Miocardiopatía diabética: concepto, función cardíaca y patogenia

P. CODINACH HUIX, R. FREIXA PAMIAS

Servicio de Cardiología. Hospital de la Creu Roja. Barcelona

DIABETIC CARDIOMYOPATHY: CONCEPT, CARDIAC FUNCTION AND PATHOPHYSIOLOGY

RESUMEN

La miocardiopatía diabética es una enfermedad producida por la diabetes en sí misma, que se caracteriza por la presencia de disfunción ventricular izquierda, la cual puede ser diastólica, sistólica o mixta. Consideramos como causas de la miocardiopatía, por ser éstas consecuencia de la propia diabetes, las siguientes: enfermedad metabólica, fibrosis intersticial e hipertrofia miocelular, enfermedad microvascular y disfunción autonómica. Las enfermedades concomitantes con la diabetes (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y nefropatía), puesto que también se dan frecuentemente en ausencia de la misma, deben excluirse como causas de la citada miocardiopatía. No hay evidencia de que la miocardiopatía diabética aislada pueda producir clínica de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se ha objetivado la presencia de disfunción ventricular subclínica en diabéticos jóvenes asintomáticos sin otras patologías acompañantes capaces de afectar el músculo cardíaco, en los cuales debe asumirse que dicha afectación miocárdica es exclusivamente debida a la propia diabetes, pero carecemos de estudios sobre su evolución.

PALABRAS CLAVE: Miocardiopatía diabética. Disfunción ventricular izquierda. Diabetes juvenil.

ABSTRACT

The diabetic cardiomyopathy is a disease caused by diabetes and is characterised by the presence of diastolic and/or systolic left ventricular dysfunction. Diabetes may produce metabolic alterations, interstitial fibrosis, myocellular hypertrophy, microvascular disease and autonomic dysfunction. It is thought that all of them may cause cardiomyopathy.

Other abnormalities that are usually associated with diabetes such as hypertension, coronary artery disease and nephropathy should be excluded before diagnosing diabetic cardiomyopathy. There is no evidence that diabetic cardiomyopathy alone can produce heart failure. However, subclinical ventricular dysfunction has been described in young asymptomatic diabetic patients without other diseases that could affect the cardiac muscle. In these cases we should consider that diabetes is the only cause of the myocardial disease. More studies are needed to know the natural history of diabetic cardiomyopathy.

KEY WORDS: Diabetic cardiomyopathy. Left ventricular dysfunction. Diabetes type I.

Codinach Huix P, Freixa Pamiás R. Miocardiopatía diabética: concepto, función cardíaca y patogenia. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 313-320.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han evidenciado que la diabetes mellitus (DM) aumenta el riesgo de enfermedad coronaria (EC) y la mortalidad que ella comporta en relación a la población general. La EC es la responsable del 50% de muertes que se producen en la población diabética, provocando una mortalidad anual doble que la observada en la población no diabética y una reducción en la expectativa de vida de 5-10 años (1). Concretamente, el infarto de miocardio (IM) en los enfermos diabéticos conlleva una mortalidad 2-3 veces superior a la de la población no diabética y ello se debe principalmente al incremento de la mortalidad intrahospitalaria por insuficiencia car-

diaca (IC), shock cardiogénico y trastornos de la conducción. Por tanto, los pacientes diabéticos con IM presentan una mayor mortalidad por IC, siendo ello debido principalmente a 3 factores (2):

—Mayor frecuencia de IM silentes, lo que retrasa el diagnóstico y su tratamiento.

—Mayor gravedad de las estenosis coronarias.

—Presencia de una forma específica de miocardiopatía, independientemente de la EC, que puede facilitar la aparición de IC.

La existencia de esta miocardiopatía se conoce desde que Rubler y cols. (3), en 1972, hallaron una entidad diferenciada, capaz de producir disfunción ventricular izquierda, después

Trabajo aceptado: 9 de julio de 2001

Correspondencia: P. Codinach Huix. Servicio de Cardiología. Hospital de la Creu Roja. C/ Dos de Maig, 301. 08025 Barcelona.

de realizar un estudio postmortem en 4 pacientes con nefropatía diabética que presentaban IC sin signos de EC ni otras enfermedades capaces de provocar disfunción ventricular. La autopsia mostró lesiones de Kimmelstein-Wilson asociadas a hipertrofia y fibrosis miocárdica. Ello indujo a pensar que la diabetes *per se* es capaz de afectar la función ventricular izquierda, introduciéndose en la literatura médica el término, no aceptado por todos, de miocardiopatía diabética (MD) (4) para definir esta situación.

