

CAMBIOS HEMODINAMICOS PRECOSES EN PACIENTES CON RESISTENCIA INSULÍNICA

Johanna colmenares¹, Roald Gómez-Pérez¹, Rodolfo Odreman², Lenin Valeri¹, Vanesa Villarroel³, Tulio Nuñez², Gabriela Arata-Bellabarba³.

¹Unidad de Endocrinología, ²Instituto de Cardiología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. ³Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Dpto. de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida- Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Determinar cambios hemodinámicos, estructurales y funcionales de pacientes con resistencia insulínica y sin síndrome metabólico.

Métodos: Se seleccionaron diez pacientes de ambos sexos con diagnóstico de resistencia insulínica. Diez pacientes sanos ajustados por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) constituyeron el grupo control. El IMC y la presión arterial fueron registrados. Los pacientes fueron sometidos a una prueba de tolerancia oral a la glucosa. El índice de HOMA_{IR} fue utilizado para el cálculo de la resistencia insulínica (HOMA_{IR}: valor \geq 2,5). La concentración de norepinefrina plasmática (NE) se cuantificó por HPLC. Los parámetros hemodinámicos, estructurales y funcionales del corazón fueron evaluados mediante el ecocardiograma bidimensional, eco doppler pulsado y doppler pulsado tisular.

Resultados: La glucemia, la insulina basal y post-carga y el HOMA_{IR} fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes. El índice cardiaco resultó significativamente más bajo en el grupo de pacientes. La concentración de NE se correlacionó en forma positiva y estadísticamente significativa con las concentraciones de insulina basal y post-carga. La presión arterial diastólica se correlacionó en forma negativa y estadísticamente significativa con la insulina post-carga solo en el grupo control. El volumen diastólico final del ventrículo izquierdo se correlacionó en forma positiva y estadísticamente significativa con la insulina y el HOMA_{IR} en el grupo de pacientes pero no en el grupo control.

Conclusiones: Los niveles de insulina plasmática podrían desempeñar un papel muy importante en la modulación de los niveles plasmáticos de NE en pacientes con resistencia insulínica. La sobreactivación del sistema nervioso simpático podría condicionar anomalías en el volumen sistólico final y el índice cardiaco, los cuales constituirían los cambios hemodinámicos adaptativos precoces en pacientes con resistencia insulínica sin síndrome metabólico.

Palabras clave: Cambios hemodinámicos, resistencia insulínica.

ABSTRAC

Objective: To determine the haemodynamic, structural and functional changes in insulin-resistant subjects

Methods: Ten insulin-resistant subjects were studied. Asymptomatic subjects were studied as a control group. Blood pressure and body mass index were registered. Standard oral glucose tolerance test was performed. Plasma glucose and insulin were measured at baseline and 2 hours post glucose load. Insulin resistance index HOMA_{IR} was calculated. Insulin resistance was considered if HOMA_{IR} value was \geq 2.5. Plasma norepinephrine (NE) was measured by HPLC. In order to examine the mass and cardiac function, bi-dimensional echocardiogram and imaging doppler tissue were performed.

Results: Plasma glucose, insulin and HOMA_{IR} were significantly higher in insulin-resistant subjects. There was no significant difference in plasma NE concentration between groups. The cardiac index was the only haemodynamic variable found to be significantly lower in insulin resistant subjects. A significant positive correlation between NE with fasting and post load insulin concentration was observed. In control group, a significant negative correlation between diastolic blood pressure and post load insulin concentration was observed. The left ventricle systolic end-volume was positively and significantly correlated with insulin and HOMA_{IR} in insulin-resistant subjects, but not in controls.

Conclusions: Insulin levels may play role in modulating plasma NE levels, particularly in insulin-resistant subjects. The increased sympathetic activity in these subjects might lead to an abnormality in the left ventricle systolic end-volume and cardiac index, which might be the earlier adaptative haemodynamic changes due to cardiac post-load.

Key words: Haemodynamic changes, insulin-resistance.

Artículo recibido en: Enero 2006. Aceptado para publicación en: Marzo 2006.

