales, el 65% de la energía requerida para la contractilidad cardíaca proviene de la oxidación de los AG, mientras que el resto proviene del metabolismo de la glucosa y lactato. En condiciones patológicas como ocurre en el caso de la resistencia a la insulina, la utilización de la glucosa miocárdica padece una reducción significativa, y en consecuencia una mayor cantidad de sustrato comienza a ser utilizada por la beta-oxidación de los AG (265).

El agotamiento de las proteínas transportadoras de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4) se asocia con la reducción del uso de glucosa, lo que favorece el uso de los AG como fuente de energía. De este modo, el corazón de los pacientes diabéticos depende de la oxidación de los AG y no puede utilizar la glucosa. Este mecanismo conduce a la reducción de la eficiencia cardíaca. De hecho, hay datos experimentales que indican que en los pacientes con DM la eficiencia cardíaca es reducida.

1.3.2.3.4. Anomalías en la homeostasis del Calcio intracelular

El control adecuado de la homeostasis del Ca^{2+} intracelular es fundamental para el crecimiento adecuado del miocardio (266). Durante cada latido, el calcio ingresa al miocito cardíaco mediante los canales de tipo L. El aumento del Ca^{2+} intracelular desencadena una mayor liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico.

Por consecuencia, el aumento de los niveles de Ca^{2+} impulsa la unión de Ca^{2+} a la troponina C, lo que da inicio al puente cruzado actina-miosina y a la contracción ventricular. Después de la contracción ventricular, la recaptación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico por la Ca^{2+} -ATPasa del retículo endoplásmico (SERCA) y la reducción del Ca^{2+} citoplásmico resultan en relajación muscular (266). El estrés oxidativo, el aumento de las acetilcarnitinas de cadena larga y el contenido anormal de lípidos en la membrana tienen también su papel en las anomalías en el manejo del Ca^{2+} en la miocardiopatía diabética (241).

En modelos experimentales con DM se han observado alteraciones en la función o expresión de SERCA y la Na-K-ATPasa (266). En modelos animales con DM, la sobreexpresión de SERCA mejora la homeostasis del Ca^{2+} y la contracción (267).

1.3.2.3.5. Disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo

La alteración de la función de la mitocondria contribuye a la progresión de la miocardiopatía diabética (268). No se conocen muy bien los mecanismos por los cuales esta disfunción impulsa la miocardiopatía diabética. La generación aumentada de ROS en condiciones de una oxidación exagerada de los AG induce la acumulación de ROS y conduce al aumento del estrés oxidativo y daño celular (241), (269).

Además, se ha reportado que p53 contribuye a la disfunción cardíaca en DM mediante la promoción del consumo del oxígeno mitocondrial, producción de ROS y acumulación de lípidos (270). El gen SCO2 (síntesis de citocromo c oxidasa 2) es un objetivo transcripcional de p53, y esta proteína juega un papel clave en el ensamblaje del complejo respiratorio mitocondrial IV. Nakamura y sus colegas informaron un marcado aumento en la expresión cardíaca de SCO2 en ratones diabéticos que contribuyó a aumentos en la tasa de respiración mitocondrial (270).

Esta actividad mitocondrial elevada desencadena una mayor absorción de lípidos que excede la capacidad de oxidación mitocondrial, lo que lleva a la acumulación de lípidos y una mayor producción de ROS mitocondrial, culminando en conjunto en disfunción cardíaca. Algunos estudios sugieren que la hiperglucemia promueve la producción de aumentos mediados por Rac1 en nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) además de ROS derivadas de mitocondrias (271) cada una de las cuales promueve la apoptosis acelerada.

La activación de la NADPH oxidasa por Rac1 puede inducir remodelación y disfunción miocárdica en ratones diabéticos (272), lo que sugiere que estas dos moléculas son dianas terapéuticas relevantes. La inhibición de ROS por sobreexpresión de enzimas antioxidantes protege contra la disfunción mitocondrial y la miocardiopatía (237).

1.3.2.3.6. Alteración del sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona

La implicación del sistema SRA en la patogenia de la IC es muy conocida hoy en día. La angiotensina II es un factor muy importante que tiene varios efectos en el corazón, afectando de manera importante la función cardíaca (273). La

angiotensina II también actúa sobre los tejidos que tienen alta sensibilidad a la insulina, como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo (274).

La angiotensina II actúa directamente sobre los miocitos y los fibroblastos cardíacos mediante los receptores AT1, promoviendo la hipertrofia y la fibrosis cardíaca (275). En la DM se ha descrito una regulación al alza del SRA, lo que se asocia con la hipertrofia y fibrosis cardíaca (276), (277). Además, la disfunción cardíaca en los pacientes con DM puede mitigarse mediante la inhibición farmacológica del SRA (278). Los miocitos y las células endoteliales en los pacientes con DM e IC avanzada manifiestan estrés oxidativo, apoptosis y necrosis que se correlacionan con la activación del SRA (279), (280) .

II – JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

La IC y la DMT2 son dos enfermedades con un gran interés en la salud pública. Entre la IC y la DMT2 existe una relación estrecha. De hecho, su coexistencia se asocia con una elevada morbimortalidad. La DMT2 se considera un factor independiente de riesgo de padecer IC. La incidencia y prevalencia en fuerte aumento de ambas enfermedades pronostican una carga creciente de enfermedad, y subrayan la necesidad de estrategias terapéuticas más eficaces.

Las complicaciones cardiovasculares son las más frecuentes en los pacientes diabéticos, y a pesar que la cardiopatía isquémica es la causa principal de muerte, la IC es una complicación importante. Los pacientes con IC y DMT2 suelen tener una peor calidad de vida y una mayor tasa de mortalidad que los pacientes con IC y sin DMT2. Esto sugiere que la IC en los diabéticos podría tener peculiaridades clínicas, morfológicas y funcionales. De hecho, el término miocardiopatía diabética se refiere a una miocardiopatía única y con sus propias características, y se refiere a las alteraciones funcionales y morfológicas de los pacientes con IC y DM, independientemente de los trastornos isquémicos o la HTA. El estudio de estas características sería de suma importancia para mejorar el diagnóstico, el abordaje, el tratamiento y el seguimiento de ambas enfermedades.

Desafortunadamente, los estudios sobre este tema en Albania son escasos, lo que justifica la realización de este estudio en mi país.

A la vista de estas características de ambas enfermedades, se plantea la hipótesis, que las alteraciones clínicas, funcionales y estructurales en los pacientes con IC y DMT2 son más acentuadas que en los pacientes con IC pero sin DMT2.

III – OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Analizar las diferencias clínicas y ecocardiográficas entre los pacientes con IC y DMT2 y los pacientes con IC, pero sin DMT2.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar las diferencias clínicas y ecocardiográficas entre los pacientes con IC y DMT2 mal controlado y los pacientes con IC y DMT2 controlado

- Estudiar las diferencias entre los pacientes en cuanto a los parámetros clínicos

- Valorar las diferencias de los parámetros ecocardiográficos funcionales entre ambos tipos de pacientes.

- Evaluar las diferencias de los parámetros ecocardiográficos morfológicos entre los pacientes estudiados.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV -MATERIAL Y MÉTODO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio de tipo observacional, descriptivo y caso-control, realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca, del Servicio de Cardiología y Medicina Interna en el Centro Universitario Madre Teresa de Tirana, Albania.

4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

Pacientes hospitalizados en los servicios de Cardiología y Medicina Interna en el Centro Hospitalario Universitario Madre Teresa de Tirana, Albania. El servicio de Cardiología es un pabellón de 60 camas, donde reciben tratamiento pacientes con patologías cardiovasculares, predominantemente pacientes con enfermedad de arterias coronarias, insuficiencia cardiaca y arritmias cardiacas. Este servicio ofrece electrocardiografía, ecocardiografía transtorácica y transesofageal, tomografía computarizada de las arterias coronarias, holter de presión arterial, holter de ritmo y análisis de laboratorio. Dicho pabellón está relacionado con el servicio de Hemodinámica donde se ofrecen tratamientos como la angiografía coronaria, revascularización coronaria y la implantación de marcapasos.

El servicio de Medicina Interna consta de 45 camas, donde se hospitalizan pacientes con Hipertensión Arterial esencial resistente, HTA secundaria, insuficiencia cardiaca, y pacientes con IC con diabetes, nefropatías u otras patologías asociadas (como por ejemplo el feocromocitoma, estenosis de la arteria renal etc).

En estos servicios se hospitaliza a pacientes de todo el país, puesto que el Centro Hospitalario Universitario Madre Teresa es el único centro hospitalario terciario de Albania.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSION

En este estudio se incluyeron:

- a) Pacientes de nacionalidad albanesa

- b) Hospitalizados en el servicio de Cardiología o Medicina Interna
- c) Pacientes de 45 años o mayores
- d) Pacientes con Insuficiencia Cardíaca del estadio 2 o mayor según la estratificación de la NYHA
- e) Pacientes que hubiesen otorgado el consentimiento informado

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSION

De este estudio se excluyeron:

- a) Pacientes con miocardiopatías primarias como la miocardiopatía dilatada, miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía aritmogénica del ventrículo derecho, miocardiopatía hipertrófica.
- b) Pacientes fallecidos durante el estudio
- c) Pacientes con enfermedades valvulares primarias
- d) Pacientes con Insuficiencia Cardíaca secundaria a alteraciones endocrinas o hematológicas (tirotoxicosis, hipotiroidismo o anemia crónica)
- e) Pacientes expuestos a varios fármacos de quimioterapia o radioterapia
- f) Pacientes que padecen alcoholismo crónico

4.5. MUESTREO Y JUSTIFICACION DEL TAMANO MUESTRAL

Se realizó la selección de todos los casos hospitalizados como Insuficiencia Cardíaca (con estadio ≥ 2 según la NYHA) en los servicios de Cardiología y Medicina Interna. Los casos incluidos debían de haber firmado y aceptado el consentimiento informado. Sólo se recogieron los casos que cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente, los casos se dividieron en dos grupos, en pacientes con Insuficiencia Cardíaca sin Diabetes Mellitus tipo 2, y pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Diabetes Mellitus tipo 2. Estos últimos se dividieron en 2 grupos: en el primer grupo se incluyeron pacientes con DMT2 controlada (con $HbA1c \leq 7\%$) y pacientes con DMT2 no controlada (con $HbA1c > 7\%$).

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente y ecocardiográficamente por los parámetros como: edad, sexo, duración de DMT2, $HbA1c$, episodios de edema agudo de pulmón (EAP); diámetro telediastólico

(DTDVI) y telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI), grosor del tabique interventricular (GTVI) diámetro de la aurícula izquierda (DAI), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), presión de la arteria pulmonar (PsAP), relación e/e' y NT-proBNP.

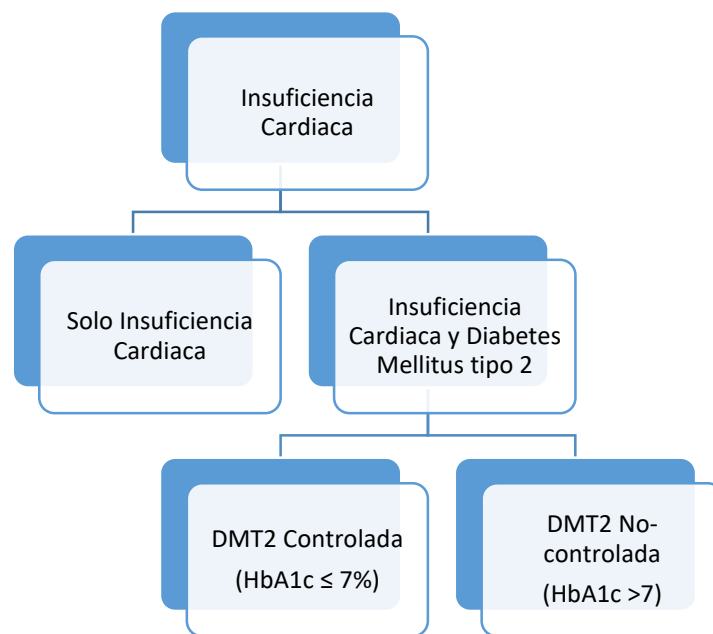


Figura 13. Esquema del plan de investigación

Este proceso se llevó a cabo durante 9 meses. Se incluyeron 138 pacientes, los cuales cumplían con los criterios de inclusión.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Ministerio de la Salud y de la Protección Social (en Albania), y por el Comité de Ética de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).

4.6. RECOGIDA DE DATOS

Una vez identificado el paciente y después de que hubiese aceptado y otorgado el consentimiento informado, se procedió a realizar la recogida de datos. Se

recogieron los datos de los pacientes, a comenzar por las generalidades, los parámetros clínicos, ecocardiográficos y de laboratorio, según el plan de investigación.

Se registraron los datos de cada paciente en el Cuaderno de Recogida de Datos y las determinaciones fueron realizadas en laboratorios del centro hospitalario, siguiendo todos los protocolos estándar. Durante la recogida de datos, se verificaron todos los datos, a comenzar por el consentimiento informado, y siguiendo con los parámetros clínicos y ecocardiográficos. Se utilizaron los programas informáticos Excel y SPSS para la informatización de los datos recogidos.

4.7. MEDICIONES

De cada paciente incluido en el estudio, se recogieron datos sobre las variables sociodemográficas (edad, sexo), variables clínicas (duración de DMT2, episodios de edema agudo de pulmón, clasificación de la IC), variables ecocardiográficas [(diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) y diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI), grosor del tabique interventricular (GTVI) diámetro de la aurícula izquierda (DAI), fracción de eyección (FEVI), presión de la arteria pulmonar (PsAP), relación e/e')] y variables de laboratorio (HbA1c, NT-proBNP). Cada paciente se completó con un electrocardiograma, un hemograma completo, TSH, FT3, FT4, transaminasas hepáticas, creatinina, urea y electrolitos. Todos los resultados se obtuvieron utilizando el mismo laboratorio, el de nuestro centro hospitalario.

Antes de examinarlos ecocardiográficamente se les evaluaron los parámetros vitales como la presión arterial, la frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno. Los pacientes se sometieron a la ecocardiografía, solo cuando su frecuencia cardiaca era <85lpm (latidos por minuto), su presión arterial normal y en condiciones estables y tranquilas. La ecocardiografía transtorácica se realizó con un tipo General Electric Vivid S6, 3.5MHz, siguiendo el protocolo de evaluación estándar. El estudio ecocardiográfico fue completo, en todas las ventanas (paraesternal, subcostal, supraesternal y apical) y todos los planos ecocardiográficos.

4.8. VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO

Tabla 10. Variables recogidas en el estudio.

<p>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Sexo (V/M)- Fecha nacimiento (día/mes/año)- Edad (años) <p>VARIABLES CLÍNICAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Duración de Diabetes- Episodios de Insuficiencia Cardíaca Aguda- Insuficiencia Cardíaca con Fracción Eyección reducida (ICFEr)- Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección ligeramente reducida (ICFElr)- Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada (ICFEp) <p>VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS</p> <ul style="list-style-type: none">- diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI)- diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI)- grosor del tabique interventricular (GTIV)- diámetro de la aurícula izquierda (DAI)- fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)- presión de la arteria pulmonar (PsAP)- relación e/e' <p>VARIABLES DE LABORATORIO</p> <ul style="list-style-type: none">- HbA1c- NT-proBNP
--

4.9. DEFINICION DE LAS VARIABLES

Se utilizó toda la información disponible en la historia clínica que se corroboró y completó con la obtenida en la entrevista con el paciente. Se valoró la presencia de todas las comorbilidades eventuales.

- La duración de Diabetes Mellitus tipo 2 se presentó en años, según la historia personal de cada paciente.
- Los episodios de Edema Agudo de Pulmón se han recogido mediante la anamnesis clínica y personal de cada paciente, utilizando en el caso de disponer, la hoja de alta hospitalaria.
- Se define Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida (ICF_{Er}), una FEVI $\leq 40\%$.
- Se define Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección ligeramente reducida (ICF_{Elr}), una FEVI entre el 41 y 49%.
- Se define Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada (ICF_{Ep}), cuando los pacientes presentan síntomas y signos de IC, con evidencia de anomalías estructurales o funcionales del corazón y/o péptidos natriuréticos elevados, y con una FEVI $\geq 50\%$ (2), (3).

Tabla 11. Clasificación de la IC según la FEVI. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICF_{Er}, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICF_{Elr}, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida; ICF_{Ep}, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

Clasificación de la Insuficiencia Cardíaca según la FEVI	
FEVI	
ICF _{Er}	<40%
ICF _{Elr}	41-49%
ICF _{Ep}	>50%

Los valores de referencia de los parámetros estudiados se han extraído por las recomendaciones de la Sociedad Española de Imagen Cardíaca (SEIC).

- El diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) se ha cuantificado mediante la ventana paraesternal, plano longitudinal, modo M y cuatro cámaras, en telediástole. Los valores de referencia de DTDVI son entre 36 y 54mm.
- El diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI) se ha cuantificado mediante la ventana paraesternal, plano longitudinal, modo M y cuatro cámaras, en telesístole. Los valores de referencia de DTSVI son entre 23 y 39mm.

- El grosor del tabique interventricular (GTIV) se ha evaluado mediante la ventana paraesternal, plano longitudinal, modo M y cuatro cámaras. Los valores que se consideraron normales oscilan entre 6 y 10mm. (281)
- La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se ha evaluado mediante el método Simpson biplano utilizando el plano Apical de 4 cámaras:

$$FE (\%) = (VolTD - VolTS) / VolTD \times 100$$

(Vol - volumen; TD -telediastólico, TS -telesistólico).

Se consideraron normales, los valores de la FEVI >50%

- El diámetro auricular izquierdo (DAI) se midió en telediástole, usando el plano paraesternal longitudinal, en Modo M. Se han considerado normales, los valores de DAI entre 23-38mm.
- La presión sistólica de la arteria pulmonar (PsAP) se ha evaluado en todos los pacientes mediante el plano apical de 4 cámaras. En principio se ha evaluado la velocidad máxima de regurgitación tricúspide mediante la técnica CW Doppler. Y posteriormente, utilizando la ecuación de Bernoulli modificada:

$$PAP = 4 \times TRvel^2$$

(PAP- presión de la arteria pulmonar; TRvel- velocidad máxima de la regurgitación tricúspide)

Se consideraron normales, los valores de PsAP < 20mmHg (281), (282).

- La relación e/e' se utiliza para la estimación de presión de llenado del ventrículo izquierdo. Una e/e' alterada refleja disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Se puede definir como la relación entre la onda e (que corresponde al llenado rápido del ventrículo izquierdo), y la onda e' (la velocidad temprana del anillo mitral mediante el Doppler tisular). Esta relación se ha evaluado utilizando el Doppler tisular. Se consideraron normales, los valores de $e/e' < 8$. Según las guías de práctica clínica, se consideraron elevados los valores $e/e' > 15$. (283)

Tabla 12. Valores de referencia de los parámetros ecocardiograficos incluidos en el estudio.

Variables Ecocardiograficos	Valores normales
DTDVI	36- 54mm
DTSVI	23- 39mm
GTIV	6- 10mm
FEVI	>50%
DAI	23- 38mm
PsAP	<20mmHg
e/e'	<8

DTDVI, diámetro telediastolico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistolico del ventrículo izquierdo; GTIV, grosor del tabique interventricular; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DAI, diámetro auricular izquierdo, PsAP, presión sistólica de la arteria pulmonar.

A pesar de mencionar solamente las ventanas y los planos ecocardiograficos útiles para realizar las mediciones requeridas para nuestro estudio, otros planos y ventanas se han utilizado para descartar varias patologías cardiacas, con el propósito de obtener un examen ecocardiográfico lo más completo posible.

- La hemoglobina glicosilada, HbA1c es la prueba de laboratorio que refleja los niveles medios de glucemia durante los últimos 3 meses. El punto de corte de la HbA1c se considera 6.5%. Sin embargo, un valor <6.5% no excluye la DM, si es diagnosticada con otros métodos diagnósticos. (284)
- El nivel de NT-proBNP se evaluó en el laboratorio de nuestro centro hospitalario. Los valores de referencia de NT-proBNP se consideraron <125pg/ml en los pacientes menores de 75 años, y <450pg/ml en los mayores de 75 años. Los valores de referencia y su interpretación se han incluido en la tabla 11. (285)

Tabla 13. Valores de referencia NT-proBNP y su interpretación. IC, insuficiencia cardiaca (285)

Edad (años)	NT-pro-BNP (pg/ml)	Interpretación
<75	<125	IC improbable
≥75	<450	
<75	≥125	Posible disfunción
≥75	≥450	vetricular izquierda

4.10. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS Versión 24. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y porcentaje, con la estimación del intervalo de confianza al 95% (CI 95%). Las variables cuantitativas se expresaron como media +/- desviación típica e CI 95%. La relación de las variables cuantitativas y cualitativas entre sí se realizó mediante análisis bivariados (χ^2 , P exacta de Fisher, máxima verosimilitud, t de student, ANOVA, U Mann Whitney, Kuskal Wallis, dependiendo de la naturaleza de las variables). Se realizó el análisis multivariante de regresión logística binaria no condicional con las principales variables a estudio como variable dependiente, teniendo en cuenta las variables que en el análisis bivariado se asociaron significativamente o eran clínicamente relevantes. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$.