El concepto de MD específica continúa siendo actualmente objeto de debate, dado que la IC en los pacientes diabéticos se asocia con frecuencia a hipertensión arterial (HTA) y EC, siendo difícil desligar el daño miocárdico ocasionado por estas dos patologías del producido por la diabetes en si misma. Hay autores que dudan de si la DM *per se* es suficiente para explicar la presencia de miocardiopatía y únicamente aceptan el daño estructural miocárdico como consecuencia de los efectos de la diabetes asociada a la HTA, que tendría como primera manifestación la disfunción ventricular y en última instancia la IC (5). Bell (6) afirma que si la diabetes no se complica con neuropatía, nefropatía, retinopatía, HTA o EC no se produce disfunción ventricular o, en todo caso, ésta es ligera. Sin embargo, cuando se asocia a HTA no tratada y/o a isquemia miocárdica, la miocardiopatía subclínica ligera propia de la diabetes puede avanzar rápidamente a una disfunción diastólica clínicamente evidente y, más tardíamente, a una disfunción sistólica (6).

Posteriormente intentaremos argumentar que, efectivamente, existe una MD específica, aunque no se conozca cual es su evolución, lo que en gran parte es debido a la dificultad de desligar dicha entidad de las enfermedades comunmente asociadas a la propia evolución de la diabetes. Siguiendo a Zarich y Nesto (7) pensamos que aclara la cuestión diferenciar la MD de la "miocardiopatía en la diabetes", diferenciación conceptual que, no obstante, no ha tenido profusión en la literatura médica. Las enfermedades ligadas a la evolución de la diabetes que de alguna forma pueden afectar la función ventricular son: EC, HTA, nefropatía, enfermedad metabólica, disfunción nerviosa autónoma, enfermedad intersticial y enfermedad de los pequeños vasos (7). Las tres primeras enfermedades, sin embargo, ocurren también frecuentemente en ausencia de DM. Consideramos como MD el estado miocardiopático que puede desarrollarse en el corazón como consecuencia de la diabetes en si misma, debiendo excluirse como causas de la afectación miocárdica las enfermedades concomitantes (EC, HTA y nefropatía). La afectación miocárdica causada por la asociación de la diabetes y las enfermedades que la acompañan con frecuencia constituye la mencionada "miocardiopatía en la diabetes".

DISFUNCIÓN VENTRICULAR

Como en las demás miocardiopatías, la manifestación clínica de la MD es la disfunción ventricular que puede ser diastólica, sistólica o mixta.

Se observa que los pacientes diabéticos que presentan un IM de pequeño tamaño, a juzgar por el pico de creatinfosfoquinasa (CK) y por el porcentaje de pacientes que desarrollan ondas Q, tienen un pronóstico peor que los pacientes no diabéticos con IM más grandes (8). Diez días después del IM la fracción de eyección (FE) no muestra una disminución signifi-

ficativa con respecto a la del momento del episodio agudo y, en los pacientes que sobreviven, no se aprecia diferencias significativas en la FE después de 3 meses a pesar de una frecuencia más elevada de fallo cardiaco congestivo en los pacientes diabéticos. Ello sugiere que la disfunción diastólica es la causa de la elevada frecuencia de fallo cardiaco congestivo en pacientes diabéticos que sufren un IM.

Un reciente estudio poblacional de factores de riesgo cardiovascular y de prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular realizado en Indios Americanos de edad mediana a avanzada (Strong Heart Study) (9), mostró que la DM no insulinodependiente afecta también la función sistólica. Estos pacientes mostraron incremento de la masa y grosor de la pared del ventrículo izquierdo y reducción de su cavidad y función sistólica, además de un incremento de la rigidez arterial, en comparación con los pacientes no diabéticos. Estos hallazgos son particularmente notables, dado que el mayor grosor absoluto y relativo de la pared ventricular conlleva un aumento de la contractilidad ventricular si la función miocárdica es normal, manteniéndose la contractilidad cuando dicha función está ligeramente deprimida.