Dirigir correspondencia a: Dr. Roald Gomez. roaldg p@intercable.net.ve

INTRODUCCION

La incidencia mundial de diabetes mellitus ha alcanzado proporciones epidémicas y es una de las principales causas de morbi-mortalidad en los países desarrollados. La enfermedad cardiovascular acelerada es frecuente en los pacientes diabéticos, observándose una alta incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva¹⁻⁵. Esto es producto de la estrecha relación entre diabetes y enfermedad arteriosclerótica, en asociación con otros factores de riesgos cardiovasculares como: la hipertensión arterial, las dislipidemias y el tabaquismo⁶. Independientemente de los factores de riesgo cardiovascular, la diabetes condiciona una disfunción cardíaca primaria y una alteración de la remodelación cardíaca, denominada miocardiopatía diabética, que parece contribuir al síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva⁷.

La cardiomiopatía diabética se caracteriza por el desarrollo de hipertrofia del cardiomiocito y fibrosis intersticial, acompañada de apoptosis o muerte celular programada. Hemodinámicamente, la miocardiopatía diabética resulta en un estado restrictivo severo que se expresa por una relajación cardíaca alterada que progresa a una franca falla de contractilidad miocárdica⁸. Hecho observado en estudios ecocardiográficos donde se ha detectado hipertrofia ventricular izquierda (HVI), con leve reducción de la función ventricular sistólica⁹. En estudios experimentales se ha demostrado que los trastornos metabólicos asociados a la diabetes mellitus, como el estado de resistencia insulínica, la hiperglucemia y la alteración del transporte de los lípidos, alteran directamente la estructura y función cardíaca y favorecen el desarrollo de la miocardiopatía diabética¹⁰⁻¹². La disfunción del cardiomiocito, se caracteriza por una disminución en la utilización de glucosa como fuente de energía, debida a un estado de resistencia insulínica que asociado a un aumento de la concentración de ácidos grasos libres, lleva a un estado de lipotoxicidad, el cual conduce a la remodelación miocárdica. En cortes histológicos de animales y humanos diabéticos, se han reportado modificaciones de la arquitectura del cardiomiocito caracterizadas por hipertrofia celular, incremento de la cantidad del colágeno de la matriz con aumento de los triglicéridos y de los lípidos de membrana¹³⁻¹⁶. Estos cambios están a su vez asociados a alteraciones en el metabolismo del calcio, con daño de las proteínas contráctiles así como a la inducción de la producción de especies reactivas de radicales libres, que finalmente conllevan a la apoptosis celular y depresión de la función mecánica del corazón del paciente diabético¹⁷.

Como consecuencia de la depresión miocárdica y la

hipoperfusión sistémica en pacientes diabéticos, existe una activación del sistema neurohormonal, renina-angiotensina- aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS), los cuales en conjunto con la estimulación de otros sistemas autocrinos y paracrinos del músculo cardíaco, condicionan cambios compensadores en el tamaño y la forma de las cámaras cardíacas¹⁸. La insulina a niveles fisiológicos modula la actividad simpática. En estados que cursan con hiperinsulinismo o resistencia insulínica se observa una sobre expresión de la actividad simpática neural y de catecolaminas, que se traduce en cambios de la actividad cardíaca¹⁹. A nivel celular, la activación del SRAA y SNS conllevan a un defecto en la señal del receptor β adrenérgico, con la expresión de la carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT-1), así como la reexpresión del programa de genes fetales y del péptido natriurético auricular a nivel del músculo cardíaco del ventrículo, en una alteración de la proporción de las isoformas α (ligera) y β (lenta) de la cadena pesada de la miosina con predominio de esta última, y un incremento de la expresión de la actina en el corazón, sumado a un *downregulation* de la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SERCA 2) cambios característicos de la disfunción ventricular sistólica y diastólica, como mecanismo compensatorio para disminuir el consumo miocárdico de energía²⁰⁻²⁶.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la diabetes es un factor de riesgo independiente para la hipertrofia cardíaca, la disfunción contráctil y la falla cardíaca^{9,11,27}.