4.11. PLAN DE EJECUCION Y ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

Tabla 14. Plan de ejecución y organización del estudio

<p>4.11.1. Etapas de Desarrollo</p> <p>La duración del estudio fue de 3 años (2020-2023). La distribución de las actividades es la siguiente:</p> <p>Año 2020 -2021:</p> <p>Noviembre 2020- Abril 2021: Planificación</p> <ul style="list-style-type: none">- Planificación: Elección del tema del estudio- Revisión bibliográfica- Elaboración del proyecto (Marzo- Junio 2020) <p>Año 2021 -2022:</p> <p>Enero 2021- Diciembre 2021: Organización</p> <ul style="list-style-type: none">- Marzo 2021- Agosto 2021: Formación y adiestramiento: Elaboración del Cuaderno de recogida de datos. Elaboración del Cuaderno de recogida de datos electrónico (Utilizando el programa Excel)- Abril 2021- Julio 2021: Elaboración y entrega del proyecto al Comité de Ética del Ministerio de Salud de Albania- Junio 2021- Julio 2021: Elaboración y entrega del proyecto al Comité de Ética de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM)- Noviembre 2021: Aceptación de los permisos para trabajar sobre el estudio en el Centro Hospitalario Madre Teresa (Tirana, Albania). <p>Año 2021 -2022:</p> <p>Noviembre 2021: Reunión anual del seguimiento del proyecto.</p> <p>Noviembre 2021- Julio 2022: Ejecución</p>

- Acumulación de datos: Recogida de información de los pacientes hospitalizados durante el estudio
- Revisión de las historias clínicas
- Revisión de los informes ecocardiográficos
- Revisión de los datos de laboratorio
- Informatización de datos a medida que se fueran recopilando

Agosto 2022- Enero 2023: **Análisis de datos**

- Noviembre 2022: Reunión anual del seguimiento del proyecto.
- Procesamiento y análisis de datos

Año 2022- 2023:

Enero 2023- Junio 2023: **Preparación de tesis y presentación**

Julio 2023- Septiembre 2023: **Defensa de tesis doctoral**

4.11.2. Distribución de tareas

Durante el estudio, el equipo investigador se distribuyó las siguientes tareas:

- Convocatoria de las reuniones anuales, elaboración del cuaderno de recogida de datos y de las instrucciones para el adiestramiento del trabajador de campo.
- Coordinación y supervisión de la recogida de información durante 1 y 2 años.
- Difusión de los resultados del proyecto mediante la elaboración de artículos y comunicaciones a congresos.

4.12. ASPECTOS MEDICO LEGALES

4.12.1. Consentimiento informado

A los pacientes participantes en el estudio se les entregó el Consentimiento Informado y una Hoja de Información, conforme a lo previsto en la Ley 41/2002 de 14 de Noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente. En dichas hojas se explicaron los diversos procesos que se realizaron en los participantes y que derechos tenían estos.

4.12.2. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social de Albania

El Comité Ético de Investigación Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social de Albania (CEIC) evaluó el trabajo y dio la autorización para su realización con fecha 9 de abril 2021, por cumplir los requisitos éticos exigibles a este tipo de estudios. El número de protocolo es 98/14 y según el artículo 22 y ss. De la ley nº 105/2014 en "De los medicamentos y prestación farmacéutica, así como en la instrucción del Ministerio de Salud nº 226 con fecha 08/03/2018. Del mismo modo, fue autorizado por el Comité de Ética de la UCAM. (Anexo 1).

4.12.3. Garantía de confidencialidad de la ley de protección de datos de carácter personal según la legislación vigente en Albania

Se garantizó la confidencialidad de la información recogida, respetando la privacidad y el anonimato de los pacientes incluidos en el estudio, según la Ley Nº 9887, con fecha el 10/03/2008 (Modificada con la ley Nº 48/2012, BOE 53) (Modificada con la ley Nº 120/2014, BOE 160).

4.12.4. Garantía de cumplimiento de las normas de buena práctica clínica según la Declaración de Helsinki

Se respetaron los principios éticos básicos de la Declaración de Helsinki de 1964 promulgada por la Asociación Médica Mundial y su actualización de 2008 (serie de principios éticos que rigen la investigación en humanos, y del Informe Belmont del año 1978).

4.13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

4.13.1. Sesgos de información

Se ha intentado minimizar los sesgos de información aplicando correctamente los criterios inclusión, de exclusión, y evaluando individualmente cada caso según las guías de práctica clínica. Para la recogida de los datos requeridos para el estudio, se intentó la formación adecuada de los investigadores. Se intentó también la recogida de una precisa y correcta historia personal de cada paciente. Se tomaron medidas para asegurar la confidencialidad y codificación de los datos personales.

4.13.2. Sesgos de selección

Se minimizaron los sesgos de selección aplicando rigurosamente los criterios de inclusión y de exclusión al momento de elección de los pacientes en el estudio. Se solicitó la colaboración del personal sanitario y se resolvieron todas las dudas de los pacientes, para participar en el estudio. Los resultados obtenidos por nuestro análisis se compararon con los resultados de estudios parejos en la literatura, para determinar la validez externa de este estudio.

4.13.3. Sesgos de confusión

Los sesgos de confusión pueden derivar de variables que pueden influir en las patologías estudiadas, en su gravedad y consecuencias, y vienen derivados de la presencia de terceras variables que pueden influir en la estimación de varios variables. Para minimizar este sesgo, se tuvieron en consideración las variables que según la literatura están relacionados con la insuficiencia cardiaca y la diabetes mellitus de tipo 2 y el grado de control de la DMT2. A su vez, se realizó un análisis multivariante de regresión logística, para controlar el efecto de confusión de las distintas variables y eliminar el sesgo de confusión.

V – RESULTADOS

V - RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA

5.1.1. Características demográficas de los pacientes estudiados

En este estudio se incluyeron 138 pacientes mayores de 45 años con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca. Todos los pacientes estaban hospitalizados en los servicios de Cardiología y Medicina Interna durante el periodo de desarrollo del estudio.

De los pacientes incluidos en el estudio, 72 (52.2%) fueron varones y 66 (47.8%) mujeres. La mayoría de los participantes, 107 (77.5%), estaban en el grupo de edad de 61-80 años. Los pacientes menores de 61 años fueron 9 (6.5%), y los pacientes mayores de 80 años fueron 22, suponiendo el 15.9%.

La media de edad de los pacientes era 73.15 ± 7.37 años.

La media de edad de los hombres incluidos en el estudio era 72.8 ± 7 años.

La media de edad de las mujeres incluidas en el estudio era 73.5 ± 7.8 años.

En este estudio resultaron 82 (59.4%) pacientes con DMT2 y 56 (40.6%) sin DMT2.

Los pacientes con DMT2 se fueron incluyendo en un grupo y los demás en otro grupo.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en este estudio se presentan en la tabla 14.

Tabla 15. Las características demográficas de los pacientes (n= 138).

Variables	Frecuencia (pacientes)	Porcentajes (%)
Sexo		
Mujeres	66	47.8
Varones	72	52.2
Grupo Edad (años)		
40-60	9	6.5
61-80	107	77.5
>80	22	15.9
Edad Media	73.15±7.37	
Diabéticos		
Diabéticos	82	59.4
No-Diabéticos	56	40.6

5.1.2. Características clínicas y ecocardiograficas de los pacientes

Por lo que se refiere al número de episodios de insuficiencia cardiaca aguda (ICA), la media de los episodios en la población general estudiada era 2.1 ± 1.1 episodios.

En los hombres, la media de los episodios de ICA era 2.26 ± 1.2 episodios; mientras que en las mujeres incluidas en el estudio, la media de dichos episodios era 1.98 ± 1.1 episodios.

La media del grosor de tabique interventricular (GTIV) en la población general estudiada era de 10.9 ± 1.1 mm. La media de GTIV en los pacientes varones era de

10.9 ±1.1mm; mientras que, por lo que se refiere a las mujeres, la media de GTIV era de 11 ±1.0 mm.

La media de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PsAP) en la población general era de 30.4 ±8.86 mmHg. En los hombres incluidos en el estudio, la media de PsAP era de 31.7 ±9.0 mmHg, mientras que, la media de PsAP en las mujeres estudiadas era de 28 ±8.5 mmHg.

La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en la población general era de 41.3 ±6.3%. En los hombres incluidos en el estudio, la media de FEVI era de 40.9 ±6.2%. La media de FEVI en la mujeres era de 41.6 ±6.4%.

La media del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) en la población general estudiada era de 62.3 ±3.9 mm. La media de DTDVI en los pacientes varones era de 63.9 ±3.6 mm. La media de DTDVI en las mujeres estudiadas era de 60.5 ±3.4 mm.

La media del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI) en la población general era de 50.6 ±4.1 mm. En los varones incluidos en el estudio, la media de DTSVI era de 51.4 ±4.4 mm, mientras que, en las mujeres, la media de DTSVI era de 49.7 ±3.4 mm.

La media del diámetro de la aurícula izquierda (DAI) en la población general era de 43.7 ±2.9 mm. La media de DAI en los varones era de 44.3 ±2.96 mm. La media de DAI en las pacientes mujeres era de 43 ±2.8 mm.

Por lo que se refiere a la relación e/e', la media de esta relación en la población general era de 14.1 ±3.0. En los varones, la relación media e/e' era de 14.2 ±3, mientras que, en las mujeres, la media era de 13.9 ±3.

El nivel medio de NT-ProBNP en la población general estudiada era de 746 ±486pg/ml. Por lo que se refiere a los pacientes varones, el nivel medio de NT-ProBNP era de 754 ±508pg/ml. La media de NT-ProBNP en las mujeres estudiadas era de 737 ±465pg/ml.

Las características clínicas y ecocardiograficas de la población se presentan en la tabla 14.

Tabla 16. Características clínicas y ecocardiograficas de la población.

Variables	Sexo	
	H (n =72)	M (n =66)
Edad (años)	72.8 ±7	73.5 ±7.8
ICA (episodios)	2.26 ±1.2	1.98 ±1.1
GTIV (mm)	10.9 ±1.1	11 ±1.0
PsAP (mmHg)	31.7 ±9.0	28 ±8.5
FEVI (%)	40.9 ±6.2	41.6 ±6.4
DTDVI (mm)	63.9 ±3.6	60.5 ±3.4
DTSVI (mm)	51.4 ±4.4	49.7 ±3.4
DAI (mm)	44.3 ±2.96	43 ±2.8
e/e'	14.2 ±3.0	13.9 ±3.0
NT-ProBNP (pg/ml)	754 ±508	737 ±465

H, hombres; M, mujeres; ICA, insuficiencia cardiaca aguda; GTIV, grosor del tabique interventricular; PsAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; DAI, diámetro de la aurícula izquierda.

La Insuficiencia Cardiaca en la población estudiada según la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

La mayoría de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio tenían Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección reducida, de hecho, 42 (51.2%) pacientes tenían una FEVI < 40%, mientras que 31 (37.8%) pacientes tenían ICFElr, con FEVI entre 41-49%. Nueve (10.9%) pacientes con IC y DMT2 tenían ICFEp, con FEVI >50%.

En cuanto al grupo de los pacientes con IC pero sin DMT2, 27 (48.2%) pacientes tenían una FEVI <40%, 20 pacientes (35.7%) tenían ICFElr con FEVI entre 41-49%, y 9 (16.1%) pacientes tenían ICFEp, con FEVI >50%.

La clasificación de los pacientes según su FEVI se presenta en tabla 15.

Tabla 17. La Insuficiencia Cardiaca en la población estudiada, según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Variables	Diabéticos (n=82)	No diabéticos (n=56)	Valor P
FEVI (%)			
<40	42 (51.2%)	27 (48.2%)	0.683
41 – 49	31 (37.8%)	20 (35.7%)	
>50	9 (10.9%)	9 (16.1%)	

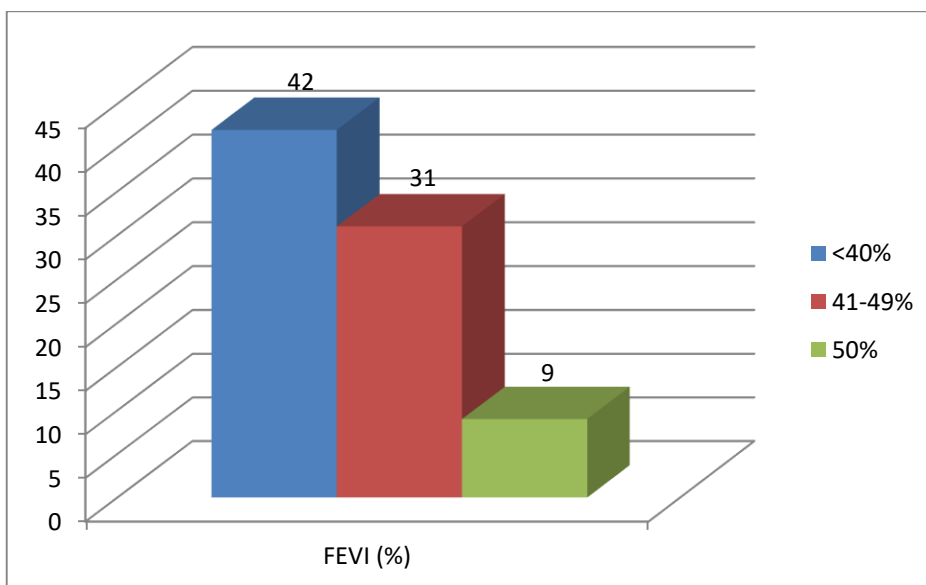


Figura 14. Pacientes con IC y DMT2 según su FEVI. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

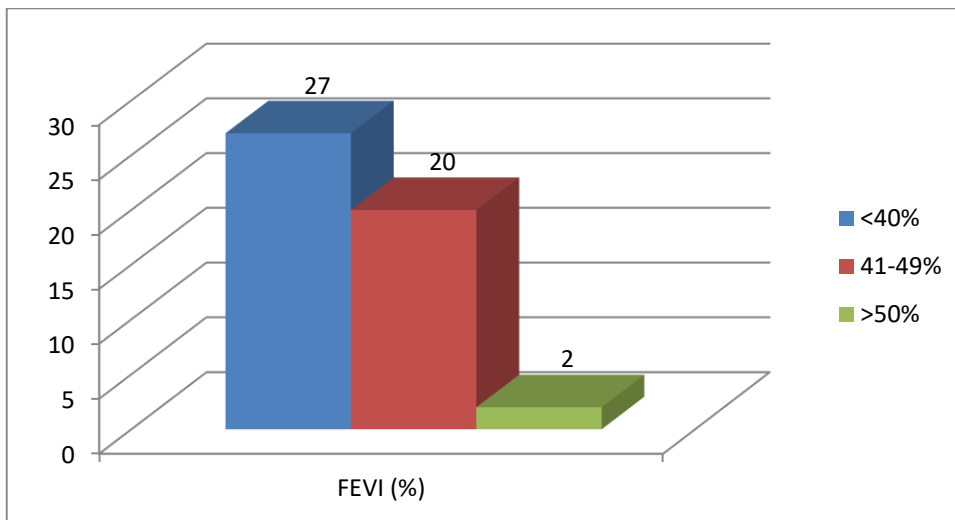


Figura 15. Pacientes con IC sin DMT2 según su FEVI. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

5.1.3. Las características de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Diabetes Mellitus

Los pacientes con IC y DMT2 constituyeron el primer grupo de pacientes. Este grupo incluyó 82 pacientes, de los cuales, 44 (53.7%) varones y 38 (46.3%) mujeres.

La media de edad de los pacientes de este grupo era de 74 ± 6.1 años. La media de edad de los varones era de 72.8 ± 7.5 años, mientras que, la media de edad de las mujeres era de 72.3 ± 8.9 años.

La duración media de DMT2 en los pacientes incluidos en este estudio era de 14.7 ± 3.1 años. Los pacientes varones tenían una duración media de la DMT2 de 14.5 ± 3.5 años, mientras que, las mujeres tenían una media de 14.9 ± 2.6 años.

Por lo que se refiere al valor medio de HbA1c, en este grupo, la media era de $7.14 \pm 0.76\%$. La HbA1c media en los pacientes varones era de $7.2 \pm 0.7\%$, mientras que en las mujeres era de $7.1 \pm 0.8\%$.

Por lo que se refiere a los episodios de ICA, la media de los episodios en los pacientes con IC y DMT2 era de 2.2 ± 1.3 episodios. Los varones tenían una media de 2.4 ± 1.3 episodios, mientras que las mujeres tenían una media de 2.0 ± 1.2 episodios.

El grosor de tabique interventricular medio en los pacientes de este grupo era de 10.7 ± 1.2 mm. En los varones, la media de GTIV era de 10.7 ± 1.2 mm, las mujeres tenían un GTIV medio de 10.7 ± 1.2 mm.

La presión sistólica de la arteria pulmonar (PsAP) media en los pacientes de este grupo era de 30.9 ± 9.8 mmHg. La PsAP media en los varones era de 32.5 ± 9.9 mmHg mientras que en las mujeres, la PsAP media era de 29.3 ± 9.4 mmHg.

La FEVI media de los pacientes en este grupo era de $40.5 \pm 6.3\%$. La FEVI media de los varones de este grupo era de $40.2 \pm 6.1\%$, mientras que, la FEVI media de las mujeres era de $40.8 \pm 6.6\%$.

Por lo que se refiere al diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, el DTDVI medio de los pacientes de este grupo era de 61.4 ± 4.1 mm. El DTDVI medio en los varones del grupo era de 63.0 ± 3.9 mm, mientras que, en las mujeres, esta media era de 59.6 ± 3.6 mm.

El diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo medio de los pacientes de este grupo era de 50.4 ± 4.5 mm. En los pacientes varones, el DTSVI medio era de 51.3 ± 5.0 mm, mientras que, en las mujeres, el DTSVI medio era de 49.4 ± 3.7 mm.

El diámetro de la aurícula izquierda (DAI) medio en los pacientes de este grupo era de 44.4 ± 3.1 mm. El DAI medio de los varones de este grupo era de 45 ± 3.1 mm, mientras que, el de las mujeres era de 43.6 ± 3.0 mm.

La media de la relación e/e' en los pacientes de este grupo era de 14.5 ± 2.9 . La e/e' media en los pacientes varones de este grupo era de 14.5 ± 3.2 , mientras que, en las mujeres, la media e/e' era de 14.6 ± 2.5 .

El valor medio de NT-proBNP en los pacientes de este grupo era de 824.9 ± 575.1 pg/ml. En los varones, el NT-proBNP medio era de 863.1 ± 610 pg/ml, mientras que, en las mujeres del grupo, la media era de 780.7 ± 536.3 pg/ml.

Las características de los pacientes con IC y DMT2 se presentan en tabla 16.

Tabla 18. Características de los pacientes con IC y DMT2.

Variables	Sexo	
	H (n =44)	M (n =38)
Edad (años)	72.8 ±7.5	72.3 ±8.9
Duración (años)	14.5 ±3.5	14.9 ±2.6
HbA1c (%)	7.2 ±0.7	7.1 ±0.8
ICA (episodios)	2.4 ±1.3	2.0 ±1.2
GTIV (mm)	10.7 ±1.2	10.7 ±1.2
PsAP (mmHg)	32.5 ±9.9	29.3 ±9.4
FEVI (%)	40.2 ±6.1	40.8 ±6.6
DTDVI	63 ±3.9	59.6 ±3.6
DTSVI	51.3 ±5.0	49.4 ±3.7
DAI	45 ±3.1	43.6 ±3.0
e/e'	14.5 ±3.2	14.6 ±2.5
NT-proBNP	863.1 ±610	780.7 ±536.3

H, hombres; M, mujeres; ICA, insuficiencia cardiaca aguda; HbA1c, hemoglobina glicosilada; GTIV, grosor del tabique interventricular; PsAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; DAI, diámetro de la aurícula izquierda.

5.1.4. Historia y control de Diabetes Mellitus en pacientes con IC

En este estudio fueron 82 los pacientes con IC y DMT2. De estos pacientes, 49 (35.5%) fueron diabéticos desde hace 11-15 años, 24 pacientes (17.4%) tenían una historia de DM desde hace 16-20 años, mientras que, los pacientes con una historia de corto plazo (≤ 10 años) fueron 5 (3.6%), y los pacientes con una muy larga historia de DM (21-25 años) fueron 4 (2.9%). La duración media de DM fue 14.68 ± 3.11 años.

Por lo que se refiere al control de glucemia, 36 pacientes (26.1%) tenían una HbA1c entre 7 y 8%, 35 (25.4%) pacientes tenían una HbA1c entre 5 y 6.9%, y 11

(8%) pacientes tenían una HbA1c mayor de 8%. La HbA1c media resulto 7.14 \pm 0.76%.

La tabla 17 presenta la historia y el control glucémico en los pacientes con IC y DMT2.

Tabla 19. Historia y Control glucémico en los pacientes con IC y DMT2. HbA1c, hemoglobina glicosilada.