Regan y cols. (10) objetivaron disfunción diastólica y sistólica en 4 diabéticos adultos afectados de IC sin EC asociada. Efectivamente, hallaron un incremento moderado de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo con volúmenes telediastólicos normales, lo cual se considera un índice de la rigidez de la pared y refleja la fisiología de la disfunción diastólica. Estos pacientes también presentaron disminución de su volumen sistólico y de la FE, encontrándose en tres de ellos hipocinesia difusa.

El concepto de miocardiopatía implica el desarrollo de una enfermedad del músculo cardiaco dependiente del tiempo, que incluye un periodo subclínico en el que los síntomas y signos habituales de la enfermedad están ausentes. Por tanto, el elemento decisivo para evidenciar la presencia de MD es la demostración de la disfunción ventricular en pacientes diabéticos jóvenes asintomáticos, sin otras patologías concomitantes capaces de afectar el músculo cardiaco y en los que las anomalías miocárdicas se deban exclusivamente a la propia diabetes.

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

Desde hace pocos años, se ha centrado la atención en la importancia de la disfunción diastólica aislada, con función sistólica intacta, como causa de IC (11). Se ha observado que las anomalías de la función diastólica pueden anunciar, en muchos casos, el subsiguiente deterioro progresivo de la función cardiaca (12). En la MD, de forma similar, la disfunción diastólica aparecería en primer lugar en el curso de la enfermedad (13).

Diversos estudios no invasivos en diabéticos jóvenes asintomáticos han mostrado la presencia de disfunción diastólica. Sandersen (14) valoró, mediante ecocardiografía en modo M, la función diastólica en dichos pacientes, muchos de los cuales presentaban retinopatía, hallando que únicamente un 25% de ellos mostraban tiempo y patrón de apertura mitral normal en relación con los cambios de dimensiones de la pared del ventrículo izquierdo. Airaksinen (15) estudió 36 mujeres empleando ecocardiografía en modo M encontrando que un 53% presentaban función diastólica anormal, que se manifes-

taba especialmente por una prolongación del llenado rápido precoz. Zarich (16) utilizó los patrones de flujo mitral del Doppler para estudiar la función diastólica de 21 pacientes que mostraban una función sistólica normal, observando que el 29% presentaban disfunción diastólica, valorada por la presencia de, al menos, dos variables anormales de la velocidad de flujo mitral. El hecho de exigir, como mínimo, dos variables independientes anormales para definir la disfunción diastólica, puede explicar la menor incidencia de dicha disfunción en relación a otros estudios con ecocardiografía-Doppler en los que estas alteraciones pueden llegar a observarse hasta en un 69% de pacientes (17). Finalmente, Kahn (18), utilizando ventriculografía isotópica, encontró patrón de llenado diastólico anormal en el 21% de 28 pacientes con función sistólica normal.

Los dos últimos estudios mencionados muestran una incidencia relativamente baja de disfunción diastólica en diabéticos jóvenes asintomáticos, lo cual puede explicarse, en parte, por la rigurosidad de la metodología utilizada, pero también porque en ambos estudios los pacientes presentaban una función sistólica normal. Este dato es importante, pues la FE y el pico de la velocidad de llenado están relacionados linealmente y, en consecuencia, las anomalías de la función diastólica en pacientes con función sistólica deprimida pueden explicarse exclusivamente por esta última alteración (19).

DISFUNCIÓN SISTÓLICA

La presencia de disfunción sistólica preclínica en pacientes diabéticos se conoce desde hace, aproximadamente, 25 años. Ahmed y cols. (20) hallaron disfunción sistólica subclínica del ventrículo izquierdo en diabéticos sin signos de IC, mediante el estudio de los "intervalos de tiempo sistólico". Los autores encontraron en estos pacientes un periodo de preyección prolongado y un tiempo de eyección del ventrículo izquierdo acortado, parámetros que se correlacionan con una FE basal reducida.

Posteriormente, diversos estudios ecográficos en diabéticos jóvenes asintomáticos han evidenciado la presencia de disfunción sistólica subclínica. En niños y adolescentes diabéticos tipo I se halló junto al aumento de las dimensiones telesistólicas, deterioro de la FE y de la fracción de acortamiento (21). Otro estudio practicado en 107 diabéticos jóvenes tipo I encontró un aumento tanto de las dimensiones telesistólicas como telediastólicas del ventrículo izquierdo con reducción del movimiento septal (22).