El Strong Heart Study²⁷ demostró que la diabetes y la intolerancia a los carbohidratos, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular, se asocian con una masa ventricular izquierda incrementada y una disminución de la función tanto diastólica como sistólica. Por otro lado, el Framingham Heart Study encontró una asociación entre el tamaño de la aurícula izquierda, como efecto de disfunción diastólica, en pacientes con intolerancia a los carbohidratos y resistencia insulínica. Este efecto fue observado con una mayor frecuencia en mujeres que en hombres²⁸.

Conociendo los efectos que sobre el músculo cardíaco media el tono simpático aumentado y la relación de este último con los estados de resistencia insulínica se propone estudiar los cambios estructurales y funcionales del corazón determinados por la ecocardiografía, en pacientes con resistencia insulínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: es un estudio simple ciego, transversal.

Muestra: El grupo de estudio fueron 10 pacientes, seleccionados de la consulta de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), con diagnóstico de resistencia insulínica y con un índice $HOMA_{IR}$ mayor de 2.5. La edad promedio fue de 28.10 años con un rango de 20 a 40 años, nueve del sexo femenino y uno del sexo masculino. Criterio de exclusión: intolerancia a los carbohidratos y/o diabetes mellitus, medicamentos que alteran el estado metabólico y/o el sistema cardiovascular, obesos, fumadores de más de 10 cigarrillos diarios, actividad física extrema, enfermedad cardíaca, insuficiencia renal. El grupo control se conformó con 10 sujetos clínicamente sanos, ajustados por edad, sexo e índice de masa corporal, al grupo de estudio, con valores del índice de $HOMA_{IR}$ menor de 2.5. Todos los sujetos dieron su consentimiento para participar en el estudio de manera verbal y por escrito.

Protocolo clínico: los sujetos seleccionados fueron citados al servicio de Endocrinología del IAHULA; se registró la edad, el sexo, los antecedentes familiares de diabetes y de HTA en primer grado de consanguinidad; se realizó una evaluación clínica, se registraron las medidas antropométricas: peso, talla, la circunferencia de cintura (CC) y se calculó, por el método de Quetelet [peso (kg) / talla² (m²)] el índice de masa corporal (IMC); después de 10 min de reposo en posición supina, se registró la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC), y se obtuvo una muestra de sangre para la cuantificación de norepinefrina. Se calculó la presión arterial media (PAM) utilizando la siguiente ecuación: $(PAS+2PAD)/3$.

Después de una dieta rica en carbohidratos (150 gr. diarios) por tres días, el cuarto día en ayunas de 8 horas, se tomó una muestra de sangre para la determinación de glucemia e insulina y norepinefrina. Luego de recibir una carga oral de glucosa de 75 gr, se tomó una segunda muestra de sangre (2 horas) para determinar glucemia e insulina postcarga. A todos los sujetos se les realizó un ecocardiograma con monitoreo electrocardiográfico para la evaluación de la masa y la función cardíaca.

Determinaciones de laboratorio: la glucemia se cuantificó por el método enzimático-espectrofotométrico (Laboratorios Biosystems, glucosa oxidasa-peroxidasa), valores normales 70 – 110 mg/dL; la insulina por radioinmunoanálisis con un kit comercial (ICN Pharmaceuticals, Inc CA, U.S.A), rango normal de 4,3 a 19,9 μ UI/mL. La resistencia insulínica fue calculada por el índice Homeostasis

Model Assesment ($HOMA_{IR}$) utilizando la ecuación de Matthews²⁹: $(\text{glucemia-mmol/L} \times \text{insulina-mU/L}) / 22,5$. Valor normal menor de 2,5. La norepinefrina se cuantificó por cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica (HPLC). **Evaluación ecocardiográfica:** la evaluación cardiovascular se realizó en el Instituto de Cardiología del IAHULA, utilizando un ecocardiógrafo Hewlett Packard SONOS 2000. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo se llevó a cabo dicha exploración tanto modo M (un solo plano) como bidimensional (MM-2D), además estudio Doppler de flujos mitral y tisular. Los parámetros evaluados fueron: el índice de masa cardíaca del ventrículo izquierdo (IMVI), determinado por los diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo (DDVI y DSVI), el espesor del septum interventricular y el espesor de la pared posterior (PP); la función sistólica ventricular determinada por el acortamiento fraccional y la fracción de eyección sistólica para lo cual se determinaron los volúmenes diastólico y sistólico final (VDF y VSF). El IMVI fue calculado utilizando la fórmula de Deveroux y Reichek³⁰ y para la determinación de los diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo, se utilizaron los lineamientos recomendados por la Sociedad Americana de Ecocardiografía³¹. Además se realizó el cálculo de las variables hemodinámicas como el volumen latido (VDF-VSF), el índice cardíaco (gasto cardíaco / superficie corporal), RMP ($PAM \times 80 / \text{gasto cardíaco}$); y se determinó el diámetro diastólico del ventrículo derecho, diámetro AP de la raíz aórtica y el diámetro AP de la aurícula izquierda con su volumen el cual constituye un parámetro fidedigno de agrandamiento auricular izquierdo.