Variables	Frecuencia	Porcentajes (%)
Duración de Diabetes		
≤10 años	5	3.6
11-15 años	49	35.5
16-20 años	24	17.4
21-25 años	4	2.9
HbA1c		
5 – 6.9 %	35	25.4
7 – 8 %	36	26.1
>8 %	11	8
Duración media de Diabetes	14.68 \pm 3.11 años	
HbA1c media	7.14 \pm 0.76 %	

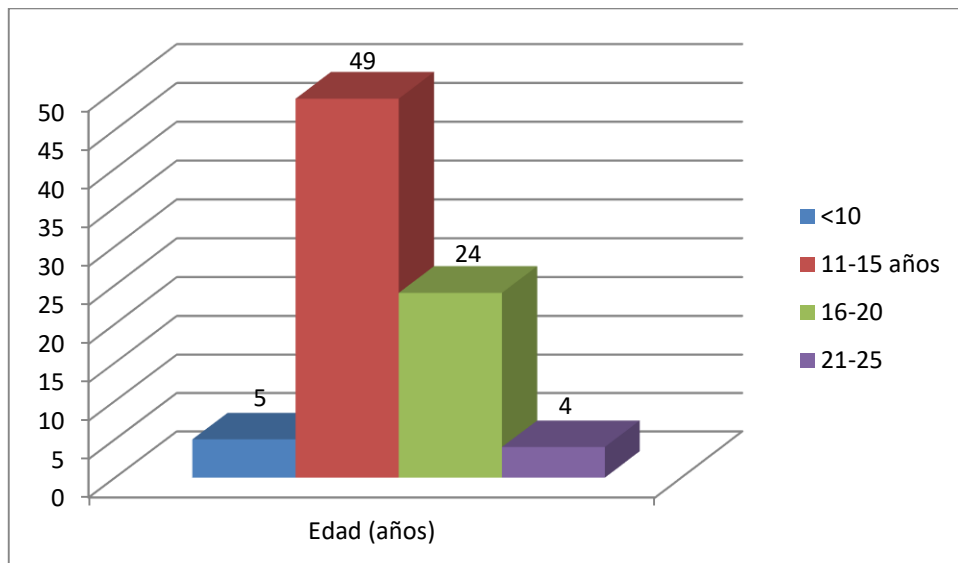


Figura 16. Duración de DMT2 en los pacientes con IC y DMT2

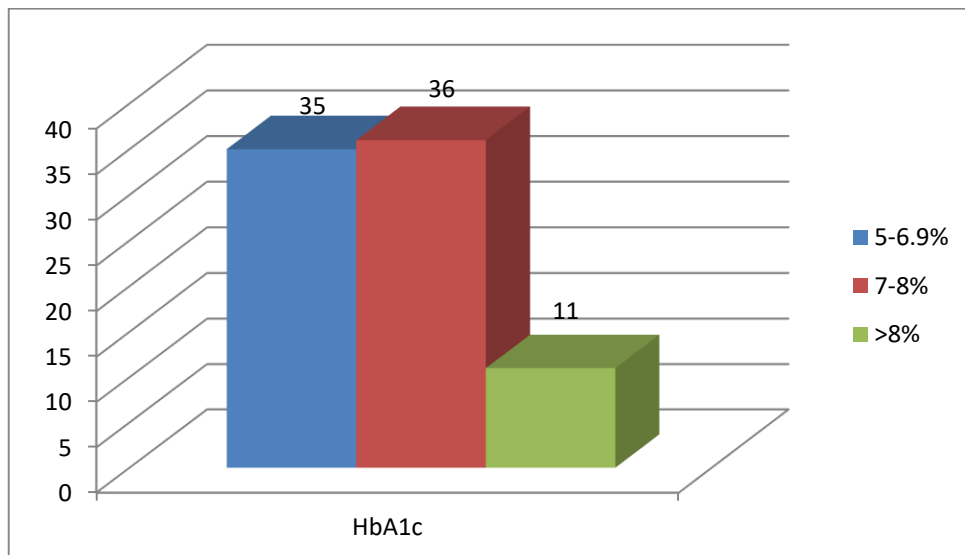


Figura 17. Control Glucémico de los pacientes con IC y DMT2. HbA1c, Hemoglobina glicosilada.

5.1.5. Características de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca pero sin Diabetes Mellitus

En el segundo grupo se incluyeron los pacientes con IC pero sin la presencia de DMT2. Este grupo incluyó 56 pacientes, de los cuales, 28 (50%) varones y 28 (50%) mujeres.

La media de edad de los pacientes de este grupo era de 74 ± 6.1 años. La media de edad de los varones era de 72.9 ± 6.2 años, mientras que, la media de edad de las mujeres era de 75.2 ± 5.8 años.

Por lo que se refiere a los episodios de ICA, la media de los episodios en los pacientes con IC pero sin DMT2 era de 2.0 ± 1.0 episodios. Los varones tenían una media de 2.1 ± 1.0 episodios, mientras que las mujeres tenían una media de 2.0 ± 1.1 episodios.

El grosor de tabique interventricular medio en los pacientes de este grupo era de 11.3 ± 0.7 mm. En los varones, la media de GTIV era de 11.3 ± 0.8 mm, las mujeres tenían un GTIV medio de 11.3 ± 0.7 mm.

La presión sistólica de la arteria pulmonar media en los pacientes de este grupo era de 29.7 ± 7.4 mmHg. La PsAP media en los varones era de 30.5 ± 7.4 mmHg mientras que en las mujeres, la PsAP media era de 28.9 ± 7.5 mmHg.

La FEVI media de los pacientes en este grupo era de $42.4 \pm 6.1\%$. La FEVI media de los varones de este grupo era de $42.1 \pm 6.2\%$, mientras que, la FEVI media de las mujeres era de $42.7 \pm 6.0\%$.

Por lo que se refiere al diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, el DTDVI medio de los pacientes de este grupo era de 63.6 ± 3.2 mm. El DTDVI medio en los varones del grupo era de 65.4 ± 2.4 mm, mientras que, en las mujeres, esta media era de 61.8 ± 2.8 mm.

En cuanto al diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo medio de los pacientes de este grupo era de 50.9 ± 3.3 mm. En los pacientes varones, el DTSVI medio era de 51.7 ± 3.4 mm, mientras que, en las mujeres, el DTSVI medio era de 50.0 ± 3.0 mm.

Respecto al diámetro auricular izquierdo (DAI) medio en los pacientes de este grupo era de 42.6 ± 2.3 mm. El DAI medio de los varones de este grupo era de 43.1 ± 2.3 mm, mientras que, el de las mujeres era de 42.1 ± 2.2 mm.

La media de la relación e/e' en los pacientes de este grupo era de 13.4 ± 3.1 . La e/e' media en los pacientes varones de este grupo era de 13.8 ± 2.7 , mientras que, en las mujeres, la media e/e' era de 12.9 ± 3.4 .

Con relación al valor medio de NT-proBNP en los pacientes de este grupo era de 629.7 ± 280 pg/ml. En los varones, el NT-proBNP medio era de 582.3 ± 186.4 pg/ml, mientras que, en las mujeres del grupo, la media era de 677 ± 346.7 pg/ml.

Las características de los pacientes no diabéticos con IC se presentan en tabla 18.

Tabla 20. Características de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca pero sin Diabetes Mellitus.

Variables	Sexo	
	H	M
Edad (años)	72.9 ± 6.2	75.2 ± 5.8
ICA (episodios)	2.1 ± 1.0	2.0 ± 1.1
GTIV (mm)	11.3 ± 0.8	11.3 ± 0.7
PsAP (mmHg)	30.5 ± 7.4	28.9 ± 7.5
FEVI (%)	42.1 ± 6.2	42.7 ± 6.0
DTDVI (mm)	65.4 ± 2.4	61.8 ± 2.8
DTSVI (mm)	51.7 ± 3.4	50.0 ± 3.0
DAI (mm)	43.1 ± 2.3	42.1 ± 2.2
e/e'	13.8 ± 2.7	12.9 ± 3.4
NT-proBNP (pg/ml)	582.3 ± 186.4	677 ± 346.7

ICA, insuficiencia cardíaca aguda; GTIV, grosos del tabique interventricular; PsAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; DAI, diámetro de la aurícula izquierda.

5.1.6. Los resultados clínicos y ecocardiográficos en los pacientes con IC y DMT2, comparados con los datos de los pacientes con IC pero sin DMT2.

Los resultados clínicos y ecocardiográficos en los pacientes diabéticos y no diabéticos con IC se presentan en la tabla. Utilizando pruebas independientes se realizó la comparación entre los dos grupos, por lo que se refiere a los parámetros clínicos y ecocardiograficos.

Con relación a los episodios de Insuficiencia Cardíaca Aguda, la media del número de episodios de ICA en pacientes con DMT2 era de 2.2 ± 1.28 , mientras que, la media de ICA en los pacientes no diabéticos con IC era de 2.04 ± 1.04 . No se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos al respecto.

Respecto al grosor del tabique interventricular, en el grupo de pacientes con IC y DMT2, la media de GTIV era de $10.71 \pm 1.18\text{mm}$, mientras que en el grupo de pacientes con IC pero sin DMT2, la media era de $11.28 \pm 0.73\text{mm}$. Mediante pruebas independientes, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. Es decir, el grosor de tabique interventricular era significativamente más elevado en los pacientes sin DMT2 e IC, en comparación con los pacientes diabéticos con IC (**p = 0.002**).

En cuanto a la presión sistólica de la arteria pulmonar, en el grupo de pacientes con IC y DMT2 la presión media era de $30.91 \pm 9.75\text{ mmHg}$, mientras que en los pacientes con IC sin DMT2, la PsAP media era de $29.70 \pm 7.39\text{ mmHg}$. No se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos al respecto.

Por lo que se refiere a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el grupo de pacientes con IC y DMT2 tuvieron una FEVI media de $40 \pm 6.0\%$, mientras que, los pacientes no diabéticos con IC tuvieron una FEVI media de $42 \pm 6.0\%$. Entre los dos grupos no se encontró una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico.

En el grupo de pacientes con IC y DMT2, el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo medio era de $61.41 \pm 4.07\text{mm}$, mientras que en el grupo de no diabéticos, el DTDVI medio era de $63.31 \pm 3.15\text{mm}$. Entre los dos grupos existe una diferencia estadísticamente significativa (**p = 0.001**). De hecho, parece que el DTDVI

era significativamente más grande en los pacientes no diabéticos con IC, en comparación con los pacientes diabéticos con IC.

Con relación al diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, en el grupo de pacientes con IC y DMT2, el DTSVI medio era de 50.44 ± 4.51 mm, mientras que, en los pacientes con IC pero sin DMT2, el DTSVI medio era de 50.86 ± 3.28 . La diferencia entre los dos grupos al respecto, no era significativa.

Por lo que se refiere al diámetro de la aurícula izquierda, en el grupo con pacientes con IC y DMT2, el DAI medio era de 44.37 ± 3.12 mm, mientras que, en el grupo de pacientes con IC pero sin DMT2, el DAI medio era de 42.63 ± 2.30 , suponiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (**p = 0.001**). Es decir, los pacientes con IC y DMT2 tienen un DAI significativamente más elevado que los pacientes con IC sin DMT2.

La relación **e/e'** media en los pacientes con IC y DMT2 era de 14.54 ± 2.91 , mientras que, en los pacientes con IC pero sin DMT2, la relación **e/e'** era de 13.36 ± 3.05 , suponiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (**p = 0.023**). Los pacientes con IC y DMT2 tienen una relación **e/e'** significativamente más elevada que los pacientes no diabéticos con IC.

Por lo que se refiere al valor de NT-proBNP, en los pacientes con IC y DMT2, el NT-ProBNP medio era de 824.90 ± 575.06 pg/ml, mientras que, en los pacientes con IC pero sin DMT2, el NT-ProBNP medio era de 629.66 ± 279.90 pg/ml. Entre los dos grupos se encontró una diferencia estadísticamente significativa (**p = 0.02**). Es decir, en el grupo de pacientes con IC y DMT2, el NT-ProBNP es significativamente más alto que en el otro grupo.

La comparación de los resultados clínicos y ecocardiográficos en los pacientes con IC y DMT2 con los pacientes con IC sin DMT2 se presentan en tabla 19.

Tabla 21. Comparación de resultados clínicos y ecocardiográficos en los pacientes diabéticos y no diabéticos con IC.

Variables	Diabeticos (n=82)	No-diabeticos (n=56)	Valor P
ICA	2.20 ±1.28	2.04 ±1.04	0.441
GTIV	10.71 ±1.18	11.28 ±0.73	0.002
PsAP	30.91 ±9.75	29.70 ±7.39	0.430
FEVI	40 ± 6.0	42 ± 6.0	0.082
DTDVI	61.41 ±4.07	63.61 ±3.15	0.001
DTSVI	50.44 ±4.51	50.86 ±3.28	0.554
DAI	44.37 ±3.12	42.63 ±2.30	0.001
Relación E/E'	14.54 ±2.91	13.36 ±3.05	0.023
NT-Pro BNP	824.90 ±575.06	629.66 ±279.90	0.020

ICA, Insuficiencia Cardíaca Aguda; GTIV, grosor del tabique interventricular; PsAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; DAI, diámetro de la aurícula izquierda; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

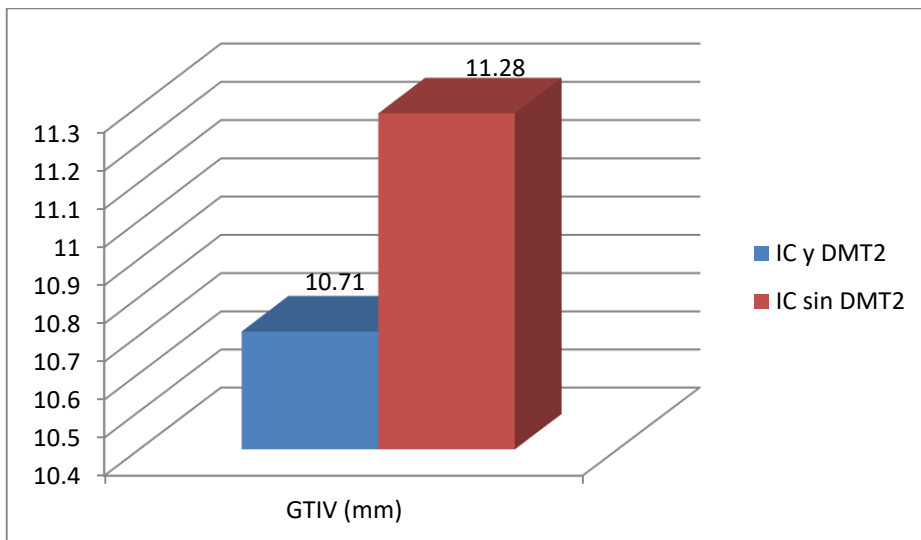


Figura 18. Grosor del tabique interventricular en los dos grupos. GTIV, grosor de tabique interventricular.

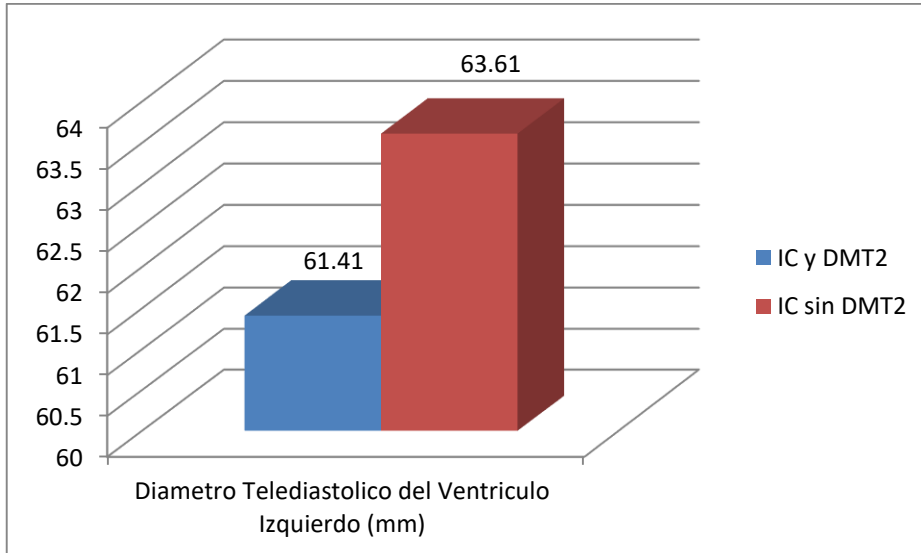


Figura 19. Dímetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo en los dos grupos.

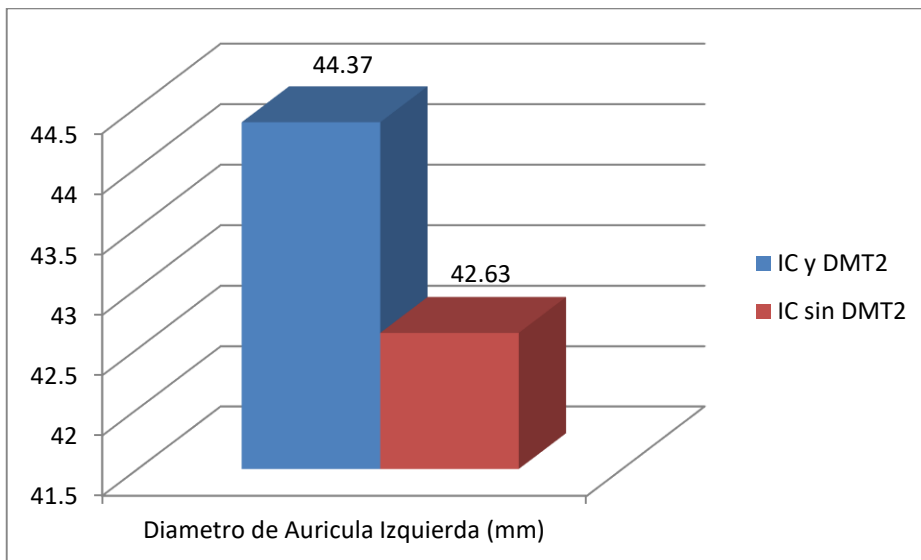


Figura 20. Diámetro de la Aurícula Izquierda en los dos grupos.

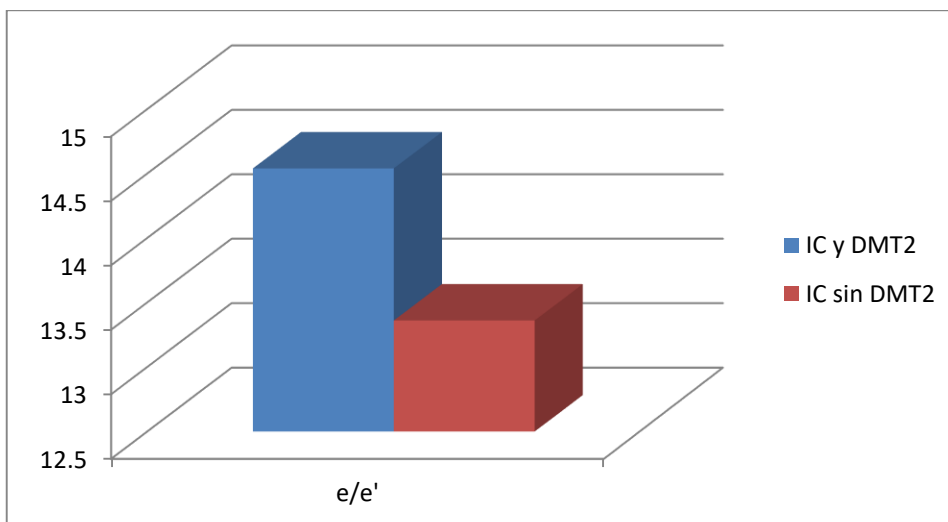


Figura 21. La relación E/e' en los dos grupos.

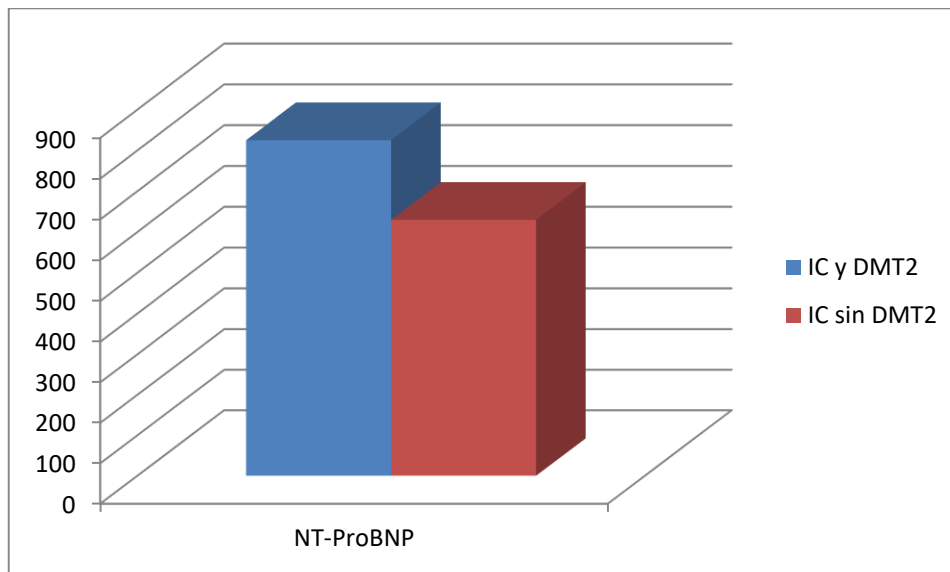


Figura 22. NT-proBNP en los dos grupos.

5.1.7. Comparación clínica y ecocardiográfica de los pacientes con DMT2 controlada y mal controlada.

Para averiguar las diferencias entre los pacientes con DMT2 controlada y DMT2 mal controlada, se realizó una división entre los pacientes con IC y DMT2. Los pacientes se dividieron en 2 categorías: en el primer grupo se incluyeron pacientes con un buen control glucémico, los que tenían una $HbA1c \leq 7\%$ y en el segundo grupo se incluyeron pacientes con un mal control glucémico ($HbA1c > 7\%$).

Con relación a los episodios de ICA, en el grupo con DMT2 controlada, el número medio de episodios de ICA era de 1.70 ± 1.07 , mientras que, en el grupo de pacientes con DMT2 mal controlada, el número medio de episodios de ICA era de 2.60 ± 1.30 . Esto supone una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p = 0.001$). Los pacientes con DMT2 mal controlada tienen más episodios de ICA en comparación con los pacientes con DMT2 controlada.