La respuesta del ventrículo izquierdo al ejercicio proporciona datos adecuados para detectar la disfunción cardiaca latente o subclínica. Los tests de ejercicio se han usado ampliamente en diabéticos para valorar la presencia de disfunción ventricular de esfuerzo cuando la función ventricular en reposo o basal es normal. La ventriculografía isotópica es una técnica ideal para valorar dicha disfunción. Un considerable número de estudios sobre disfunción sistólica en diabéticos, se basan en objetivar anomalías de la respuesta de la FE con el ejercicio. Se acepta como normal una FE en reposo 50% y un incremento de la misma con el ejercicio 5% (23), aunque es bien sabido que el comportamiento de la FE con el ejercicio puede mostrar amplias variaciones fisiológicas (24).

Con la técnica antes mencionada, diversos autores han hallado una respuesta anormal de la FE al ejercicio en diabéti-

cos asintomáticos, jóvenes o de mediana edad, que presentaban una FE basal normal. En los primeros se encontró que entre un 35%-43% presentaban respuesta anómala y, en los segundos, dicha anomalía al esfuerzo se halló entre un 43%-71%, sin relación con que la diabetes fuera o no dependiente de la insulina (25-27). La distinta proporción de respuestas anormales en relación con la edad también ha sido mostrada por Fisher y cols. (28,29), los cuales objetivaron que un 29% de diabéticos tipo I asintomáticos de mediana edad presentaban respuesta anormal de la FE al ejercicio dinámico, mientras que esta respuesta anómala era menos frecuente en diabéticos jóvenes.

Finalmente, nosotros hemos constatado mediante ventriculografía isotópica, la presencia de disfunción ventricular basal y con el ejercicio en diabéticos jóvenes asintomáticos. Estudiamos 30 diabéticos con una edad media global de 27 años y encontramos que un 17% de los pacientes presentaba disfunción sistólica basal pero, con el esfuerzo, la disfunción alcanzaba al 33,33% de los pacientes (30).

PATOGENIA

Se han propuesto varios mecanismos, cada uno de los cuales actuando aisladamente o en combinación con los demás, puede dar lugar a la MD. Los principales son los siguientes: enfermedad metabólica, fibrosis intersticial e hipertrofia mio celular, enfermedad microvascular y disfunción autonómica.

ENFERMEDAD METABÓLICA

A nivel celular, la MD se asocia con anomalías del metabolismo de los ácidos grasos y de la homeostasis del calcio, lo que puede producir mayor rigidez de la pared ventricular y deterioro de la contractilidad del miocardiocito (31). Estudios en animales han mostrado que la diabetes inducida experimentalmente produce defectos en el transporte celular del calcio, defectos en las proteínas contráctiles e incremento en la formación de colágeno que ocasiona pequeños cambios anatómicos y fisiológicos en el miocardio (32-34). Estudios más recientes han sugerido que el incremento en la utilización de ácidos grasos asociado a la disminución de la utilización de glucosa, conlleva a una acumulación de ácidos grasos tóxicos intermedios que ulteriormente inhiben la utilización de glucosa por el miocardio. Esto puede derivar a una deplección de ATP, prevención en la producción de lactato y aumento en el consumo de oxígeno miocárdico, todo lo cual conduce a un deterioro del rendimiento miocárdico (35).

FIBROSIS INTERSTICIAL E HIPERTROFIA MIOCELULAR

La estructura cardiaca es heterogénea y se puede dividir en dos grandes compartimentos, el miocardiocítico y el no miocardiocítico (36). El primero está formado por células musculares estriadas (incluidas las del sistema de conducción) capaces de sintetizar proteínas y, por tanto, de aumentar su tamaño. Este compartimento representa la cuarta parte de toda la población celular cardiaca, pero debido al gran tamaño celular miocardiocítico, esta población celular ocupa el 75% del volumen total de las células cardiacas (36). El segundo

compartimento está compuesto básicamente por las células del tejido conjuntivo (fibroblastos que sintetizan colágeno), matriz extracelular (colágeno) y vasos sanguíneos. La población celular de este segundo compartimento representa las tres cuartas partes de la población celular cardíaca y el volumen que ocupa es del 25% de la masa celular, al que habría que añadir el volumen que ocupa la matriz extracelular (36). El crecimiento desproporcionado de este último compartimento daría lugar a la fibrosis intersticial (36).