Se realizó exploración con Doppler pulsado, la cual es una técnica que permite evaluar el flujo sanguíneo en un punto específico dentro del corazón; se hizo la evaluación del flujo mitral mediante la determinación de la velocidad de las ondas E y A del llenado transmitral, el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y el tiempo de desaceleración de la onda E, que permitieron evaluar la función diastólica de ambos ventrículos. El doppler tisular consta de 3 ondas: ondas Ea, que refleja la relajación precoz, onda Aa, que refleja la relajación tardía y la Sa, que refleja el movimiento apical del anillo mitral durante la sístole; además se estudio la relación E/Ea la cual permite evaluar la presión de llenado ventricular diastólico.

Análisis estadístico: la diferencia entre los promedios de las variables continuas de pacientes versus controles se determinó mediante la aplicación del Mann Whitney test. Para determinar las posibles

asociaciones entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró como significancia estadística una p menor de 0,05.

RESULTADOS

En la Tabla I se presentan los datos antropométricos y metabólicos obtenidos en ambos grupos. El grupo control, conformado por sujetos clínicamente sanos, esta ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal, al grupo de estudio. No se observaron diferencias significativas entre los valores de frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, diastólica, y media. La concentración promedio de norepinefrina fue mayor en el grupo de estudio que en el grupo control ($280,20 \pm 252,48$ vs $117,70 \pm 89,47$), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El promedio de las glucemias basal y 2 horas post-carga están dentro del rango normal en ambos grupos, sin embargo, cuando se comparan entre si, el promedio obtenido en el grupo de estudio fue estadísticamente mas alto ($p < 0.05$). El promedio de los valores de insulina basal y 2 horas post-carga fueron significativamente mas altos en el grupo de estudio comparado con el grupo control ($p < 0.05$) y el índice $HOMA_{IR}$ fue estadísticamente mayor en el grupo de estudio ($p < 0,0001$). Estos parámetros confirman la condición de resistencia a la insulina, característica del grupo de estudio.

Tabla I. Variables antropométricas, clínicas y metabólicas en el grupo control y grupo de estudio. Promedio \pm desviación estándar ($X \pm DE$).

	Grupo Control	Grupo de Estudio
Edad (años)	29,60 \pm 4,84	28,10 \pm 4,43
Peso (Kg.)	61,94 \pm 10,88	63,61 \pm 10,24
Talla (cm)	159,30 \pm 0,008	160,00 \pm 0,008
IMC (Kg/m ²)	24,29 \pm 2,41	24,81 \pm 2,82
Sup. Corporal (m ²)	1,59 \pm 0,11	1,58 \pm 0,16
PAS (mmHg)	108,00 \pm 7,89	110,00 \pm 9,43
PAD (mmHg)	68,00 \pm 6,32	69,00 \pm 5,68
PAM (mmHg)	81,33 \pm 3,71	82,66 \pm 5,83
Pulso (latidos/min)	78,30 \pm 5,29	77,10 \pm 8,61
Norepinefrina	117,70 \pm 89,47	280,20 \pm 252,48
Glucemia basal (mg/dl)	73,60 \pm 6,93	81,60 \pm 9,45*
Glucemia P-C (mg/dl)	79,30 \pm 16,70	99,10 \pm 11,63*
Insulina Ayunas (UI/ml)	7,84 \pm 2,12	25,48 \pm 10,45**
Insulina P-C (UI/ml)	23,09 \pm 8,14	110,27 \pm 52,39**
$HOMA_{IR}$	1,41 \pm 0,39	5,16 \pm 2,38**