Por lo que se refiere al GTIV, el grupo de pacientes con $HbA1c \leq 7$ tenía un valor medio del grosor de tabique interventricular de 10.35 ± 1.31 mm, mientras que, el grupo con pacientes con DMT2 mal controlada, el GTIV medio era de 11.01 ± 0.97 mm. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos

al respecto (**p = 0.011**). Es decir, los pacientes con DMT2 mal controlada tienen un GTIV mayor que los pacientes del primer grupo.

En cuanto a la presión sistólica de la arteria pulmonar, el grupo de pacientes con DMT2 controlada tenía una PsAP media de 28.68 ± 9.24 mmHg, mientras que, el grupo de pacientes con DMT2 mal controlada tenía una PsAP media de 32.76 ± 9.86 mmHg. No se ha observado una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos al respecto.

La FEVI media en el grupo de pacientes con DMT2 controlada era de $43 \pm 4.1\%$, mientras que, en el grupo de pacientes con DMT2 mal controlada, la media era de $38 \pm 6.0\%$. Esto supone una diferencia estadísticamente muy significativa entre los grupos (**p < 0.0001**). Es decir, los pacientes con una diabetes mal controlada tienen una FEVI menor que los pacientes con un buen control de DMT2.

La media del diámetro tele diastólico del ventrículo izquierdo en los pacientes con un buen control de diabetes era de 60.05 ± 3.13 mm, mientras que, en los pacientes con diabetes mal controlada, esta media era de 62.53 ± 4.44 mm. Entre los dos grupos se ha observado una diferencia significativa al respecto (**p = 0.005**). De hecho, los pacientes con DMT2 mal controlada tienen un DTDVI mayor que los pacientes con DMT2 controlada.

En los pacientes con un buen control de DMT2, el DTSVI medio era de 49.41 ± 3.39 mm, mientras que, en los pacientes con diabetes mal controlada, el DTSVI 51.29 ± 5.14 mm. No se ha observado diferencia significativa entre los grupos al respecto.

Con relación al diámetro de la aurícula izquierda, el grupo de pacientes con DMT2 controlada tenía un DAI medio de 43.54 ± 2.63 mm, mientras que, el grupo de pacientes con DMT2 mal controlada tenía un DAI medio de 45.04 ± 3.36 mm. Se ha observado una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos al respecto (**p = 0.029**). Los pacientes con DMT2 mal controlada tenían un mayor diámetro de la aurícula izquierda que los pacientes con DMT2 bien controlada.

La relación e/e' media en los pacientes con DMT2 bien controlada era de 13.99 ± 2.63 , mientras que en los pacientes con DMT2 mal controlada la media de e/e' era de 15.00 ± 3.08 . No se ha observado diferencia estadísticamente significativa entre dos grupos al respecto.

Por lo que se refiere a NT-ProBNP, el valor medio en el grupo de pacientes con DMT2 bien controlada era de 578.41 ± 291.37 pg/ml, mientras que, en el grupo de pacientes con DMT2 mal controlada, el NT-ProBNP medio era de 1027.58 ± 667.99 pg/ml. Se ha observado una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p < 0.0001$). Los pacientes con un mal control de diabetes tenían un NT-ProBNP medio más elevado que el otro grupo.

La Comparación clínica y ecocardiográfica de los pacientes con DMT2 controlada y mal controlada se presenta en tabla 22.

Tabla 22. La Comparación clínica y ecocardiográfica de los pacientes con DMT2 controlada y mal controlada.

Variables	Buen Control Glucémico (HbA1c ≤ 7)	Mal Control Glucémico (HbA1c > 7)	Valor P
ICA	1.70 ± 1.07	2.60 ± 1.30	0.001
GTIV	10.35 ± 1.31	11.01 ± 0.97	0.011
PsAP	28.68 ± 9.24	32.76 ± 9.86	0.059
FEVI	0.43 ± 0.041	0.38 ± 0.06	0.000
DTDVI	60.05 ± 3.13	62.53 ± 4.44	0.005
DTSVI	49.41 ± 3.39	51.29 ± 5.14	0.060
DAI	43.54 ± 2.63	45.04 ± 3.36	0.029
Relación E/E	13.99 ± 2.63	15.00 ± 3.08	0.121
NT-Pro BNP	578.41 ± 291.37	1027.58 ± 667.99	0.000

ICA, Insuficiencia Cardíaca Aguda; GTIV, grosor del tabique interventricular; PsAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI, diámetro tele diastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro tele sistólico del ventrículo izquierdo; DAI, diámetro de la aurícula izquierda; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

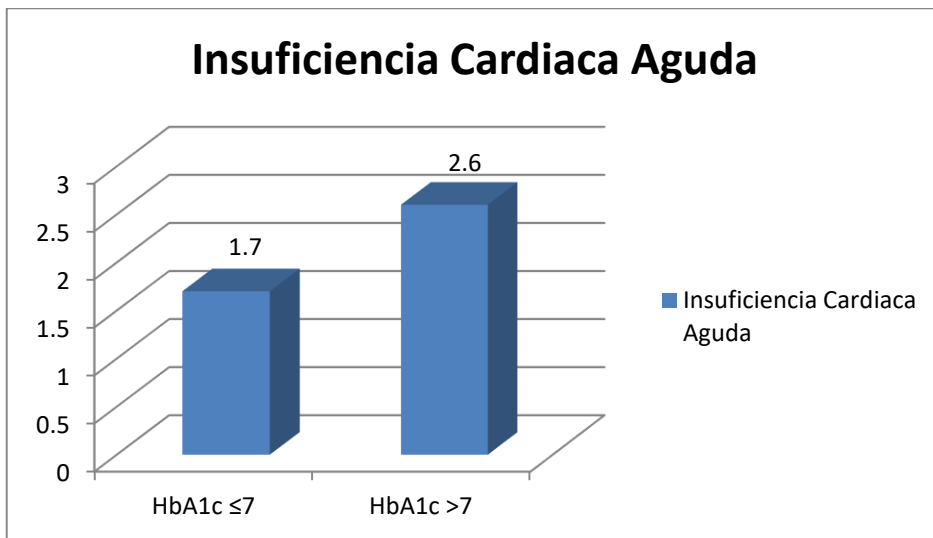


Figura 23. Comparación de los grupos según el número de episodios de Insuficiencia Cardiaca Aguda. HbA1c, hemoglobina glicosilada.

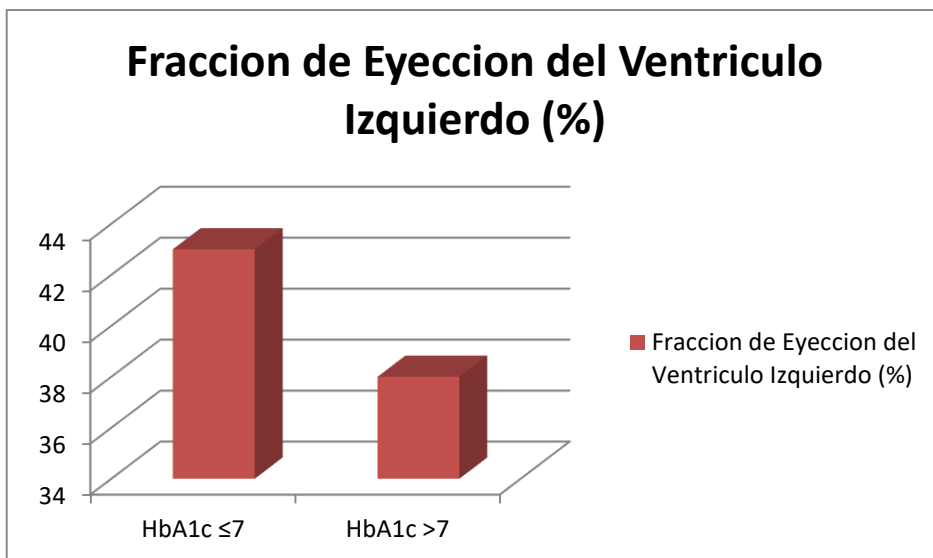


Figura 24. Comparación de los grupos según la fracción de eyección del ventrículo izquierda. HbA1c, hemoglobina glicosilada.

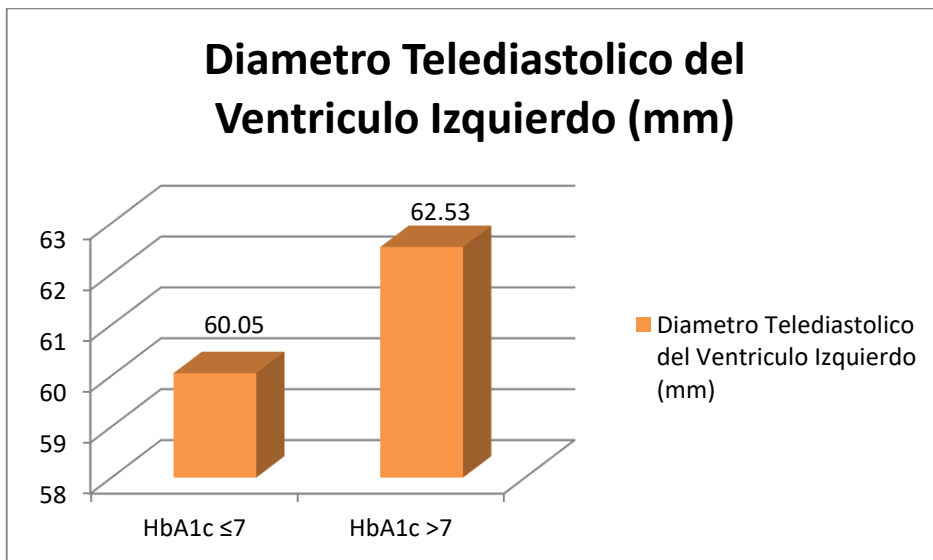


Figura 25. Comparación de los grupos según el diámetro telediastólico del ventriculo izquierdo. HbA1c, hemoglobina glicosilada.

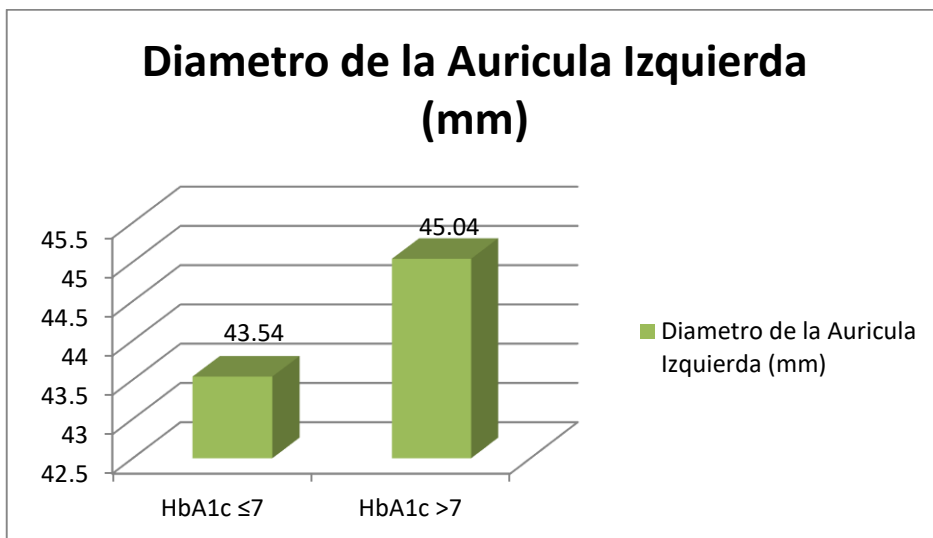


Figura 26. Comparación de los grupos por lo que se refiere al diámetro de la aurícula izquierda. HbA1c, hemoglobina glicosilada.

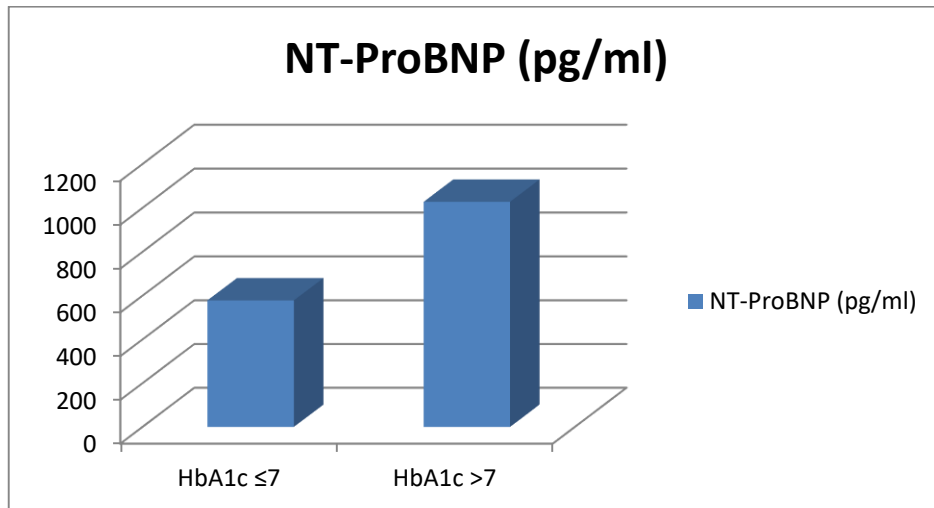


Figura 27. Comparación de los grupos según el nivel de NT-ProBNP. HbA1c, hemoglobina glicosilada.

5.1.8. Los datos clínicos y ecocardiográficos de los pacientes diabéticos mediante la regresión logística multivariada.

El modelo analítico reveló que el tabique interventricular de los pacientes con IC y DMT2 era 47.6% más grueso que los pacientes con IC sin DMT2.

La probabilidad de tener una FEVI reducida era 2.12 veces más elevada en los pacientes con DMT2 (**p= 0.001**).

El diámetro de la aurícula izquierda fue significativamente más elevado en los pacientes diabéticos frente a los pacientes no diabéticos. La probabilidad de tener un DAI aumentado era 1.47 veces más elevada en los pacientes con DMT2 (**p= 0.002**).

El análisis de regresión logística multivariada binaria de los pacientes diabéticos, se presenta en tabla 23.

Tabla 23. Análisis de regresión logística multivariada binaria de los pacientes diabéticos.

Grupo de diabéticos	OR ajustado (95% CI)	Valor P
Numero de Eventos de ICA	0.791 (0.509, 1.229)	0.297
GTIV	0.476 (0.280, 0.810)	0.006
PsAP	0.999 (0.942, 1.059)	0.974
FEVI	2.124 (1.67, 3.766)	0.001
DTDVI	0.730 (0.615, 0.867)	0.000
DTSVI	0.956 (0.812, 1.125)	0.588
DAI	1.466 (1.157, 1.857)	0.002
Relación e/e'	1.138 (0.970, 1.335)	0.114
NT-ProBNP	1.001 (1.00, 1.003)	0.080

Grupo comparado: no diabéticos.

ICA, Insuficiencia Cardíaca Aguda; GTIV, grosor del tabique interventricular; PsAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI, diámetro tele diastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro tele sistólico del ventrículo izquierdo; DAI, diámetro de la aurícula izquierda.

5.1.9. Regresión logística multivariada binaria de los pacientes diabéticos mal controlados

Los pacientes con diabetes mal controlada tenían una probabilidad de tener una FEVI reducida 3 veces más elevada que los pacientes con diabetes controlada ($p= 0.014$).

La tabla 24 presenta el análisis de regresión logística multivariada de los pacientes con DMT2 mal controlada.

Tabla 24. Análisis de regresión logística multivariada binaria de los pacientes diabéticos mal controlados.

DMT2 mal controlada (HbA1C >7)	OR ajustado (95% CI)	Valor P
Numero de Eventos de ICA	1.544 (0.98, 2.48)	0.074
GTIV	1.222 (0.72, 2.05)	0.452
PsAP	1.002 (0.94, 1.06)	0.943
FEVI	3.58 (7.85, 16.40)	0.014
DTDVI	1.054 (0.87, 1.27)	0.593
DTSVI	0.962 (0.81, 1.132)	0.643
DAI	1.011 (0.80, 1.271)	0.923
E/E' Ratio	1.017 (0.84, 1.23)	0.859
NT-ProBNP	1.001 (0.99, 1.003)	0.324

Grupo comparado: buen control glucémico.

ICA, Insuficiencia Cardíaca Aguda; GTIV, grosor del tabique interventricular; PsAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DTDVI, diámetro tele diastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI, diámetro tele sistólico del ventrículo izquierdo; DAI, diámetro de la aurícula izquierda; E/E' ratio, relación E/E'; NT-ProBNP, N-terminal péptido natriurético tipo B

VI – DISCUSIÓN

VI -DISCUSIÓN

6.1. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES CON IC Y DMT2, Y LOS PACIENTES CON IC SIN DMT2

El objetivo principal de este estudio consistía en evaluar las diferencias clínicas y ecocardiográficas entre los pacientes con IC y DMT2 y los pacientes con IC pero sin DMT2. Para ello, se examinaron dos grupos de pacientes. Además, se compararon dos grupos con diabetes según el control glucémico utilizando un nivel sérico de HbA1c del 7% como punto de corte. En nuestro estudio encontramos varias diferencias entre los grupos en comparación, en cuanto a parámetros clínicos, morfológicos y funcionales.

Muchos estudios clínicos y meta análisis han destacado una correlación entre la diabetes y la disfunción sistólica y diastólica (281). La DMT2 se ha asociado con un mayor riesgo tanto de ICFeR como de ICFeP. Además, se ha encontrado que la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción diastólica son más prevalentes en pacientes con DMT2. (282)

6.1.1. Insuficiencia Cardíaca Aguda

La insuficiencia cardíaca aguda representa una fase muy crítica de la IC. Es una de las causas más frecuentes e importantes de la hospitalización de los pacientes con IC. Según un estudio de Sharma et al, la DMT2 era la enfermedad no cardíaca más frecuente en los pacientes hospitalizados por IC, con casi el 45% de los pacientes. Los pacientes con IC y DMT2 concomitante presentaron un peor pronóstico. (283)

En nuestro estudio se ha evaluaron los episodios de ICA en los pacientes con IC. No se observó una relación significativa entre los dos grupos por lo que se refiere al número de episodios de Insuficiencia Cardíaca Aguda. Sin embargo, la tendencia era que los pacientes con IC y DMT2 tengan más episodios de ICA que los pacientes con IC pero sin DMT2.

6.1.2. Grosor de tabique interventricular

El grosor de tabique interventricular habla de la hipertrofia concéntrica, la cual suele ser prevalente en pacientes con DMT2. Según varios autores, la hipertrofia del ventrículo izquierdo es una característica de los pacientes diabéticos antes de desarrollar IC sintomática. De hecho, antes del desarrollo de la IC sintomática casi el 50% de los pacientes con DMT2 tienen disfunción ventricular asintomática, incluso hipertrofia del ventrículo izquierdo. La presencia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo es un fuerte predictor de resultados adversos cardiovasculares en estos pacientes (284).

En nuestro estudio, se observó que el grosor del tabique interventricular en los pacientes diabéticos, era significativamente mayor en comparación con los pacientes sin diabetes ($p= 0.002$). Estos datos sugieren la presencia de una hipertrofia concéntrica en los pacientes con IC y DMT2, más pronunciada que en el grupo de los pacientes con IC sin DMT2.

La misma diferencia ha sido referida por el estudio de Eguchi et al, sobre la asociación entre la DMT2 y la hipertrofia del ventrículo izquierdo en una población multiétnica (285). Estos datos son concordantes con el estudio de Palmieri et al, sobre el efecto de la DMT2 en la geometría del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión arterial. También en este estudio, se ha demostrado que en los pacientes hipertensos con DMT2, el grosor del tabique interventricular es significativamente mayor que en los pacientes hipertensos pero sin DMT2 (238).

6.1.3. Presión sistólica de la Arteria Pulmonar

En numerosos estudios se ha destacado el papel de la DMT2 en el desarrollo de la hipertensión pulmonar (286), (287), (288). Según un estudio de Movahed et al., los pacientes con DMT2 tienen una prevalencia elevada de hipertensión pulmonar, independientemente de la enfermedad coronaria, tabaquismo, IC o HTA. (289)

En nuestro estudio, hay una diferencia muy estrecha e insignificante entre los pacientes con IC y DMT2 y los pacientes sin DMT2 y con IC.

6.1.4. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

Desde el estudio de Framingham, es bien conocida la relación que existe entre la IC y la DMT2. Los pacientes con DMT2 tienen un riesgo muy elevado de padecer IC. Esto implica una disfunción sistólica empeorada en estos pacientes. (174)

En nuestro estudio, los pacientes con IC y DMT2 tienen una FEVI levemente menor de los pacientes con IC sin DM. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Según el estudio de Palmieri et al, la FEVI de los pacientes con DMT2 resulto levemente menor que en los pacientes sin DMT2; sin diferencias estadísticamente significativas. (238)

Probablemente, con una muestra más amplia, la diferencia entre los dos grupos de pacientes podría ser más significativa.

Ehl y sus colaboradores han reportado en su estudio sobre el efecto de la DMT2 en la función sistólica del ventrículo izquierdo, que la DMT2 es un factor independiente para una FEVI disminuida. En dicho estudio, se midió la FEVI mediante una tomografía computarizada emisión de fotón único (SPECT), y resulto que los pacientes con DMT2 tenían una FEVI más disminuida que los no diabéticos (290).

6.1.5. Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo

El diámetro tele diastólico del ventrículo izquierdo es un parámetro ecocardiográfico importante que refleja el tamaño del corazón y su función. Este parámetro está asociado con la insuficiencia progresiva del ventrículo izquierdo (291).