* $P < 0.05$ ** $P < 0,0001$

El promedio del índice cardiaco fue significativamente menor ($p < 0,05$) en el grupo con resistencia a la insulina; la cifra promedio del gasto cardiaco

estuvo por debajo del limite inferior de la normalidad pero no fue estadísticamente diferente al compararla con el grupo control. La resistencia vascular periférica se encontró por encima del límite superior de la normalidad, pero la diferencia con respecto al grupo control no fue significativa. El resto de las variables ecografiográficas medidas fue similar en ambos grupos (Tabla II).

Tabla II. Parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos en el grupo con resistencia insulínica y en el grupo control.

	Grupo Control	Grupo de Estudio
IMVI(g/m ²)	58,80 \pm 16,02	58,60 \pm 13,58
DDVI (mm)	42,00 \pm 4,19	41,60 \pm 4,20
DSVI (mm)	25,90 \pm 3,67	27,00 \pm 3,59
Septum Interventric. (mm)	7,90 \pm 1,29	8,10 \pm 1,20
Espesor Pared		
Posterior (mm)	7,20 \pm 0,78	7,30 \pm 0,95
Fracción Eyección (%)	63,80 \pm 4,54	62,10 \pm 4,31
Volúmen Diastólico		
Final (cc)	63,30 \pm 7,07	62,20 \pm 6,88
Volúmen Sistólico		
Final (cc)	22,80 \pm 4,61	23,20 \pm 2,30
Volumen Latido (ml)	40,50 \pm 4,74	39,00 \pm 6,27
Gasto Cardiaco (l/min)	317,30 \pm 0,40	3,01 \pm 0,62
Índice Cardiaco (l/min/m ²)	1,98 \pm 1,84	1,78 \pm 2,61*
Aorta	26,40 \pm 1,58	25,60 \pm 1,96
AI	28,40 \pm 1,35	30,20 \pm 3,01
VD	21,70 \pm 1,64	20,40 \pm 1,58
RVP	2,08 \pm 0,24	2,28 \pm 0,24

Promedio \pm desviación estándar ($X \pm DE$). IMVI: índice masa ventrículo izquierdo; DDVI: diámetro diastólico ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico ventrículo izquierdo; Aorta: Diámetro AP de la raíz aórtica; AI: Diámetro AP de la aurícula izquierda; VD: diámetro diastólico del ventrículo derecho; RVP: resistencia vascular periférica. * $p < 0,05$

En la Tabla III se muestran los parámetros obtenidos por eco doppler y doppler pulsado tisular en pacientes con resistencia insulínica y controles. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dichas variables.

Tomando los 2 grupos juntos, se observó una asociación positiva entre la norepinefrina con la insulina basal: $r = 0.511$; $p < 0.05$ y con la insulina dos horas postcarga $r = 0.698$, $p < 0,001$. En el grupo con resistencia insulínica el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (VSF) se correlacionó positivamente con la insulina basal: $r = 0,724$, $p < 0,001$ y con el $HOMA_{IR}$, $r = 0,664$, $p < 0,005$. En el grupo control la presión arterial diastólica y la presión arterial media tuvieron una correlación negativa con la insulina dos horas post-carga $r = - 0.651$ y $r = - 0.642$ con un valor de $p < 0.005$ respectivamente

Tabla III. Parámetros del eco-doppler pulsado y del doppler pulsado tisular en el grupo con resistencia insulínica y en el grupo control.

	Grupo Control	Grupo de Estudio
Onda E mitral (cm/seg)	75,60±11,21	80,40±11,44
Onda A mitral (cm/seg)	41,60±8,30	45,50±9,55
Onda E/A mitral (cm/seg)	1,83±0,42	1,82±0,48
TDOE (mseg)	134,50±15,71	131,50±8,83
TRIV (mseg)	77,00±7,15	75,00±7,07
Ea septal (cm/seg)	15,88±0,82	15,14±1,71
Aa septal (cm/seg)	8,44±1,13	8,17±1,16
Sa septal (cm/seg)	8,83±1,05	8,58±0,57
E/Ea	4,80±0,75	5,33±0,94

Promedio ± desviación estándar (X ±DE).TDOE: tiempo de desaceleración onda e; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; Ea: onda precoz Aa: onda tardía Sa: onda sistólica, E/Ea: Llenado ventricular diastólico

DISCUSIÓN

Es bien conocido que la diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, por su asociación con cambios en la estructura y función del ventrículo izquierdo^{27,31}. Algunos autores^{28,32,33} han relacionado los cambios morfofuncionales del corazón con estados precoces de alteración en el metabolismo de los carbohidratos específicamente en pacientes con diferentes grados de intolerancia oral a la glucosa y resistencia insulínica, sin embargo, no hay reportes acerca de la relación entre resistencia insulínica como entidad única e independiente de otros factores de riesgo cardiovascular y cambios en los parámetros hemodinámicos, estructurales y funcionales del corazón, en pacientes sin intolerancia oral a la glucosa y/o diabetes. Es por ello que los resultados de este estudio son los primeros que muestran anomalías en el volumen sistólico final y el índice cardíaco, en pacientes con resistencia insulínica.

En nuestro estudio la norepinefrina se correlacionó positivamente con la insulina basal y postcarga en la totalidad de los sujetos. Esto reafirma la asociación entre resistencia insulina, hiperinsulinismo y activación del sistema nervioso simpático. Dado que la sobre estimulación del sistema nervioso simpático lleva a un aumento en el número de los receptores ≤ a nivel miocárdico, produciendo hipertrofia del miocito y apoptosis del mismo con fibrosis intersticial y reducción de la función contráctil³⁴⁻³⁶, se puede sugerir que la exposición crónica a un tono simpático, moderadamente elevado, condicionaría a través del

tiempo a la aparición de los cambios hemodinámicos y/o morfofuncionales observados en el corazón de los pacientes con resistencia insulínica. En nuestro estudio las variables hemodinámicas y los parámetros ecocardiográficos que evalúan estructura y función del corazón resultaron ser similares cuando se compararon ambos grupos, sin embargo cuando los resultados obtenidos con las variables: gasto cardíaco, resistencia vascular periférica y el índice cardíaco, sugieren un incremento de la post-carga como alteración hemodinámica adaptativa en el corazón de pacientes con resistencia insulínica, los cuales podrían ser consecuencia de un tono adrenergico elevado.

Chinali y cols³⁷ demostraron que la presión arterial es el factor más fuertemente asociado con enfermedad cardíaca preclínica en forma independiente de los otros componentes del Síndrome Metabólico inclusive, en el grupo de pacientes con tensión arterial normal alta. En nuestros resultados obtuvimos una asociación negativa entre presión arterial diastólica, presión arterial media e insulina post-carga en el grupo de controles, pero no en el grupo de pacientes con resistencia a la insulina, esto sugiere que la insulinosensibilidad llevaría a una disminución de la presión arterial diastólica y de la presión arterial media, y por ende a un aumento del gasto cardíaco y del índice cardíaco. Ferrannini y cols³⁸ reportaron una asociación entre disminución de la sensibilidad a la insulina y un incremento de la presión arterial diastólica lo cual podría contribuir a la génesis de la hipertensión arterial esencial en pacientes no diabéticos, no hipertensos. Varios mecanismos han sido planteados para tratar de explicar el mecanismo por el cual la resistencia insulínica conduce a un aumento de la presión arterial, entre ellos se plantea una inhibición de la vasodilatación mediada por la hormona y una regulación en alta del tono simpático y del tono antinatriurectico³⁹.