En nuestro estudio, se encontró un mayor diámetro tele diastólico del ventrículo izquierdo en los pacientes con IC y DMT2, en comparación con los pacientes sin DMT2. Esta diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Estos resultados corresponden con el estudio de Galderisi et al, donde el DTDVI ha resultado ser mayor en los pacientes con DMT2 en comparación con los no diabéticos, aunque esta diferencia fue significativa solo en las mujeres diabéticas (292).

6.1.6. Diámetro Telesistólico del Ventrículo izquierdo

En cuanto al DTSVI, en nuestro estudio no resulta ninguna diferencia significativa entre los dos grupos de pacientes. La diferencia entre los pacientes con IC y DMT2, y los pacientes con IC pero sin DMT2 es mínima e insignificante. Es decir, los pacientes de los dos grupos tienen un DTSVI parejo. A pesar de una búsqueda rigurosa, no se han encontrados resultados significantes de otros estudios sobre el DTSVI.

6.1.7. Diámetro de la Aurícula izquierda

La disfunción diastólica es una característica importante de la miocardiopatía diabética. Varios estudios han demostrado que existe una relación significativa entre la disfunción diastólica y el remodelado de la aurícula izquierda (293).

En el estudio de Mondillo et al., se realizó una exploración del strain de la aurícula izquierda utilizando la técnica de speckle tracking (rastreo de marcas) en pacientes con HTA y DMT2 concomitantes. Este estudio detectó alteraciones mecánicas de la aurícula izquierda a pesar de sus dimensiones normales. La coexistencia de ambas enfermedades produce un empeoramiento de la performance de la aurícula izquierda, dando lugar a su disfunción y remodelado (294).

Según el estudio de Zoppini et al., sobre el remodelado auricular izquierdo y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, la duración de DMT2 está fuertemente asociada con el desarrollo de la dilatación auricular izquierda en varones diabéticos con función sistólica preservada (295). Estos datos sugieren la existencia de una miocardiopatía auricular diabética que podría alterar de manera independiente el tamaño y la función de la aurícula izquierda.

En nuestro estudio, el diámetro de la aurícula izquierda resulta significativamente mayor en los pacientes con IC y DMT2, en comparación con el otro grupo de pacientes ($p < 0.001$). Nuestros resultados sugieren que en los pacientes con IC y DMT2 existe un remodelado auricular más avanzado que en el otro grupo de pacientes, produciendo una dilatación auricular más pronunciada, independientemente de la presencia de la insuficiencia cardiaca.

Estos datos corresponden con el estudio de Kadappu et al., sobre los cambios del volumen de la aurícula izquierda en los pacientes con DMT2, según los cuales, la diabetes provoca un agrandamiento de la aurícula izquierda, independientemente de la hipertensión arterial o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (296).

6.1.8. Relación E/e'

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es una característica muy importante de la miocardiopatía diabética. La relación E/e' es esencial a la hora de examinar la disfunción diastólica de los pacientes con IC. Su relevancia se ha destacado en varios estudios. Estudios como el de von Bibra et al., destacan que la disfunción diastólica (y especialmente la relación E/e'), es de una mera importancia en la evaluación cardiovascular de los pacientes diabéticos. Su evaluación refleja las alteraciones estructurales y metabólicas del miocardio de los pacientes con DMT2, ayudando y permitiendo intervenciones terapéuticas focalizadas para modular el metabolismo cardiaco y prevenir la IC en los pacientes con DMT2 o síndrome metabólico (297).

Según los resultados de nuestro estudio, la relación e/e' está muy elevada en el grupo de pacientes con IC y DMT2, en comparación con el otro grupo. Esta diferencia es estadísticamente significativa. Esto sugiere que los pacientes con DMT2 tienen una disfunción diastólica más pronunciada que los pacientes sin DMT2, independientemente de la insuficiencia cardiaca ($p = 0.023$).

Según el estudio de Gulmez et al., donde se comparaban los parámetros ecocardiograficos de los pacientes con DMT2 con controles, la relación e/e' resultaba significativamente más elevada en los pacientes diabéticos, en comparación con los controles ($p < 0.001$) (298).

El estudio de Fontes-Carvalho et al., sobre la disfunción diastólica en los pacientes con DMT2 y/o síndrome metabólico, ha indicado que comenzando con individuos sin síndrome metabólico, continuando con pacientes con síndrome metabólico, y en fin con pacientes con DMT2, el valor de la relación e/e' aumenta progresivamente ($p < 0.0001$), y eventualmente la disfunción diastólica empeora de manera exponencial. Estos resultados son independientes de la hipertensión arterial o edad. Los autores sugieren que las alteraciones subclínicas en el

miocardio están presente antes del desarrollo de la DMT2, asociándose con la resistencia a la insulina (299).

Estos resultados corresponden con una meta análisis de Zoppini et al., sobre la relación e/e' en los pacientes con DMT2 en comparación con controles. De hecho, en el estudio de Zoppini se demostraba que la relación E/e' estaba constantemente elevada en los pacientes con DMT2, sin la presencia de la hipertensión arterial o comorbilidad cardiaca. Según los autores, esto podría ser una alteración diastólica incipiente de la miocardiopatía diabética (300).

6.1.9. NT proBNP

Según varios estudios, cuanto más alto el nivel sérico de NT-proBNP, más severa la IC, y por ende, peor el pronóstico de los pacientes.

Según nuestros resultados, el nivel sérico de NT-proBNP en pacientes con IC y DMT2 es mayor que en los pacientes con IC sin DMT2. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.02$). Siendo el NT-proBNP un marcador importante y fiable en el diagnóstico y gravedad de la insuficiencia cardiaca, nuestros resultados sugieren que la disfunción miocárdica de los pacientes con IC y DMT2 es más acentuada que la de los pacientes con IC sin DMT2. Estos indicios hablan especialmente de la disfunción del ventrículo izquierdo de los pacientes diabéticos con IC.

Nuestros datos corresponden con varios estudios internacionales sobre la insuficiencia cardiaca. Según un estudio de Epshteyn et al., los niveles de los péptidos natriuréticos pueden ser de gran utilidad en el caso de detectar de manera fiable la disfunción ventricular izquierda en pacientes diabéticos. Los niveles de BNP están elevados en los pacientes con DMT2 y disfunción ventricular izquierda (301).

La importancia de NT-proBNP se ha destacado en el estudio de Malachias et al., donde, según un modelo multivariado, el nivel de NT-proBNP resulta un predictor relevante de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos (302).

En la misma dirección van los resultados del estudio de Magnusson et al., sobre los niveles de los péptidos natriuréticos en los pacientes con DMT2 pero con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo. Este estudio sugiere que la

secreción de NT-proBNP esta elevada en los diabéticos con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo, convirtiéndose en un instrumento válido para la selección de los pacientes que requieren examen ecocardiográfico o no (303).

6.2. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES CON IC Y DMT2 CONTROLADA Y MAL CONTROLADA

En el nuestro estudio se realizó la comparación entre dos grupos de pacientes con IC y DMT2, según el nivel de HbA1c, tomando como punto de corte, la HbA1c de 7%.

6.2.1. Insuficiencia Cardíaca Aguda

La coexistencia de la IC y la DMT2 tiene un gran impacto en la morbilidad y en el pronóstico de los pacientes con IC. Según el estudio de Martín-Sánchez et al, casi el 43% los pacientes que se presentaron en el servicio de Urgencias con ICA eran diabéticos (304).

En nuestro estudio, los pacientes con DMT2 mal controlada tienen más episodios de ICA que los pacientes con un buen control de DMT2. La diferencia entre los dos grupos de diabéticos es estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Nuestros datos sugieren que los episodios de ICA en los pacientes con un mal control de diabetes son una consecuencia de las alteraciones estructurales y funcionales del corazón, además de otros posibles factores de riesgo cardiovascular como la HTA o la obesidad, que en pacientes con DMT2 mal controlada suelen ser más pronunciados. Eventualmente, el buen control de la diabetes podría aportar beneficios en cuanto a la morbi-mortalidad de los pacientes con IC.

Nuestros resultados se pueden correlacionar con los datos del Registro Coreano de Insuficiencia Cardíaca Aguda, donde aproximadamente el 43% de los pacientes con ICA eran diabéticos. Además, la coexistencia de ambas enfermedades produce un peor pronóstico y aumenta la mortalidad de manera significativa (305).

6.2.2. Grosor de Tabique Interventricular

Recientemente, un estudio de Inciardi et al., ha publicado resultados sobre la estructura y la función cardíaca y la diabetes, focalizándose en el riesgo relativo de

muerte o insuficiencia cardiaca en adultos mayores. Según este estudio, el GTIV era mayor en los pacientes con DMT2 que en los pacientes sin diabetes o con prediabetes. Esta diferencia era significativa (306).

En nuestro estudio, el grosor de tabique interventricular de los pacientes con un mal control de DMT2 era significativamente mayor que el de los pacientes con diabetes bien controlada ($p < 0.01$). Estos resultados implican que la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo aumenta, cuanto peor sea el control de la diabetes. Una mejora en el control de la diabetes podría impedir el desarrollo de la hipertrofia cardiaca, evitando varias consecuencias hemodinámicas y estructurales relacionadas con la miocardiopatía diabética.

6.2.3. Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar

Según estudios, publicados recientemente en distintas revistas cardiológicas e neumológicas, la HbA1c parece ser un marcador independiente para el pronóstico de la hipertensión pulmonar. En el estudio de Belly et al., se ha destacado que la presión sistólica de la arteria pulmonar se relacionaba de manera importante con el nivel de la HbA1c (307).

En el nuestro estudio, no ha resultado ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de diabéticos en cuanto a la PsAP.

6.2.4. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

Como ya se ha mencionado antes, la relación entre la DMT2 y la FEVI es muy bien conocida, ya que la ICFer es muy prevalente entre los pacientes diabéticos. Se han realizado numerosos estudios sobre la relación entre el control de DMT2 y la FEVI. Los resultados han variado.

Según un estudio de Mai et al., donde se evaluó la relación entre la HbA1c y la función sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con enfermedad coronaria conocida, la HbA1c predecía la bajada de la fracción de eyección en los pacientes estudiados (308).

Nuestros datos confirman la relación entre el mal control de DMT2 y el empeoramiento de la función sistólica de los pacientes diabéticos con IC. De hecho, los pacientes con HbA1c $> 7\%$ tenían una FEVI significativamente menor que los

pacientes con $HbA1c \leq 7\%$ ($p < 0.0001$). Esto sugiere que la diabetes ejerce un efecto perjudicial hacia la función sistólica del ventrículo izquierdo.

6.2.5. Diámetro Tele diastólico del Ventrículo Izquierdo

El DTDVI está asociado con la insuficiencia del ventrículo izquierdo (291). Según nuestros resultados, en los pacientes con diabetes mal controlada, el DTDVI es mayor que en el grupo de pacientes con diabetes controlada. Esta diferencia es significativa desde el punto de vista estadístico ($p = 0.005$). Esta diferencia sugiere que la insuficiencia del ventrículo izquierdo en los pacientes diabéticos está más acentuada, cuanto peor sea el control de la diabetes.

En un estudio sobre el efecto del mal control de la glucemia en la función del ventrículo izquierdo y en la elasticidad de la aorta ascendente, publicado por Song et al., no se ha destacado ninguna diferencia estadísticamente importante entre los pacientes con un control adecuado de la glucemia ($HbA1c < 6.5\%$) y los pacientes con un mal control glucémico ($HbA1c \geq 6.5\%$) (309).

Probablemente la diferencia entre este estudio y el nuestro sería el punto de corte que difiere en los dos estudios.

6.2.6. Diámetro Tele Sistólico del Ventrículo izquierdo

En el ya mencionado estudio de Song et al., no se ha destacado una diferencia importante estadística tampoco por lo que se refiere al diámetro tele sistólica del ventrículo izquierdo entre los grupos incluidos en el estudio (309).

Nuestro estudio va en el mismo sentido: entre los dos grupos de pacientes con DMT2, no existe una diferencia por lo que se refiere al DTSVI. Sin embargo, hay una tendencia del DTSVI de ser mayor en los pacientes con un mal control de glucemia.

6.2.7. Diámetro de la Aurícula izquierda

En el estudio de Wei et al., se evaluó la asociación de la $HbA1c$ con la baja velocidad de flujo de la orejuela izquierda en pacientes con fibrilación auricular. En dicho estudio, los pacientes con baja velocidad de flujo de la orejuela izquierda tenían un DAI mayor, y esto se asociaba con una $HbA1c$ mayor. Estas alteraciones

sugieren que un mal control de la diabetes supone un deterioro de la habilidad contráctil de la aurícula izquierda (310).

En nuestro estudio, el grupo de pacientes con un control glucémico inadecuado tenía un DAI significativamente mayor que el grupo de pacientes con un control adecuado de glucemia. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p= 0.029$), sugiriendo que los pacientes con DMT2 mal controlada tienen una mayor disfunción de la aurícula izquierda, y un remodelado de la aurícula izquierda más acentuada que el otro grupo de pacientes.

6.2.8. Relación E/e'

Siendo una característica muy importante de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, la relación e/e' se ha estudiado en muchos estudios clínicos.

Según Patil et al, los pacientes con DMT2 asintomática tenían una alta incidencia de disfunción diastólica y su disfunción estaba correlacionada con la duración de la diabetes, la obesidad y los niveles de HbA1c (311).

Después, otros estudios han seguido en el mismo sentido. Según Suresh et al, los pacientes con una diabetes mal controlada (HbA1c >8.1%) tenían una mayor prevalencia de disfunción diastólica en comparación con los pacientes con niveles de HbA1c menor que 8.1% (312).

El estudio de Ayman et al., confirmaba los mismos resultados sobre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, subrayando la importancia del control de la glucemia en relación con la disfunción diastólica y en específico con la relación e/e' (313).

En el estudio de Cioffi et al., se ha reportado que el nivel de HbA1c era predictor importante de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (314).

En el nuestro estudio, no se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de DMT2 mal controlada con el grupo de pacientes con DMT2 bien controlada, por lo que se refiere a la relación e/e'. Sin embargo, el grupo de DMT2 mal controlada tiende a tener una relación e/e' más elevada en comparación con el otro grupo. Probablemente, con una muestra de mayor tamaño la diferencia entre los dos grupos podría ser más amplia.

6.2.9. NT pro-BNP

Es bien sabido el papel que los péptidos natriuréticos tienen en el diagnóstico y en la fisiopatología de la IC (35), (36). Varios estudios clínicos han establecido a estos péptidos como una gran ayuda a la hora de diagnóstico y pronóstico de la IC (22), (302), (303).

Según el estudio de Dal et al., el control glucémico inadecuado puede causar niveles elevados de BNP en pacientes con DMT2. Los autores sugieren que la diabetes podría aumentar los niveles de BNP independientemente de la IC (315).

El estudio de Mihuç et al., confirma la relación entre los niveles elevados de NT-proBNP y los niveles elevados de HbA1c en los pacientes con DMT2, miocardiopatía diabética o nefropatía diabética. Los niveles elevados de NT-proBNP se asocian con niveles elevados de HbA1c (316).

Nuestro estudio va en el mismo sentido, puesto que la diferencia entre los niveles de NT-proBNP en los pacientes con DM mal controlada y bien controlada ha resultado estadísticamente significativa. Concretamente, los pacientes con HbA1c >7% tienen un NT-proBNP significativamente mayor que los pacientes con HbA1c ≤7% ($p < 0.0001$).

Estos datos confirman el mal pronóstico que conlleva la elevada HbA1c en los pacientes diabéticos con IC también desde el punto de vista cardiovascular.

6.3. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADA EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

En el nuestro estudio resultó que los pacientes con IC y DMT2 tenían un tabique interventricular 47.6% más grueso que el grupo de pacientes con IC pero sin DMT2 ($p = 0.006$). Esto podría suponer que el riesgo de padecer hipertrofia del ventrículo izquierdo en los pacientes con DMT2 es más alto que en el otro grupo de pacientes con IC. Nuestros resultados se pueden correlacionar con estudios como el de Mohan et al., donde se destaca la alta prevalencia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo en los pacientes con diabetes. Dicho estudio subraya también la importancia que tiene esta complicación en cuanto a la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes, especialmente por insuficiencia cardiaca (284).

Nuestros datos concluyeron que los pacientes con IC y DMT2 tenían una probabilidad de tener una FEVI reducida, 2.12 veces más elevada que los pacientes solo con IC ($p= 0.001$). Desde el estudio de Framingham, varias evidencias han demostrado que la DMT2 es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la IC. De hecho, el riesgo de padecer IC en los pacientes diabéticos se estima 2 veces mayor en los varones y 4 veces en las mujeres, independientemente de los otros factores de riesgo cardiovascular (174). Estudios como el de Rosano et al., sugieren que este riesgo elevado es a causa del manejo anormal de glucosa y los ácidos grasos libres, y los trastornos metabólicos que la diabetes supone desde el punto de vista cardiovascular (317). Como destaca el estudio de Fadini et al., el riesgo metabólico podría aumentar también debido al efecto de numerosos medicamentos anti-diabéticos, puesto que se ha observado que su uso puede elevar el riesgo de baja o de muerte por insuficiencia cardíaca en pacientes con o sin IC previa (318).

Nuestro análisis ha contemplado un riesgo elevado de los pacientes con IC y DMT2, para tener un diámetro de la aurícula izquierda mayor que el de los pacientes con IC sin DMT2. El riesgo de tener un DAI mayor en los pacientes con IC y DMT2 es 1.47 veces mayor que el de los pacientes sin DMT2 ($p = 0.002$). Siendo presente en los pacientes con ICFEp, el remodelado de la aurícula izquierda supone una característica importante de esta alteración morfo-funcional del corazón. La dilatación auricular izquierda se asocia con la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción diastólica. Su temprana detección podría identificar los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado y promover estrategias adecuadas de prevención (319). La diabetes está fuertemente asociada con la dilatación y el remodelado de la aurícula izquierda, sea por su implicación en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, sea por su implicación en la fisiología mecánica de la aurícula izquierda (294), (295).

6.4. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADA BINARIA DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS MAL CONTROLADOS

Según un estudio de Leung et al., los pacientes con una diabetes mal controlada tienen una función sistólica y diastólica alterada, y la mejoría del control de la glucemia durante 12 meses llevo a una mejoría en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (320).

En el mismo sentido va un estudio de Yang et al., publicado recientemente. Según los autores, en los pacientes con DMT2, un nivel descontrolado de la HbA1c se asocia con un desarrollo comprometido de la IC con FEVI recuperada. De hecho, por cada 1% de aumento de la HbA1c, la posibilidad de recuperar la FEVI en los pacientes con ICFeR, disminuía de 17.4% (321).

Nuestro estudio ha confirmado que los pacientes con diabetes mal controlada tenían una probabilidad de tener una FEVI reducida, 3 veces más elevada que los pacientes con DMT2 controlada. El mal control de la DMT2 supone un riesgo muy elevado de desarrollar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Este resultado se ha demostrado estadísticamente significativo ($p= 0.014$). Se puede sugerir que una mejora en el control glucémico supondría un aumento de la función sistólica del ventrículo izquierdo, mejorando el estado clínico y ecocardiográfico de la IC.

VII – CONCLUSIONES

VII - CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio indica una estrecha relación causal, todavía discutible pero aceptada, entre la IC y la DMT2.
2. La DMT2, mediante mecanismos fisiopatológicos, en el centro de los cuales está la influencia dañina de los miocitos cardiacos por la hiperglucemia crónica, es una posible causa del desarrollo de la IC en los pacientes diabéticos.
3. Cuanto peor controlada la DMT2, mayor es su efecto en los parámetros estructurales y funcionales de la IC.
4. El buen control de la DMT2 debe de tener beneficios evidentes en la prevención de la IC, y posiblemente, en la mejora de la calidad de vida, incluso en la reducción de la mortalidad en los pacientes con IC existente.

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

8.1. LIMITACIONES

Una limitación importante de este estudio es el tamaño de la muestra. Una muestra más amplia proporcionaría datos más relevantes y resultados más significativos. Una duración más larga del estudio supondría más pacientes y una muestra más grande. Otras técnicas de imagen ayudarían más en la consistencia de los resultados, pero técnicas avanzadas como la tomografía computarizada, la resonancia magnética o la SPECT no fueron disponibles en el nuestro centro hospitalario.

Otra limitación del estudio es el hecho que no se han incluido las enfermedades previas o concomitantes (como la enfermedad coronaria o la HTA), las cuales influenciarían en los datos clínicos y ecocardiográficos.

8.2. APORTACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio caso-control, cuyo objetivo era evaluar las diferencias clínicas, estructurales y funcionales en el corazón de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca en comparación con los pacientes con IC pero sin DMT2, destaca la miocardiopatía diabética y sus características como repercusiones importantes y peculiares de la diabetes mellitus. También sugiere que un mejor y temprano diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca en los pacientes con DMT2 utilizando la ecocardiografía u otros métodos más sofisticados, podría beneficiar los pacientes de forma relevante.

La disfunción diastólica, siendo uno de los pilares más característicos del diagnóstico de la miocardiopatía diabética, se tiene que excluir en cada paciente diabético, y especialmente en los que no consiguen un buen control glucémico.

Una mejoría en el control de la DMT2 supondría mejores resultados desde el punto de vista cardiovascular, especialmente al respecto de la Insuficiencia Cardíaca. Una baja HbA1c ralentizaría o incluso prevenir la miocardiopatía diabética y la insuficiencia cardíaca.

En este punto, se recomienda un buen seguimiento de diabetes y una mejora de su control mediante las medidas necesarias farmacológicas y no farmacológicas, de modo que se consiga una disminución de la influencia de diabetes en los parámetros cardiacos.