El eco doppler pulsado para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo ha sido utilizado, en animales de experimentación y en pacientes diabéticos por ser unos de los estudios mas sensibles^{40,41}. Las alteraciones encontradas en pacientes diabéticos corresponden a un incremento de la velocidad de flujo tardío mitral, una disminución de la velocidad de flujo mitral temprano, una disminución del tiempo de relajación isovolumétrica y una disminución del tiempo de desaceleración de la onda E mitral^{42,8,43}. Los resultados de nuestro estudio contrastan con los ya mencionados, ya que a pesar que los valores de la onda E temprana y la onda A tardía del flujo

transmitral fueron discretamente mayores en el grupo de pacientes cuando se compararon con el grupo control, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Es bien conocido que los hallazgos ecocardiográficos más precoces vistos en el corazón de pacientes con intolerancia oral a la glucosa y/o diabetes son indistinguibles de la función normal por lo que han sido denominados patrón pseudonormal, estas alteraciones consisten en un flujo diastólico temprano (onda E) reducido por lo que hay un retardo de la relajación, no obstante, como la presión de la aurícula izquierda aumenta, la onda E retorna a lo normal produciendo el patrón pseudonormal⁴⁴; estas alteraciones no han sido identificadas con las técnicas de evaluación estándar lo cual constituye un significativo impedimento para determinar los cambios sutiles que la diabetes y otras entidades podrían producir en el corazón. Nuevas técnicas tales como la medición del anillo mitral por imagen con doppler tisular podría ayudar a identificar las alteraciones de la función diastólica denominadas patrón pseudonormal⁴⁵. Esta técnica fue utilizada en nuestro estudio sin embargo los parámetros evaluados no mostraron anomalías y no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos.

Cuando se correlacionaron las variables metabólicas con las variables ecocardiográficas en el grupo de pacientes estudiados, se encontró asociación estadísticamente significativa del volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (VSF) con la insulina post-carga y HOMA_{IR}, esta correlación fue positiva; estos hallazgos permiten establecer la asociación entre resistencia insulínica e hiperinsulinismo como estados precoces de la alteración del metabolismo de los carbohidratos con los cambios hemodinámicos adaptativos en el corazón de pacientes con resistencia insulínica no hipertensos.

Es de hacer notar que una de las limitantes de nuestro estudio es el número de pacientes, sin embargo, seleccionar sujetos con resistencia insulínica, sin obesidad, hipertensión arterial, intolerancia oral a los carbohidratos, diabetes mellitus y/o dislipidemia, limitó la muestra, por lo que se hace necesario la realización de otros estudios para que evalúen los cambios precoces en los parámetros hemodinámicos, estructurales y funcionales del corazón de pacientes con resistencia insulínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kannel W, McGee D. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241:2035-2038.
2. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varricchio M, Rengo F. Congestive Heart Failure predicts the development of non insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione 3. Campania Group. *Diabetes Metab* 1997;23:213-218.
3. Aronow W, Ahn C. Incidence of heart failure in 2737 older persons white and without diabetes mellitus. *Chest* 1999;115:867-868.
4. Stratton I, Adler AI, Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular of type 2 diabetes (UKPDS 35) prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
5. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-1619.
6. Syvanne M, Taskinen M. Lipid and Lipoproteins as coronary risk factor in non-insulin dependent-diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350: S120-S123.
7. Rubler S, Duglash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595-602.
8. Schannwell C, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98:33-39.
9. Llercil A, Devereux RB, Roman MJ. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function. The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001;141: 992-998.
10. Litwin SE, Raya TE, Gay RG, Bedotto JB, Bahl JJ, Anderson PG, Goldman S, Bressler R. Chronic inhibition of fatty acid oxidation new model of diastolic dysfunction. *Am J Physiology* 1990;258:H51-H56.
11. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adult. The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1943-1949.
12. Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor- β 1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1947-1958.
13. Abel ED, Kaulbach HC, Tian R, Hopkins JC, Duffy J, Doetschman T, Minnemann T, Boers ME, Hadro E, Oberste-Berghaus C, Quist W, Lowell BB, Ingwall JS, Kahn BB. Cardiac hypertrophy with preserved contractile function after selective deletion of GLUT 4 from the heart. *J Clin Invest* 1999; 104:1703-1714.
14. Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, Hsu FF, Garcia R, Herrero P, Saffitz JE, Schaffer JE. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy *J Clin Invest* 2001;107:813-822.

15. Taegtmeier H, Mc Nulty P. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulations* 2002;105:1727-1733.
16. Young M, Mc Nulty P. Adaptation and maladaptation of the heart in Diabetes Part II potentials mechanism. *Circulation* 2002;105:861-1870.
17. Bell DS. Heart Failure: The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2433-2441.
18. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in treatment of heart failure. *Circulation* 1996;94:2285-2296.
19. Festa A, D Agostino R, Hales C. Heart Rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in non diabetic subjects. *Diabetes Care* 2000; 23:624-628.
20. Heyliger CE, Pierce GN, Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Cardiac alpha and beta adrenergic receptors alterations in diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1982;77:610-618.
21. Dillmann W. Diabetes mellitus and hypothyroidism induce changes in myosin isoenzyme distribution in the rat heart. In the rat heart. Do alterations in the fuel flux mediate this change? *Adv Exp Med Biol* 1986;194:469-479.
22. Rupp H, Elibam V, Dhalla NS: Modification of myosin of myosin isozymes and SR Ca (2+) pump ATPase of the diabetic rat heart by lipid-lowering interventions. *Mol Cell Biochem* 1994;132:69-80.
23. Lowes B, Gilbert E. Dynamic's changes in the expression of contractility-regulating genes in the failing human heart associated with improvement or deterioration in ventricular systolic function. *Circulation* 1998;I-361.
24. Panchal AR, Stanley WC, Kerner J, Sabbah HN. Beta receptor blockade decreases carnitine palmitoyl transferase 1 activity in dogs with heart failure. *J Card Fail* 1998;4:121-126.
25. Lowes B, Gilbert E. Beta blocker related improvement in ventricular function is associated with increased gene expression of SR CA2+ATPase. *J Am Coll Cardiol* 1999;33 :216A.
26. Lowes BD. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Eng J Med* 2002;346: 1357-1365.
27. 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;101:2271-2276.
28. 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;107:448-454.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28: 412-419.
30. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass | in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1997;55: 603-613.
31. Lee M, Gardin JM, Lynch JC. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997;43:133-136.
32. Paolisso G, Galderisi M, Tagliamonte MR, de Divitis M, Galzerano D, Petrocelli A, Gualdiero P, de Divitis O, Varricchio M. Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertensives: relationship with insulin. *Am J Hypertens* 1997;10:1250-1256.
33. Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, Zethelius B, Andren B, Hales CN, Lithell HO. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000;101:2595-2600.
34. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of α -adrenergic pathways. *Circulations* 1998;98:1329-1334.
35. Shizukuda Y, Buttrick PM, Geenen DL, Borczuk AC, Kitsis RN, Sonnemblick EH. α Adrenergic stimulations causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. *Am J Physiol* 1998;275:H961-H968.
36. Von Harsdorf R, Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulations* 1999;99:2934-2941.
37. Chinali M, Devereux R, Howard B, Roman M, Bella J, Liu J, Resnick H, Lee E, Best L, Simone G. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (The Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 93:40-44.
38. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacobs Yki, Jarinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure, role of age and obesity. European Group for the Study of insulin resistance (EGIR). *Hypertension* 1997;30:1144-1149.
39. Andrea N, Ferrannini E. Hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33: 417-429.
40. Semeniuk LM, Kryski A, Severson DL. Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-Glut-4 mice. *Am J Physiol* 2002;283:H976-H982.
41. Rajan SK, Gokhale SM. Cardiovascular function in patient's with insulin-dependent diabetes mellitus, a

- study using noninvasive methods. *Ann NY Acad Sci* 2002; 958:425-430.
42. Brown RA, Filipovich P, Walsh MF, Sowers JR. Influence of sex, diabetes and ethanol on intrinsic contractile performance of isolated rat myocardium. *Basic Res Cardiol* 1996;91:353-360.
43. Fang Z, Najos-Valencia O, Leano R, Marwick T. Patients with early diabetic heart disease demonstrate a normal myocardial response to dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:446-453.
44. Zhi Y, Prins J, Marwick T. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms and therapeutic implications. *Endoc Rev* 2004;25:543-567.
45. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HS, Oh NH, Lee MM, Park YB, Seo JD, Lee DW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480.