Otros estudios pueden facilitar información adicional sobre los efectos de diabetes mellitus en la insuficiencia cardiaca, ya que sus repercusiones son tan complejas y globales. Un buen ejemplo sería un estudio prospectivo evaluando los parámetros clínicos y ecocardiográficos de los pacientes diabéticos con IC, en tratamiento con varios medicamentos anti-diabéticos.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX - REFERENCES

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021 September; 42(36): 3599– 3726.
2. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018 Aug; 20(8): 1230-1239.
3. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV; VICCTA-Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jul; 20(7): 1139–1145.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 Sep; 146(13): e895-e1032.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan; 133(4): e38–e360.
6. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013 May; 9(2): 123–127.
7. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010. Jun; 16(6): 16:e1.

8. Wittstein IS. Acute stress cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2008 Jun; 5(2): 61-8.
9. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, et al. Heart Failure incidence and survival (from the atherosclerosis Risk in communities study). *Am J Cardiol*. 2008 Apr; 101(7): 1016-22.
10. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: A review of the literature. *Int J Cardiol*. 2001 Oct; 80(2-3): 213-9.
11. Bocchi EA. Heart Failure in South America. *Curr Cardiol Rev*. 2013 May; 9(2): 147-56.
12. Yancy CW. Heart Failure in African Americans. *Am J Cardiol*. 2005 Oct; 96(7B): 3i-12i.
13. Thomas S, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Heart Fail Clin*. 2007 Oct; 3(4): 381-7.
14. Avery CL, Loehr LR, Baggett C, Chang PP, Kucharska-Newton AM, Matsushita K, Rosamond WD, Heiss G. The population burden of heart failure attributable to modifiable risk factors: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct; 60(17): 1640-6.
15. Jones J, McDermott CM, Nowels CT, Matlock DD, Bekelman DB. The experience of fatigue as a distressing symptom of heart failure. *Heart Lung*. 2012 Sep-Oct; 41(5): 484-91.
16. Brack T, Randerath W, Bloch KE. Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: prevalence, causes, consequences and treatments. *Respiration*. 2012; 83(2): 165-76.
17. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhode. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific

- statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010 May; 12(5): 423-33.
18. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russell SD, Young JB, Califf RM, Nohria A. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail.* 2008 September; 1(3): 170-7.
 19. Buckner K. Cardiac asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013 February; 33(1): 35-44.
 20. Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 March; 16(2): 106-11.
 21. Martinez-Rumayor AA, Vazquez J, Rehman SU, et al. Relative value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and radiographic standards for the diagnostic evaluation of heart failure in acutely dyspneic subjects. *Biomarkers.* 2010 March; 15(2): 175-82.
 22. Mohammed AA, van Kimmenade RR, Richards M, et al. Hyponatremia, natriuretic peptides, and outcomes in acutely decompensated heart failure: Results from the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Circ Heart Fail.* 2010 May; 3(3): 354-61.
 23. O'Connell JB, Alemanyeh A. Hyponatremia, heart failure, and the role of tolvaptan. *Postgrad Med.* 2012 March; 124(2): 29-39.
 24. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 November; 52(19): 1527-39.
 25. Metra M, Cotter G, Gheorghide M, Dei Cas L, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J.* 2012 September; 33(17): 2135-42.

26. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007 August; 13(6): 422-30.
27. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005 February; 293(5): 572-80.
28. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Paganini E, Tang WH. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2008 January; 51(3): 300-6.
29. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, Patvardhan E, Capodilupo R, Moore SA, Januzzi JL Jr. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J.* 2010 December; 160(6): 1149-55.
30. Pernow, J.; Mahdi, A.; Yang, J.; Zhou, Z. Red blood cell dysfunction: A new player in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2019 September; 115(11): 1596–1605.
31. van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2011 May 31; 8(9): 485-93.
32. Arora NP, Ghali JK. Iron deficiency anemia in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013 Jul; 18(4): 485-501.
33. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008 May; 358(20): 2148-59.

34. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol.* 2008. February; 101(3A): 43-48.
35. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL Jr, Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Aug; 318(8): 713-720.
36. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011 May; 123(18): 2015-9.
37. Friedrich MG. Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008 Sep; 1(5): 652-62.
38. Singh A, Ward RP. Appropriate Use Criteria for Echocardiography: Evolving Applications in the Era of Value-Based Healthcare. *Curr Cardiol Rep.* 2016 Sep; 18(9): 93.
39. Prior D, Collier J. Echocardiography in heart failure - a guide for general practice. *Aust Fam Physician.* 2010 Dec; 39(12): 904-9.
40. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ, Hawkes AL; CHF Guidelines Core Writers. Guidelines for the prevention, detection and management of people with chronic heart failure in Australia 2006. *Med J Aust.* 2006 Nov 20; 185(10): 549-57.
41. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverterdefibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352(3): 225–37.
42. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003 September; 362(9386): 777–81.

43. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 January; 289(2): 194–202.
44. Meta-analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) Heart Failure Collaborators; Doughty RN, Klein AL, Poppe KK, Gamble GD, Dini FL, Møller JE, Quintana M, Yu CM, Whalley GA. Independence of restrictive filling pattern and LV ejection fraction with mortality in heart failure: an individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2008 Aug; 10(8): 786-92.
45. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. *Circulation*. 2000 October; 102(15): 1788–94.
46. Platz E, Campbell RT, Claggett B, Lewis EF, Groarke JD, Docherty KF, Lee MMY, Merz AA, Silverman M, Swamy V, Lindner M, Rivero J, Solomon SD, McMurray JJV. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *ACC Heart Fail*. 2019 October; 7(10): 849-858.
47. Martin LD, Howell EE, Ziegelstein RC, Martire C, Whiting-O'Keefe QE, Shapiro EP, Hellmann DB. Hand-carried ultrasound performed by hospitalists: does it improve the cardiac physical examination? *Am J Med*. 2009 January; 122(1): 35-41.
48. Friedrich MG. Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 September; 1(5): 652-62.
49. Ghostine S, Caussin C, Habis M, Habib Y, Clément C, Sigal-Cinquandre A, Angel CY, Lancelin B, Capderou A, Paul JF. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J*. 2008 September; 29(17): 2133-40.

50. Kaye DM, Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? *Nat Rev Drug Discov.* 2007 February; 6(2): 127-39.
51. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation.* 1999 August; 100(9): 999-1008.
52. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol.* 2009 July; 54(5): 375-85.
53. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation.* 1986 April; 73(4): 615-21.
54. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, Borggrefe M, Kubo SH, Lieberman RA, Milasinovic G, Berman BJ, Djordjevic S, Neelagaru S, Schwartz PJ, Starling RC, Mann DL. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016 July; 68(2): 149-58.
55. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, Klein H, Stolen C, Meyer S, Stein KM, Ramuzat A, Schubert B, Daum D, Neuzil P, Botman C, Castel MA, D'Onofrio A, Solomon SD, Wold N, Ruble SB. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015 February; 36(7): 425-33.
56. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F. Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin--within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012 June-July; 105(6-7): 373-85.
57. Shafiq MM, Miller AB. Blocking aldosterone in heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009 October; 3(5): 379-85.

58. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017 January; 14(1): 30-38.
59. Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P, Shah AM. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ Res.* 2012 September; 111(8): 1091-106.
60. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019 April; 21(4): 425-435.
61. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension.* 2007 February; 49(2): 241-8.
62. Bekheirnia MR, Schrier RW. Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function. *Curr Opin Pharmacol.* 2006 April; 6(2): 202-7.
63. Korinek J, Boerrigter G, Mohammed SF, Burnett JC Jr. Insights into natriuretic peptides in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep.* 2008 June; 5(2): 97-104.
64. Pandit K, Mukhopadhyay P, Ghosh S, Chowdhury S. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 October; 15(Suppl 4): S345-53.
65. Lee CY, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev.* 2007 June; 12(2): 131-42.
66. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 September; 371(11): 993-1004.
67. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017 January; 14(1): 30-38.

68. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, Casadei B, Kass DA. Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxid Redox Signal*. 2013 March; 18(9): 1078-99.
69. Mann DL. Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail Rev*. 2005 June; 10(2): 95-100.
70. Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, Cordeddu L, Haider S, Down T, Siggins L, Vujic A, Simeoni I, Penkett C, Goddard M, Lio P, Bennett MR, Foo RS. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts. *Circulation*. 2011 November; 124(22): 2411-22.
71. Toischer K, Rokita AG, Unsöld B, Zhu W, Kararigas G, Sossalla S, Reuter SP, Becker A, Teucher N, Seidler T, Grebe C, Preuss L, Gupta SN, Schmidt K, Lehnart SE, Krüger M, Linke WA, Backs J, Regitz-Zagrosek V, Schäfer K, Field LJ, Maier LS, Hasenfuss G. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation*. 2010 September; 122(10): 993-1003.
72. Despa S, Islam MA, Weber CR, Pogwizd SM, Bers DM. Intracellular Na⁺ Concentration Is Elevated in Heart Failure But Na/K Pump Function Is Unchanged. *Circulation*. 2002 May; 105(21): 2543–2548.
73. Fischer TH, Herting J, Tirilomis T, Renner A, Neef S, Toischer K, Ellenberger D, Förster A, Schmitto JD, Gummert J, Schöndube FA, Hasenfuss G, Maier LS, Sossalla S. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase A differentially regulate sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak in human cardiac pathology. *Circulation*. 2013 August; 128(9): 970-81.
74. Lehnart SE, Maier LS, Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart. *Heart Fail Rev*. 2009 December; 14(4): 213-214.
75. Hasenfuss G, Pieske B. Calcium cycling in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2002 August; 34(8): 951-69.

76. Moreno JD, Clancy CE. Pathophysiology of the cardiac late Na current and its potential as a drug target. *J Mol Cell Cardiol.* 2012 March; 52(3): 608-19.
77. Maltsev VA, Silverman N, Sabbah HN, Undrovinas AI. Chronic heart failure slows late sodium current in human and canine ventricular myocytes: implications for repolarization variability. *Eur J Heart Fail.* 2007 March; 9(3): 219-27.
78. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Molhoek P, Verheugt FW, Gersh BJ, McCabe CH, Braunwald E. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischem. *Circulation.* 2007 October; 116(15): 1647-52.
79. Tharp C, Mestroni L, Taylor M. Modifications of Titin Contribute to the Progression of Cardiomyopathy and Represent a Therapeutic Target for Treatment of Heart Failure. *J Clin Med.* 2020 August; 9(9): 2770.
80. Feldman DS, Carnes CA, Abraham WT, Bristow MR. Mechanisms of disease: beta-adrenergic receptors--alterations in signal transduction and pharmacogenomics in heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005 September; 2(9): 475-83.
81. Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, Cao DJ, Troncoso R, Ibacache M, Criollo A, Nemchenko A, Hill JA, Lavandero S. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis.* 2011 December; 2(12): e244.
82. Zhang J, Liu D, Zhang M, Zhang Y. Programmed necrosis in cardiomyocytes: mitochondria, death receptors and beyond. *Br J Pharmacol.* 2019 November; 176(22): 4319-4339.
83. Abbate A, Narula J. Role of apoptosis in adverse ventricular remodeling. *Heart Fail Clin.* 2012 January; 8(1): 79-86.

84. Sun M, Chen M, Dawood F, Zurawska U, Li JY, Parker T, Kassiri Z, Kirshenbaum LA, Arnold M, Khokha R, Liu PP. Tumor necrosis factor-alpha mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation*. 2007 March; 115(11): 1398-407.
85. Knaapen MW, Davies MJ, De Bie M, Haven AJ, Martinet W, Kockx MM. Apoptotic versus autophagic cell death in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2001 August; 51(2): 304-12.
86. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, Bauer EP, Klövekorn WP, Schaper J. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003 February; 107(7): 984-91.
87. Mei Y, Thompson MD, Cohen RA, Tong X. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852: 243–51.
88. Singh M, Foster CR, Dalal S, Singh K. Role of osteopontin in heart failure associated with aging. *Heart Fail Rev*. 2010 September; 15(5): 487-94.
89. Mishra PK, Givvimani S, Chavali V, Tyagi SC. Cardiac matrix: a clue for future therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832(12): 2271–6.
90. Nishimura M, Tokoro T, Takatani T, Sato N, Hashimoto T, Kobayashi H, Ono T. Circulating Aminoterminal Propeptide of Type III Procollagen as a Biomarker of Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Atheroscler Thromb*. 2019 April; 26(4): 340-350.
91. Leonard BL, Smaill BH, LeGrice IJ. Structural remodeling and mechanical function in heart failure. *Microsc Microanal*. 2012 February; 18(1): 50-67.
92. Liu T, Song D, Dong J, Zhu P, Liu J, Liu W, Ma X, Zhao L, Ling S. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis

- and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Front Physiol.* 2017 April; 8: 238.
93. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 January; 41(Suppl 1): S13-S27.
 94. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010 January; 33(Suppl 1): S62-9.
 95. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015 June; 162(11): 765-76.
 96. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 December; 380(9859): 2095-128.
 97. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2015 September; 109(3): 461-465.
 98. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May; 27(5): 1047-53.
 99. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report website. [Online].; 2022 [cited 2023 May 21. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>.
 100. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. [Online].; 2021 [cited 2023 May 22. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>.

101. Federation ID. International Diabetes Federation Europe. [Online].; 2021 [cited 2023 May 23. Available from: <https://idf.org/europe/our-network/our-members/albania/>.
102. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006 December; 444(7121): 840-6.
103. Weber M, Staimez L, Gilligan J, et al. Lifestyle medicine and the treatment of glucose intolerance. In Francis Ta. *Textbook of lifestyle medicine and health*.; 2011.
104. Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care*. 2009 August; 32(8): 1547-9.
105. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003 January; 52(1): 102-10.
106. Jensen CC, Cnop M, Hull RL, Fujimoto WY, Kahn SE; American Diabetes Association GENNID Study Group. Beta-cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes*. 2002 July; 51(7): 2170-8.
107. Staimez LR, Weber MB, Ranjani H, Ali MK, Echouffo-Tcheugui JB, Phillips LS, Mohan V, Narayan KM. Evidence of reduced β -cell function in Asian Indians with mild dysglycemia. *Diabetes Care*. 2013 September; 36(9): 2772-8.
108. Weedon MN, McCarthy MI, Hitman G, Walker M, Groves CJ, Zeggini E, Rayner NW, Shields B, Owen KR, Hattersley AT, Frayling TM. Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Med*. 2006 October; 3(10): e374.
109. Weedon MN. The importance of TCF7L2. *Diabet Med*. 2007 October; 24(10): 1062-6.

110. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadottir A, Styrkarsdottir U, Magnusson KP, Walters GB, Palsdottir E, Jonsdottir T, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006 March; 38(3): 320-3.
111. UK TBDAoaD. www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-myths/. [Online].; 2011 [cited 2023 May 25. Available from: www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-myths/.
112. Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, Kim C, Kerivan A, Soeldner JS, Martin BC, Warram JH, Kahn CR. Insulin resistance is a poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 March; 100(5): 2724-9.
113. Hariri S, Yoon PW, Qureshi N, Valdez R, Scheuner MT, Khoury MJ. Family history of type 2 diabetes: a population-based screening tool for prevention? *Genet Med.* 2006 February; 8(2): 102-8.
114. Harrison TA, Hindorff LA, Kim H, Wines RC, Bowen DJ, McGrath BB, Edwards KL. Family history of diabetes as a potential public health tool. *Am J Prev Med.* 2003 February; 24(2): 152-9.
115. O'Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ. Genetic factors in type 2 diabetes: the end of the beginning? *Science.* 2005 January; 307(5708.): 370-3.
116. Annis AM, Caulder MS, Cook ML, Duquette D. Family history, diabetes, and other demographic and risk factors among participants of the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Prev Chronic Dis.* 2005 April; 2(2): A19.
117. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr.* 2000 May; 136(5): 664-72.

118. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998 August; 95(2): 115-28.
119. Jonnalagadda SS, Khosla P. Nutrient intake, body composition, blood cholesterol and glucose levels among adult Asian Indians in the United States. *J Immigr Minor Health*. 2007 July; 9(3): 171-8.
120. Kalhan R, Puthawala K, Agarwal S, Amini SB, Kalhan SC. Altered lipid profile, leptin, insulin, and anthropometry in offspring of South Asian immigrants in the United States. *Metabolism*. 2001 October; 50(10): 1197-202.
121. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 July; 35(7): 595-601.
122. Li Y, Jaddoe VW, Qi L, He Y, Wang D, Lai J, Zhang J, Fu P, Yang X, Hu FB. Exposure to the chinese famine in early life and the risk of metabolic syndrome in adulthood. *Diabetes Care*. 2011 April; 34(4): 1014-8.
123. Huang C, Li Z, Wang M, Martorell R. Early life exposure to the 1959-1961 Chinese famine has long-term health consequences. *J Nutr*. 2010 October; 140(10): 1874-8.
124. Yajnik CS. Fetal programming of diabetes: still so much to learn! *Diabetes Care*. 2010 May; 33(5): 1146-8.
125. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, Valencia ME. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*. 2006 August; 29(8): 1866-71.
126. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen K, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell LL, Shofer JB, Wahl PW. Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Japanese Americans. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 October; Suppl 2: S73-6.
127. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Newell-Morris L, Shuman WP, Stolov WC, Wahl PW. Prevalence of diabetes mellitus and

- impaired glucose tolerance among second-generation Japanese-American men. *Diabetes*. 1987 June; 36(6): 721-9.
128. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science*. 2005 January; 307(5708): 373-5.
129. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WC, Jung RT, Campbell MK, Grant AM. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess*. 2004 May; 8(21): 1-182.
130. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med*. 1999 October; 159(18): 2177-83.
131. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2007 June; 30(6): 1562-6.
132. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 1997 August; 146(3): 214-22.
133. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 January; Suppl 1: S5-20.
134. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010 June; 375(9733): 2267-77.
135. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindström J, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2003 October; 52(10): 2532-8.

136. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol*. 1985 March; 248(3 Pt 1): E286-91.
137. Uusitupa M. Lifestyles matter in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 September; 25(9): 1650-1.
138. Sullivan PW, Morimoto EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005 July; 28(7): 1599-603.
139. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2000 April; 23(4): 465-71.
140. Fujimoto WY, Jablonski KA, Bray GA, Kriska A, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson R, Hill JO, Hubbard V, Stamm E, Pi-Sunyer FX. Diabetes Prevention Program Research Group. Body size and shape changes and the risk of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes*. 2007 June; 56(6): 1680-5.
141. Roumen C, Blaak EE, Corpeleijn E. Lifestyle intervention for prevention of diabetes: determinants of success for future implementation. *Nutr Rev*. 2009 March; 67(3): 132-46.
142. Oster G, Thompson D, Edelsberg J, Bird AP, Colditz GA. Lifetime health and economic benefits of weight loss among obese persons. *Am J Public Health*. 1999 October; 89(10): 1536-42.
143. Eriksson J, Tuominen J, Valle T, Sundberg S, Sovijärvi A, Lindholm H, Tuomilehto J, Koivisto V. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res*. 1998 January; 30(1): 37-41.
144. Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 June; 92(13): 5817-21.

145. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999 July; 341(4): 248-57.
146. Swartz AM, Strath SJ, Bassett DR, Moore JB, Redwine BA, Groër M, Thompson DL. Increasing daily walking improves glucose tolerance in overweight women. *Prev Med.* 2003 October; 37(4): 356-62.
147. Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, Nishikawa T, Ito K, Shimizu S, Ozawa N, Suzuki Y, Maeno H, Kato K, et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 1995 June; 18(6): 775-8.
148. Miyatake N, Nishikawa H, Morishita A, Kunitomi M, Wada J, Suzuki H, Takahashi K, Makino H, Kira S, Fujii M. Daily walking reduces visceral adipose tissue areas and improves insulin resistance in Japanese obese subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 November; 58(2): 101-7.
149. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, et al. Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passe? [comment]. *JAMA.* 2001; 285: 1447-1454.
150. Maeda K, Ohta T, Kawamura T, Hashimoto S, Mizuno Y, Yokoi M, Iwatsuka T. Effect of body weight reduction on blood pressure and biochemical data. *Japanese Journal of Public Health.* 1995 August; 42(8): 534-41.
151. Ohta T, Kawamura T, Hatano K, Yokoi M, Uozumi Z, Okamoto N, Mizuno Y, Iwatsuka T, Hashimoto S. Effects of exercise on coronary risk factors in obese, middle-aged subjects. *Jpn Circ J.* 1990 November; 54(11): 1459-64.
152. Liese AD, Nichols M, Sun X, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Adherence to the DASH Diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care.* 2009 August; 32(8): 1434-6.

153. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011 January; 34(1): 14-9.
154. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005 February; 165(4): 447-52.
155. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014 November; 37(11): 3124-31.
156. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*. 1965 October; 14(10): 619-33.
157. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007 January; Suppl 1: S42-7.
158. Plouffe JF, Silva J Jr, Fekety R, Allen JL. Cell-mediated immunity in diabetes mellitus. *Infect Immun*. 1978 August; 21(2): 425-9.
159. Nerup J, Binder C. Thyroid, gastric and adrenal auto-immunity in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1973 February; 72(2): 279-86.
160. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974 November; 2(7892): 1279-83.
161. Nerup J, Platz P, Andersen OO, Christy M, Lyngsoe J, Poulsen JE, Ryder LP, Nielsen LS, Thomsen M, Svejgaard A. HL-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet*. 1974 October; 2(7885): 864-6.
162. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Duncan LJ. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics

- treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet*. 1977 May; 1(8020): 1025-7.
163. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks-Worrell BM. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes*. 2005 December; Suppl 2: S62-7.
164. Imagawa A, Hanafusa T. Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2006; 3(4): 169-77.
165. In't Veld P, Lievens D, De Grijse J, Ling Z, Van der Auwera B, Pipeleers-Marichal M, Gorus F, Pipeleers D. Screening for insulinitis in adult autoantibody-positive organ donors. *Diabetes*. 2007 September; 56(9): 2400-4.
166. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes*. 2005 December; Suppl 2: S52-61.
167. Butler AE, Galasso R, Meier JJ, Basu R, Rizza RA, Butler PC. Modestly increased beta cell apoptosis but no increased beta cell replication in recent-onset type 1 diabetic patients who died of diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 2007 November; 50(11): 2323-31.
168. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*. 1993 November; 42(11): 1663-72.
169. Redondo MJ, Yu L, Hawa M, Mackenzie T, Pyke DA, Eisenbarth GS, Leslie RD. Heterogeneity of type I diabetes: analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United States. *Diabetologia*. 2001 March; 44(3): 354-62.
170. Todd JA, Farrall M. Panning for gold: genome-wide scanning for linkage in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet*. 1996; 1443-8.
171. Akesson K, Nyström L, Färnkvist L, Ostman J, Lernmark A, Kockum I. Increased risk of diabetes among relatives of female insulin-

- treated patients diagnosed at 15-34 years of age. *Diabet Med.* 2005 November; 22(11): 1551-7.
172. Notkins AL, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest.* 2001 November; 108(9): 1247-52.
173. Pociot F, McDermott MF. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes Immun.* 2002 August; 3(5): 235-49.
174. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979 May; 241(19): 2035-8.
175. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996 May; 275(20): 1557-62.
176. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M, Lima JA. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May; 51(18): 1775-83.
177. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001 April; 161(7): 996-1002.
178. Agarwal SK, Chambless LE, Ballantyne CM, Astor B, Bertoni AG, Chang PP, Folsom AR, He M, Hoogeveen RC, Ni H, Quibrera PM, Rosamond WD, Russell SD, Shahar E, Heiss G. Prediction of incident heart failure in general practice: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circ Heart Fail.* 2012 July; 5(4): 422-9.
179. Goyal A, Norton CR, Thomas TN, Davis RL, Butler J, Ashok V, Zhao L, Vaccarino V, Wilson PW. Predictors of incident heart failure in a large insured population: a one million person-year follow-up study. *Circ Heart Fail.* 2010 November; 3(6): 698-705.

180. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004 August; 27(8): 1879-84.
181. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May; 35(6): 1628-37.
182. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010 September; 33(9): 2084-9.
183. Lewis EF, Solomon SD, Jablonski KA, Rice MM, Clemenza F, Hsia J, Maggioni AP, Zabalgaitia M, Huynh T, Cuddy TE, Gersh BJ, Rouleau J, Braunwald E, Pfeffer MA; PEACE Investigators. Predictors of heart failure in patients with stable coronary artery disease: a PEACE study. *Circ Heart Fail*. 2009 May; 2(3): 209-16.
184. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, Shlipak MG. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation*. 2004 September; 110(11): 1424-30.
185. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005 July; 294(3): 334-41.
186. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, Selvin E. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010 August; 59(8): 2020-6.
187. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004 March; 27(3): 699-703.

188. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001 June; 103(22): 2668-73.
189. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, Coresh J. HbA 1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008 December; 51(12): 2197-204.
190. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 September; 352(9131): 837-53.
191. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 June; 358(24): 2545-59.
192. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009 November; 361(21): 2019-32.
193. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008 May; 29(10): 1224-40.
194. Martínez-Sellés M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, McMurray JJ, Swedberg K, Køber L, Berry C, Squire I; Meta-Analysis Global Group In Chronic Heart Failure (MAGGIC). Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012 May; 14(5): 473-9.

195. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Roger VL. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med.* 2006 July; 119(7): 591-9.
196. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005 February; 149(2): 209-16.
197. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, Kalman J, Phillips RA, Steingart R, Brown EJ Jr, Berkowitz R, Moskowitz R, Soni A, Mancini D, Bijou R, Sehhat K, Varshneya N, Kukin M, Katz SD, Sleeper LA, Le Jemtel TH. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004 April; 43(8): 1432-8.
198. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006 July; 355(3): 251-9.
199. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ; CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008 June; 29(11): 1377-85.
200. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, Rutter MK, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator

- implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circ Heart Fail.* 2011 May; 4(3): 332-8.
201. Egstrup M, Schou M, Gustafsson I, Kistorp CN, Hildebrandt PR, Tuxen CD. Oral glucose tolerance testing in an outpatient heart failure clinic reveals a high proportion of undiagnosed diabetic patients with an adverse prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2011 March; 13(3): 319-26.
202. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, Ostergren J, Michelson EL, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA, Gerstein HC, Sattar N. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care.* 2009 May; 32(5): 915-20.
203. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, Krum H, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, Zannad F, McMurray JJ. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2012 August; 14(8): 909-15.
204. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Data and Trends. www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig3.htm. [Online].; 2012. Available from: www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig3.htm.
205. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme WJ, Scherhag A; COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart.* 2007 August; 93(8): 968-73.
206. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Freimark D, Boyko V, Mandelzweig L, Adler Y, Sherer Y, Behar S. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med.* 2003 March; 114(4): 271-5.

207. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y, Minamino T. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab.* 2012 January; 15(1): 51-64.
208. Nasir S, Aguilar D. Congestive heart failure and diabetes mellitus: balancing glycemic control with heart failure improvement. *Am J Cardiol.* 2012 November; 110(9 Suppl): 50B-57B.
209. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR; BEST Investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003 September; 42(5): 914-22.
210. Aguilar D, Solomon SD, Køber L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJ, Francis GS, Henis M, O'Connor CM, Diaz R, Belenkov YN, Varshavsky S, Leimberger JD, Velazquez EJ, Califf RM, Pfeffer MA. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation.* 2004 September; 110(12): 1572-8.
211. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, Jiménez-Navarro M, Rouleau JL, Flaker GC, Goldman S, Skali H, Braunwald E, Pfeffer MA. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med.* 2004 November; 164(20): 2273-9.
212. Shah AM, Uno H, Køber L, Velazquez EJ, Maggioni AP, MacDonald MR, Petrie MC, McMurray JJ, Califf RM, Pfeffer MA, Solomon SD. The inter-relationship of diabetes and left ventricular systolic function on outcome after high-risk myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2010 November; 12(11): 1229-37.
213. Kapoor JR, Fonarow GC, Zhao X, Kapoor R, Hernandez AF, Heidenreich PA. Diabetes, quality of care, and in-hospital outcomes in

- patients hospitalized with heart failure. *Am Heart J*. 2011 September; 162(3): 480-6.
214. McEwen LN, Karter AJ, Waitzfelder BE, Crosson JC, Marrero DG, Mangione CM, Herman WH. Predictors of mortality over 8 years in type 2 diabetic patients: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care*. 2012 June; 35(6): 1301-9.
215. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, Gale CP, Batin PD, Ajjan R, Kearney L, Wheatcroft SB, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2013 July; 10(4): 330-6.
216. Martínez-Sellés M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, McMurray JJ, Swedberg K, Køber L, Berry C, Squire I; Meta-Analysis Global Group In Chronic Heart Failure (MAGGIC). Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012 May; 14(5): 473-9.
217. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2009 July; 54(5): 422-8.
218. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J*. 2006 January; 151(1): 91.
219. Tomova GS, Nimbale V, Horwich TB. Relation between hemoglobin a(1c) and outcomes in heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2012 June; 109(12): 1767-73.
220. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Pfeffer MA, Yusuf S; CHARM Program Investigators. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic

- heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure. *Arch Intern Med.* 2008 August; 168(15): 1699-704.
221. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003 January; 107(3): 448-54.
222. Henry RM, Kamp O, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, van Eijck R, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD; Hoorn study. Left ventricular mass increases with deteriorating glucose tolerance, especially in women: independence of increased arterial stiffness or decreased flow-mediated dilation: the Hoorn study. *Diabetes Care.* 2004 February; 27(2): 522-9.
223. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation.* 2000 May; 101(19): 2271-6.
224. Bertoni AG, Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, Liu K, Hundley WG, Lima JA, Polak JF, Saad MF, Szklo M, Tracy RP, Siscovick DS. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2006 March; 29(3): 588-94.
225. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009 June; 119(24): 3070-7.
226. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008 January; 51(2): 93-102.

227. Battiprolu PK, Gillette TG, Wang ZV, Lavandero S, Hill JA. Diabetic Cardiomyopathy: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2010; 7(2): e135-e143.
228. Turer AT, Hill JA, Elmquist JK, Scherer PE. Adipose tissue biology and cardiomyopathy: translational implications. *Circ Res.* 2012 December; 111(12): 1565-77.
229. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972 November; 30(6): 595-602.
230. ACCORD Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011 March; 364(9): 818-28.
231. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 January; 125(1): e2-e220.
232. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 February; 123(4): e18-e209.
233. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000 March; 355(9206): 773-8.
234. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C, Sleight P, Teo K; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose

- levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation*. 2007 March; 115(11): 1371-5.
235. O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 2007 September; 100(5): 899-904.
236. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974 July; 34(1): 29-34.
237. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007 June; 115(25): 3213-23.
238. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC, Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation*. 2001 January; 103(1): 102-7.
239. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 February; 41(4): 611-7.
240. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 March; 11(1): 31-9.
241. Dobrin JS, Lebeche D. Diabetic cardiomyopathy: signaling defects and therapeutic approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 March; 8(3): 373-91.
242. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004 August; 25(4): 543-67.
243. White MF. Insulin signaling in health and disease. *Science*. 2003; 302(5651): 1710-1711.
244. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the

- pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999 September; 104(6): 787-94.
245. Battiprolu PK, Hojayeve B, Jiang N, Wang ZV, Luo X, Iglewski M, Shelton JM, Gerard RD, Rothermel BA, Gillette TG, Lavandero S, Hill JA. Metabolic stress-induced activation of FoxO1 triggers diabetic cardiomyopathy in mice. *J Clin Invest.* 2012 March; 122(3): 1109-18.
246. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 September; 297(3): E578-91.
247. Schwenk RW, Luiken JJ, Bonen A, Glatz JF. Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease. *Cardiovasc Res.* 2008 July; 79(2): 249-58.
248. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1998 August; 102(3): 619-24.
249. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res.* 2006 March; 98(5): 596-605.
250. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001 December; 414(6865): 813-20.
251. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes.* 2002 June; 51(6): 1938-48.
252. Eliasson MJ, Sampei K, Mandir AS, Hurn PD, Traystman RJ, Bao J, Pieper A, Wang ZQ, Dawson TM, Snyder SH, Dawson VL. Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia. *Nat Med.* 1997 October; 3(10): 1089-95.
253. Montagnani M. Diabetic cardiomyopathy: how much does it depend on AGE? *Br J Pharmacol.* 2008 June; 154(4): 725-6.

254. Galvez AS, Ulloa JA, Chiong M, Criollo A, Eisner V, Barros LF, Lavandero S. Aldose reductase induced by hyperosmotic stress mediates cardiomyocyte apoptosis: differential effects of sorbitol and mannitol. *J Biol Chem*. 2003 October; 278(40): 38484-94.
255. Luiken JJ, Koonen DP, Willems J, Zorzano A, Becker C, Fischer Y, Tandon NN, Van Der Vusse GJ, Bonen A, Glatz JF. Insulin stimulates long-chain fatty acid utilization by rat cardiac myocytes through cellular redistribution of FAT/CD36. *Diabetes*. 2002 October; 51(10): 3113-9.
256. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochim Biophys Acta*. 2010 March; 1801(3): 311-9.
257. Khullar M, Al-Shudiefat AA, Ludke A, Binopal G, Singal PK. Oxidative stress: a key contributor to diabetic cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2010 March; 88(3): 233-40.
258. Leichman JG, Lavis VR, Aguilar D, Wilson CR, Taegtmeier H. The metabolic syndrome and the heart--a considered opinion. *Clin Res Cardiol*. 2006 January; Suppl 1: i134-41.
259. Park TS, Hu Y, Noh HL, Drosatos K, Okajima K, Buchanan J, Tuinei J, Homma S, Jiang XC, Abel ED, Goldberg IJ. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res*. 2008 October; 49(10): 2101-12.
260. Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, Wang W, Lopaschuk GD. Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 2010 January; 1801(1): 1-22.
261. Liu GX, Hanley PJ, Ray J, Daut J. Long-chain acyl-coenzyme A esters and fatty acids directly link metabolism to K(ATP) channels in the heart. *Circ Res*. 2001 May; 88(9): 918-24.
262. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Vecci E, Tiberti C, Di Mario U, Leonetti F. Relationship of insulin sensitivity and left

- ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res.* 2003 April; 11(4): 518-24.
263. Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes.* 2002 May; 51(5): 1543-7.
264. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 August; 7(8): 589-600.
265. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem.* 1998 March; 180(1-2): 53-7.
266. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003 July; 4(7): 517-29.
267. Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes.* 2002 April; 51(4): 1166-71.
268. Duncan JG. Mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2011 July; 1813(7): 1351-9.
269. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci (Lond).* 2004 December; 107(6): 539-57.
270. Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, Ikeda K, Okigaki M, Adachi S, Tanaka H, Takamatsu T, Matsubara H. p53 promotes cardiac dysfunction in diabetic mellitus caused by excessive mitochondrial respiration-mediated reactive oxygen species generation and lipid accumulation. *Circ Heart Fail.* 2012 January; 5(1): 106-15.

271. Shen E, Li Y, Li Y, Shan L, Zhu H, Feng Q, Arnold JM, Peng T. Rac1 is required for cardiomyocyte apoptosis during hyperglycemia. *Diabetes*. 2009 October; 58(10): 2386-95.
272. Li J, Zhu H, Shen E, Wan L, Arnold JM, Peng T. Deficiency of rac1 blocks NADPH oxidase activation, inhibits endoplasmic reticulum stress, and reduces myocardial remodeling in a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010 August; 59(8): 2033-42.
273. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med*. 2008 September; 264(3): 224-36.
274. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 April; 302(2): 128-39.
275. Dostal DE. The cardiac renin-angiotensin system: novel signaling mechanisms related to cardiac growth and function. *Regul Pept*. 2000 July; 91(1-3): 1-11.
276. Modesti A, Bertolozzi I, Gamberi T, Marchetta M, Lumachi C, Coppo M, Moroni F, Toscano T, Lucchese G, Gensini GF, Modesti PA. Hyperglycemia activates JAK2 signaling pathway in human failing myocytes via angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes*. 2005 February; 54(2): 394-401.
277. Neumann S, Huse K, Semrau R, Diegeler A, Gebhardt R, Buniatian GH, Scholz GH. Aldosterone and D-glucose stimulate the proliferation of human cardiac myofibroblasts in vitro. *Hypertension*. 2002 March; 39(3): 756-60.
278. Privratsky JR, Wold LE, Sowers JR, Quinn MT, Ren J. AT1 blockade prevents glucose-induced cardiac dysfunction in ventricular myocytes: role of the AT1 receptor and NADPH oxidase. *Hypertension*. 2003 August; 42(2): 206-12.
279. Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res*. 1998 November; 40(2): 239-47.

280. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, Nadal-Ginard B, Anversa P. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res.* 2000 December; 87(12): 1123-32.
281. Reis JP, Allen NB, Bancks MP, Carr JJ, Lewis CE, Lima JA, Rana JS, Gidding SS, Schreiner PJ. Duration of Diabetes and Prediabetes During Adulthood and Subclinical Atherosclerosis and Cardiac Dysfunction in Middle Age: The CARDIA Study. *Diabetes Care.* 2018 April; 41(4): 731-738.
282. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Fail.* 2019 October; 6(5): 927-935.
283. Sharma A, Zhao X, Hammill BG, Hernandez AF, Fonarow GC, Felker GM, Yancy CW, Heidenreich PA, Ezekowitz JA, DeVore AD. Trends in Noncardiovascular Comorbidities Among Patients Hospitalized for Heart Failure: Insights From the Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail.* 2018 June; 11(6): e004646.
284. Mohan M, Dihoum A, Mordi IR, Choy AM, Rena G, Lang CC. Left Ventricular Hypertrophy in Diabetic Cardiomyopathy: A Target for Intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2021 September; 8.
285. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, Di Tullio MR. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol.* 2008 June; 101(12): 1787-91.
286. Poms AD, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon MD. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest.* 2013 July; 144(1): 169–76.
287. Benson L, Brittain EL, Pugh ME, Austin ED, Fox K, Wheeler L, Robbins IM, Hemnes AR. Impact of diabetes on survival and right

- ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2014 June; 4(2): 311-8.
288. Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S, Devendra G, Bashore TM, Dweik R, Krasuski RA. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2015 March; 5(1): 117-23.
289. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest.* 2005 November; 128(5): 3568-71.
290. Ehl NF, Kühne M, Brinkert M, Müller-Brand J, Zellweger MJ. Diabetes reduces left ventricular ejection fraction--irrespective of presence and extent of coronary artery disease. *Eur J Endocrinol.* 2011 December; 165(6): 945-51.
291. Li Q, Chen S, Huang H, Chen W, Liu L, Wang B, Lai W, Yi S, Ying M, Tang R, Huang Z, Deng J, Chen J, Liu J, Liu Y. Dilated Left Ventricular End-Diastolic Diameter Is a New Risk Factor of Acute Kidney Injury Following Coronary Angiography. *Front Cardiovasc Med.* 2022 March; 9(8): 827524.
292. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1991 July; 68(1): 85-9.
293. Otani K, Takeuchi M, Kaku K, Haruki N, Yoshitani H, Tamura M, Abe H, Okazaki M, Ota T, Lang RM, Otsuji Y. Impact of diastolic dysfunction grade on left atrial mechanics assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 September; 23(9): 961-7.
294. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, Ballo P. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 August; 24(8): 898-908.

295. Zoppini G, Bonapace S, Bergamini C, Rossi A, Trombetta M, Lanzoni L, Bertolini L, Zenari L, Bonora E, Targher G. Evidence of left atrial remodeling and left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus with preserved systolic function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 November; 26(11): 1026-1032.
296. Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S, Haluska B, Yeo AE, Marwick TH, Thomas L. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 December; 13(12): 1016-23.
297. von Bibra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia*. 2010 June; 53(6): 1033-45.
298. Gulmez O, Parildar H, Cigerli O, Demirağ N. Assessment of left atrial function in patients with type 2 diabetes mellitus with a disease duration of six months. *Cardiovasc J Afr*. 2018 Mar/Apr; 29(2): 82-87.
299. Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. 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 January; 14(4).
300. Zoppini G, Bergamini C, Mantovani A, Dauriz M, Targher G, Rossi A, Bonora E. The E/e' ratio difference between subjects with type 2 diabetes and controls. A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One*. 2018 December; 13(12): e0209794.
301. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, Edelman S, Henry R, Maisel A. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 July; 26(7): 208.
302. Malachias MVB, Jhund PS, Claggett BL, Wijkman MO, Bentley-Lewis R, Chaturvedi N, Desai AS, Haffner SM, Parving HH, Prescott MF, Solomon SD, De Zeeuw D, McMurray JJV, Pfeffer MA. NT-proBNP

- by Itself Predicts Death and Cardiovascular Events in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2020 October; 9(19): e017462.
303. Magnusson M, Melander O, Israelsson B, Grubb A, Groop L, Jovinge S. Elevated plasma levels of Nt-proBNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2004 August; 27(8): 1929-35.
304. Francisco Javier Martín-Sánchez, Rocío Marino-Genicio, Esther Rodríguez-Adrada, Javier Jacob, Pablo Herrero, Óscar Miró, Pere Llorens, José Manuel Ribera-Casado. El manejo de la insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias hospitalarios españoles en función de la edad. *Revista Española de Cardiología.* 2013; 66(9): 715-720.
305. Kong, M.G., Jang, S.Y., Jang, J. et al. Impact of diabetes mellitus on mortality in patients with acute heart failure: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 May; 19(1): 49.
306. Inciardi RM, Claggett B, Gupta DK, Cheng S, Liu J, Echeuffo Tcheugui JB, Ndumele C, Matsushita K, Selvin E, Solomon SD, Shah AM, Skali H. Cardiac Structure and Function and Diabetes-Related Risk of Death or Heart Failure in Older Adults. *J Am Heart Assoc.* 2022 March; 11(6): e022308.
307. Belly MJ, Tiede H, Morty RE, Schulz R, Voswinckel R, Tanislav C, Olschewski H, Ghofrani HA, Seeger W, Reichenberger F. Belly MJ, Tiede H, Morty RE, Schulz R, Voswinckel R, Tanislav C, Olschewski H, Ghofrani HA, Seeger W, Reichenberger F. HbA1c in pulmonary arterial hypertension: a marker of prognostic relevance? *J Heart Lung Transplant.* 2012 October; 31(10): 1109-14.
308. Mai Z, Huang Z, Li Y, Xie Y, Li H, Wang B, Bai W, Lai W, Yu S, Lu H, Han K, Chen X, Shi Y, Chen S, Liu J, Liu Y, Chen J. Elevation of hemoglobin A1c increases the risk of decline in left ventricular systolic function among patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab.* 2023 January; 49(1): 101411.

309. Song XT, Fan L, Yan ZN, Rui YF. Echocardiographic evaluation of the effect of poor blood glucose control on left ventricular function and ascending aorta elasticity. *J Diabetes Complications*. 2021 July; 35(7): 107943.
310. Wei Y, Cui M, Liu S, Yu H, Feng J, Gao W, Li L. Increased hemoglobin A1c level associates with low left atrial appendage flow velocity in patients of atrial fibrillation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 October; 31(11): 3176-3183.
311. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011 October; 2(4): 213-22.
312. Guria RT, Prasad MK, Mishra B, Marandi S, Kumar A, Dungdung A. Association of Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) Level With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Cureus*. 2022 November; 14(11): e31626.
313. Hassan Ayman, K.M., Abdallah Mahmoud, A., Abdel-Mageed Eman, A. et al. Correlation between left ventricular diastolic dysfunction and dyslipidaemia in asymptomatic patients with new-onset type 2 diabetes mellitus. *Egypt J Intern Med*. 2021; 33: 8.
314. Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, Maggioni AP, Manicardi V, Travaglini A, Girfoglio D, Masson S, Giorda CB, Velussi M, Di Lenarda A, Verdecchia P, Comaschi M. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 August; 101(2): 236-42.
315. Dal K, Ata N, Yavuz B, Sen O, Deveci OS, Aksoz Z, Yildirim AM, Uygungelen B, Akin KO, Beyan E, Ertugrul DT. The relationship between glycemetic control and BNP levels in diabetic patients. *Cardiol J*. 2014; 21(3): 252-6.
316. Mihuț (Moca) M, Demian L, Babeș A. The prognostic importance of NT-ProBNP in patients with type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic cardiomyopathy and/or diabetic kidney disease. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2012; 19(3): 265-71.

317. Giuseppe M. C. Rosano, Carmine Vitale, Petar Seferovic. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev.* 2017 April; 3(1): 52-55.
318. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S, Rosano G, Pecorelli S, Pani L; OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications. *European Heart Journal.* 2015 September; 36(36): 2454–2462.
319. Cuspidi C, Negri F, Sala C, Valerio C, Mancia G. Association of left atrial enlargement with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: a tissue Doppler study in echocardiographic practice. *Blood Press.* 2012 February; 21(1): 24-30.
320. Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of Improved Glycemic Control on Cardiac Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016 March; 9(3): e003643.
321. Yang CD, Aihemaiti M, Quan JW, Chen JW, Shu XY, Ding FH, Shen WF, Lu L, Zhang RY, Pan WQ, Wang XQ. HbA1c level is associated with the development of heart failure with recovered ejection fraction in hospitalized heart failure patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol.* 2023 January; 371: 259-265.

X – ANEXOS


X - ANEXOS

Anexo 1. Informe favorable del Comité ético de Investigación clínica del Ministerio de la Salud de Albania.

VASO ALFRED KOLA - P.R & CO
LINGUIST
EURO-LINGUA 2
NIPT: M04208003V

REPÚBLICA DE ALBANIA
CÁMARA NACIONAL DEL NOTARIADO
SUCURSAL LOCAL KORCE

NOTARIO: BLEDAR E.ZAKE
DIRECCIÓN: Barrio No.6, Rr "28 Nentori", Edificio No.3
TEL: +355694086756



CERTIFICACIÓN DE IDENTIFICACIÓN CON EL ORIGINAL
Repertorio Notarial nr:1972
Korce, el 16 de Abril de 2021

Leyes de referencia:

1. Ley nº 7850, de 29.07.1994, "Código Civil de la República de Albania", modificada.
2. Ley nº 9887, de 10/03/2008, "Sobre la protección de los datos personales", modificada.
3. Ley nº 110, de 20.12.2018, "Sobre el Notariado".

Código de barras: V2021033560065330023



Código de barras: V2021033560065330023



REPÚBLICA DE ALBANIA
CÁMARA NACIONAL DEL NOTARIADO
SUCURSAL LOCAL KORÇE
NOTARIO: BLEDAR E.ZAKE

CERTIFICACIÓN DE IDENTIFICACIÓN CON EL ORIGINAL

Hoy, el 16/04/2021, ante mí, el Notario, BLEDAR E.ZAKE, Miembro de la Cámara Nacional de Notarios, de la Sucursal Local de Korçe, con despacho en la dirección: Barrio No.6, Rr. "28 de noviembre", edificio n° 3, se presentó en persona:

SOLICITANTE/S

Mikel Jordhani, hijo de Petraq y Premti, ciudadano albanés, nacido en Korçe y residente en KORÇE, con dirección: Dhimiter Denasi 02330050; Nd. 11; H6; Ap.27; Korçe; Korçe; 7001, Korçe. Nacido el 16/02/1989, estado civil "Soltero", mayor de edad, con plena capacidad de obrar, cuya identidad me fue garantizada mediante el DNI n° 034463733 y el n° personal. I91216057M, que presentó ante mí:

Revisión y aprobación del estudio

Yo, el Notario, después de poner de manifiesto a la citada persona la responsabilidad penal, en caso de presentación de un documento falso; realicé el cotejo del contenido del documento original con la fotocopia presentada, en la que resulta que no se realizaron correcciones, adiciones, tachaduras u otras marcas sospechosas.

En consecuencia, de conformidad con el artículo 62, letra "i"; artículo 129 de la ley n° 110/2018 "Del Notario"; certifico que: la fotocopia del documento presentado por el solicitante, ante mí, el Notario, es igual al documento original.

De acuerdo con la ley n° 9887, de 10.03.2008 "Sobre la protección de datos personales", yo, el Notario, declaro que: Almacenaré y procesaré los datos personales del solicitante de este documento, de manera justa y legal.

EL NOTARIO
BLEDAR E.ZAKE
(Firma, sello, estampilla)



REPÚBLICA DE ALBANIA
MINISTERIO DE SANIDAD Y PROTECCIÓN SOCIAL
COMITÉ DE ÉTICA



Tirana, el 09.04.2021

Asunto: Revisión y aprobación del estudio

Dr. Mikel Jordhani
Reumatólogo
Hospital Regional de Korce

El Comité de Ética, en su reunión del 26 de febrero de 2021, consideró la solicitud y la documentación presentada por el Dr. Mikel Jordhani, reumatólogo del Hospital Regional de Korce, solicitante del estudio titulado: "Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes diabéticos con Insuficiencia Cardíaca. Diferencias con pacientes no diabéticos con Insuficiencia Cardíaca".

El Comité de Ética, tras revisar la solicitud y la documentación con el nº Prot.98 / 5, de fecha 10.02.2021, determinó el objetivo del estudio, que es la evaluación y el análisis de las diferencias en los parámetros clínicos y ecocardiográficos (estructurales y funcionales) entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos con Insuficiencia Cardíaca. Este estudio sirve para subrayar la importancia del mejor conocimiento de las alternativas cardíacas producidas en pacientes con Insuficiencia Cardíaca y Diabetes Mellitus, así como los aspectos diferenciales de esta patología en la diabetes.

De lo anterior, el Comité de Ética consideró que se cumplían todas las condiciones para la liberación y aprobación de este estudio, votando por unanimidad "PRO", para el estudio titulado: Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. Diferencias con pacientes no diabéticos con insuficiencia cardíaca. Este Comité, con base en el artículo 22 y ss. De la Ley nº 105/2014 "De los medicamentos y de la prestación farmacéutica", así como en la Instrucción del Ministerio de Sanidad nº 226, de fecha 08.03.2018

"Para la realización de ensayos clínicos", resuelve:

APROBACIÓN DEL ESTUDIO

Aprobar al cliente del estudio titulado "Características clínicas y ecocardiográficas de pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. Diferencias con pacientes no diabéticos con insuficiencia cardíaca" para el inicio del estudio según las condiciones presentadas en el protocolo correspondiente

Título del protocolo: "Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. Diferencias con los pacientes no diabéticos con insuficiencia cardíaca".

El solicitante del estudio es el Dr. Mikel Jordhani, reumatólogo del Hospital Regional de Korce.

Periodo de tiempo: 2 años.

El número de Centros en la República de Albania es: UNO. En concreto, el Centro Universitario "Madre Teresa" de Tirana.

El tamaño de la muestra es de 138 (ciento treinta y ocho) personas.

El estudio/ensayo clínico debe realizarse de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre los derechos de las personas que participan en el estudio y de acuerdo con la legislación aplicable.

Al final del estudio, el cliente del estudio debe notificarlo por escrito al Comité de Ética, así como presentar un informe sobre el resultado del estudio.

El Comité de Ética, al dar su aprobación, también se reserva el derecho de inspeccionar y supervisar el estudio en todos sus vínculos, tras informar previamente al investigador principal.

PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA

Prof. Dr. MIRA RAKACOLLI

(Firma, Sello)



VËRTETIM PËRKTHIMI

Vërtetoj këtu se kam përkthyer dokumentin e bashkëngjitur nga origjinali shqip në spanjisht. Përkthimi është i saktë.

VASO ALFRED KOLA - P.R & CO
LINGUIST
EURO-LINGUA 2
NIPT: M04208003V

PËRKTHYESI

Vaso Kola

Vaso KOLA

Linguist Nipt M04208003V

CERTIFICACIÓN DE TRADUCCIÓN

Certifico que he traducido el documento adjunto del original en albanés al español. La traducción es exacta.

VASO ALFRED KOLA - P.R & CO
LINGUIST
EURO-LINGUA 2
NIPT: M04208003V

TRADUCTOR

Vaso Kola

Vaso KOLA

Lingüista Nipt M04208003V



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
DHOMA KOMBËTARE E NOTERISË
DEGA VENDORE KORCË

NOTER BLEDAR E. ZAKE
ADRESA Lagje Nr.6, Rr. 28 Nentori,
Godina Nr.3
TEL: 0694086756

VËRTETIM I NJËSISË ME ORIGJINALIN

Nr. repertori: 1972

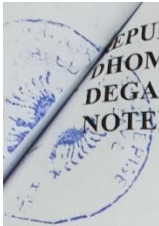
Korce më 16/04/2021

Ligjet referuese:

- 1.Ligji nr. 7850, datë 29/07/1994 "Kodi Civil i Republikës së Shqipërisë", i ndryshuar
- 2.Ligji nr. 9887, date 10/03/2008 "Për mbrojtjen e të dhënave personale", i ndryshuar
- 3.Ligji nr. 110, datë 20/12/2018 "Për Notarinë"



V2021033560065330023



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
 DHOMA KOMBËTARE E NOTERISË
 DEGA VENDORE KORÇË
 NOTER BLEDAR E. ZAKE



VËRTETIM NJËSIE ME ORIGINALIN

Sot, më datë 16/04/2021, para meje Noterit BLEDAR E. ZAKE, Anëtar në Dhomën Kombëtare të Noterisë, Dega Vendore KORÇË, me zyrë në adresën Lagje Nr.6, Rr. 28 Nentori, Godina Nr.3, u paraqit personalisht:

KËRKUES/IT:

Mikel Jordhani, atësia Petraq, amësia Premti, shtetas Shqiptar, lindur në Korçë dhe banues në KORÇË, me adresë Dhimiter Denasi 02330050; Nd. 11; H. 6; Ap. 27; Korçë; Korçë; 7001; Korçë, lindur më 16/12/1989, gjendja civile “beqar”, madhor, me zotësi të plotë juridike për të vepruar, për identitetin e të cilit u garantova me Leternjoftim ID nr. 034463733 dhe nr. personal I91216057M, i cili paraqiti para meje :

Shqyrtim Dhe Miratim I Studimit

Unë Noteri, pasi i bëra të qartë personit të mësipërm, përgjegjësinë penale në rast paraqitje të dokumenti të rremë; bëra krahasimin e përmbajtjes së dokumentit origjinal me fotokopjen e paraqitur, mbi të cilat më rezulton se nuk janë bërë korrigjime, shtesa, fshirje, a shenja të tjera të dyshimta.

Si rrjedhim, në bazë të nenit 62, shkronja “i”, nenit 129 të ligjit nr. 110/2018 “Për Noterinë”; Vërtetoj se fotokopja e dokumentit të paraqitur nga kërkuesi para meje Noterit, është e njëjtë me dokumentin origjinal.

Në zbatim të ligjit nr. 9887, datë 10.03.2008 “Për mbrojtjen e të dhënave Personale”, unë Noteri deklaroj se do të ruaj dhe përpunoj të dhënat personale të kërkuesit të këtij dokumenti, në mënyrë të drejtë dhe të ligjshme.

NOTER

BLEDAR E. ZAKE





REPUBLIKA E SHQIPËRISË
MINISTRIA E SHËNDETËSISË
DHE MBROJTJES SOCIALE
KOMITETI I ETIKËS

Nr 98/ 14 Prot

Tiranë, më 09.04 2021

Lënda: Shqyrtimi dhe Miratimi i studimit

Dr. Mikel Jordhani
Mjek Rheumatolog
Spitali Rajonal
Korçë

Komiteti i Etikës, në mbledhjen e datës 26 Shkurt, 2021, mori në shqyrtim kërkesën dhe dokumentacionin e paraqitur nga Dr. Mikel Jordhani, mjek Rheumatolog në Spitalin Rajonal Korçë, aplikues i studimit me titull: "Karakteristikat klinike dhe ekokardiografike të pacientëve diabetikë me Insuficiencë Kardiake. Diferencat me pacientët jo-dibetikë me Insuficiencë Kardiake".

Komiteti i Etikës pasi shqyrtoi kërkesën dhe dokumentacion Nr.98/ 5 prot, datë 10.02.2021, dhe objektivi i studimit është vlerësimi dhe analiza e diferencave të parametrave klinike dhe ekokardiografike (strukturale dhe funksionale) midis pacientëve diabetikë dhe atyre jo-diabetikë me Insuficiencë Kardiake. Ky studim mund të shërbejë për të identifikuar rëndësia e njohjes sa më të mirë të alternativave kardiake që prodhohen në pacientët me Insuficiencë Kardiake dhe Diabet Mellitus, dhe aspektet diferenciale të kësaj patologjie në diabet.

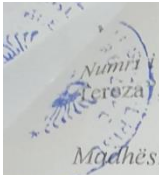
Sa më sipër, Komiteti i Etikës, konstatoi se janë përmbushur të gjitha kushtet për lëshimin dhe miratimin e këtij studimi dhe votuan unanimitisht "Pro për studimin me titull "Karakteristikat klinike dhe ekokardiografike të pacientëve diabetikë me insuficiencë kardiake. Diferencat me pacientët jo-dibetikë me insuficiencë kardiake", mbështetur në nenin 22 e vijues të Ligjit Nr. 105/2014 "Për barnat dhe shërbimin farmaceutik" dhe në Udhëzimin të Ministrisë së Shëndetësisë Nr. 226., datë 8.3.2018 "Për provat klinike" vendosi sa më poshtë:

MIRATIMI I STUDIMIT

1.T'i jepet miratimi porositësit të studimit me titull: "Karakteristikat klinike dhe ekokardiografike të pacientëve diabetikë me Insuficiencë Kardiake. Diferencat me pacientët jo-dibetikë me Insuficiencë Kardiake", për fillimin e studimit sipas kushteve të paraqitura në protokollin përkatës.

Titulli i protokollit: "Karakteristikat klinike dhe ekokardiografike të pacientëve diabetikë me Insuficiencë Kardiake. Diferencat me pacientët jo-dibetikë me Insuficiencë Kardiake".

Aplikues i studimit është Dr. Mikel Jordhani, mjek Rheumatolog në Spitalin Rajonal Korçë.
Periudha kohore: 2 vjet.



Numri i Qendrave në Republikën e Shqipërisë është një në Qendrën Universitare "Nënë Tereza", Tiranë.

Madhësia e kampionit është 138 (njëqind e tridhjetë e tetë) persona.

Mosha e pacientëve që pritet të përfshihen në studim është mbi 18 vjeç.

Studimi/ prova klinike duhet të kryhet në pajtim me Deklaratën e Helsinkit mbi të drejtat e personave të përfshirë në studim dhe në përputhje me legjislacionet në fuqi.

Udhëzohet porositësi i studimi që në përfundim të studimit të njoftojë me shkrim Komitetin e Etikës dhe të paraqesë një raport me rezultatin e studimit.

Komiteti i Etikës duke dhënë miratimin gjithashtu rezervon të drejtën që pas informimit paraprak të investigatorit kryesor, mund të inspektojë, monitorojë studimin në të gjithë hallkat e tij.

Kyetary i Komitetit të Etikës

Prof. DR. MIRA RAKACOLLI



Anexo 2. Informe favorable del Comité ético de Investigación clínica de la Universidad Católica San Antonio de Murcia.



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	"Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. Diferencias con los pacientes con insuficiencia cardíaca no diabéticos"	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dr.	José Abellán Alemán	jahellan@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	28/05/2021	Código	CE052104
--------------	------------	---------------	----------

Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	
Investigación experimental no clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, personas sanas, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional, psicológica o comportamental en humanos	X
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada obsta



Universidad Católica San Antonio - Vicerrectorado de Investigación. Sala de n.º 7844 31/05/2021 17:17:56

Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	<input checked="" type="checkbox"/>
Emitir Informe Desfavorable	<input type="checkbox"/>
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	<input type="checkbox"/>

MOTIVACIÓN
Incrementará conocimientos en su área.

Vº Bº El Presidente,



Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez

El Secretario,



Fdo.: José Alarcón Teruel

Anexo 3. Declaración de compromiso del equipo investigador.

DECLARACIÓN DE COMPROMISO DEL EQUIPO INVESTIGADOR

El Equipo Investigador que desarrollará en el Centro Hospitalario Universitario Madre Teresa, Tirana, Albania el ensayo clínico titulado "*Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca. Diferencias con los pacientes con insuficiencia cardiaca no diabéticos*", con código de Protocolo CE052104, está constituido por los investigadores abajo firmantes, los cuales se comprometen a:

A) Participar en el ensayo clínico arriba citado, cuyo Promotor es Mikel Jordhani, asumiendo las obligaciones que les son propias en el Protocolo de los que trae causa el presente documento, y que los que suscriben declaran haber leído y conocer.

B) Respetar y cumplir los requerimientos legales para la realización de ensayos clínicos, conociendo y aceptando las responsabilidades relativas a su participación en este tipo de investigación clínica.

C) Garantizar que los participantes sujetos del ensayo clínico, sean tratados y controlados siguiendo lo establecido en el Protocolo informado por el Comité Ético de Investigación Clínica y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

D) Respetar y cumplir las normas éticas y de buena práctica clínica aplicables a este tipo de ensayos.

Para lo cual firman el presente documento en Murcia.....a....de....de.....

El Investigador Principal

D. Mikel Jordhani

Servicio de Cardiología del Centro Hospitalario Universitario Madre Teresa,
Tirana, Albania

Anexo 4. Consentimiento Informado del paciente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,, con DNI:.....

DECLARO:

Haber sido informado/a del estudio y procedimientos de la investigación del Proyecto titulado: *Características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca. Diferencias con los pacientes con insuficiencia cardíaca no diabéticos.*

Los investigadores que van a acceder a mis datos personales y a los resultados de las pruebas son: *Mikel Jordhani, José Abellán Alemán y Vivencio Barrios Alonso.*

Asimismo, he podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que me presto de forma voluntaria al mismo y que en cualquier momento puedo abandonarlo sin que me suponga perjuicio de ningún tipo.

CONSIENTO:

1.-) Someterme a las siguientes pruebas exploratorias (en su caso):
ecocardiografía

2.-) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones a las que se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS ÁREAS DE CONOCIMIENTO CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En Guadalupe (Murcia) a de de 202

El investigador,

Fdo:.....

Fdo:.....

KONSENSUSI I INFORMUAR I PACIENTIT

EMER ATESI MBIEMER _____

DATA E LINDJES ____/_____/____

NR. KARTELE _____

DATA E SHTRIMIT _____

DEPARTAMENTI _____

SHËRBIMI _____

DIAGNOZA

EKZAMINIMET:

- ANALIZA LABORATORIKE (Gjak komplet, Glicemi esell, HbA1c, uricemi, creatinine, urea, ALT, AST, ALP, GGT, Lipidogramë e fraksionuar)
- EKOKARDIOGRAFIA TRANSTORAKALE

Nëpërmjet këtij konsensusi, pacienti në fjalë u informua mbi diagnozën dhe ekzaminimet e rekomanduara, si dhe dha pëlqimin e tij mbi mundësinë që të dhënat e tij, të anonimizuara, të përdoren për studimin klinik me titull: **Karakteristikat klinike dhe ekokardiografike të pacientëve diabetikë me insuficiencë kardiake. Diferencat me pacientët jo-diabetikë me insuficiencë kardiake.**

Unë i nënshkruari _____ deklaroj se jam plotësisht i informuar mbi përdorimin e të dhënave të mia të anonimizuara për studimin klinik në fjalë, dhe kam marrë verbalisht nga Dr. _____, të gjitha informacionet që më nevojiteshin. Jap pëlqimin tim për përdorimin e të dhënave të mia sipas kushteve të sipërpërmëndura.

Pacienti (Emër Mbiemër, Firma)

Mjeku (Emër Mbiemër, Firma)

Anexo 5. Cronograma del Plan de Investigación (Diagrama de Gantt).

Etapas	Tiempo En Meses																																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36						
Planificación																																										
Elección del Tema	█																																									
Revisión Bibliográfica		█	█	█	█																																					
Elaboración del Proyecto			█	█	█	█																																				
Organización																																										
Formación y adiestramiento			█	█	█	█	█	█																																		
Entrega del proyecto al CE Albania								█	█	█																																
Entrega del proyecto al CE UCAM											█																															
Aceptación de los permisos												█																														
Ejecución																																										
Acumulación de datos													█	█	█	█	█	█	█	█																						
Análisis de datos																																										
Procesamiento y Análisis de datos																								█	█	█	█	█	█													
Preparación de tesis y presentación																																										
Defensa de Tesis Doctoral																																								█	█	█

CE, Comité de Ética; UCAM, Universidad Católica San Antonio de Murcia