Los hallazgos histopatológicos más destacados en los pacientes diabéticos son la presencia de fibrosis perivascular y/o intersticial y la hipertrofia miocelular, siendo el incremento de la matriz extracelular del intersticio de la pared ventricular colágeno tipo VI (6, 37). También se ha encontrado acúmulo de material PAS-positivo (probablemente una glucoproteína) e incremento de las concentraciones miocárdicas de triglicéridos y colesterol (37).

Diversos autores han encontrado las citadas anomalías histológicas. En los cuatro pacientes diabéticos originalmente descritos por Rubler y cols. (3), se halló en todos ellos evidencia de hipertrofia ventricular. Regan y cols. (10) en un estudio de nueve pacientes con diabetes familiar demostró importante fibrosis intersticial y perivascular, acúmulo de material PAS-positivo y degeneración y fragmentación de los miocardiocitos. Estos cambios estructurales eran más acusados en los diabéticos que presentaban IC. Nunoda y cols. (38) y Das y cols. (39) objetivaron que la fibrosis intersticial se asocia a hipertrofia de las células miocárdicas, estableciendo también, los últimos autores, una relación entre la importancia de los cambios histopatológicos y el grado de deterioro de la función ventricular, siendo aquellos más acusados en los pacientes con IC y mínimos en los que presentaron una función ventricular normal.

Otros estudios experimentales han evidenciado la presencia de depósitos lipídicos intramiocárdicos, en presencia de concentraciones normales de lípidos en el suero, lo cual se ha relacionado con una anomalía del metabolismo lipídico intracelular miocárdico (7,40). Estos depósitos raramente están referenciados en estudios en humanos, contrariamente a lo que ocurre con el acúmulo de material PAS-positivo (glucoproteínas), también debido a una alteración metabólica, que es una anomalía frecuentemente encontrada en las muestras de pacientes diabéticos.

En nuestra serie, encontramos las lesiones antes mencionadas. En los 9 pacientes a los que se practicó biopsia endomiocárdica, se halló hipertrofia de las células miocárdicas, en mayor o menor grado, en todos ellos y la fibrosis intersticial era evidente en 4 pacientes. Además, observamos miocitosis y depósitos de lípidos en 8 y 4 pacientes respectivamente (30).

ENFERMEDAD MICROVASCULAR

La enfermedad de los pequeños vasos se ha invocado como causa de angina en pacientes con arterias coronarias epicárdicas permeables (41). Hace pocos años, Zoneraich (42) revisó extensamente el papel de la enfermedad microvascular en la MD y vio que la microangiopatía puede también actuar en los diabéticos con angina y arterias coronarias epicárdicas normales. Sin embargo, la confirmación de la microangiopatía miocárdica debe realizarse mediante estudio histopatológico.

En un estudio postmortem realizado en 1960 por Blumenthal y cols. (43) se compararon las arterias coronarias intramurales de 116 diabéticos con las de 105 pacientes no diabéticos, objetivándose que la proliferación endotelial junto a material PAS-positivo entremezclado, era más frecuente en los vasos de los diabéticos de todos los tamaños que en los de los pacientes no diabéticos. Las pequeñas arterias y arteriolas de los diabéticos exhibían engrosamiento hialino en un 50% de los casos frente a un 21% en los pacientes no diabéticos. Años más tarde, Hamby y cols. (4), también en un estudio postmortem de 3 pacientes diabéticos, encontraron sus arterias coronarias epicárdicas permeables pero con proliferación endotelial y subendotelial en los pequeños vasos.

Mediante biopsia miocárdica, Zoneraich y cols. (44) hallaron, en diabéticos jóvenes, afectación de los vasos intramurales con cambios proliferativos y engrosamiento de la pared. La enfermedad de los pequeños vasos era evidente en el 72% de los diabéticos normotensos frente a sólo el 12% en los no diabéticos. Otros autores han objetivado lesiones de los pequeños vasos en diabéticos juveniles: Ledet (45) encontró lesiones arteriales sin afectación capilar, Factor y cols. (46) hallaron lesiones capilares en forma de engrosamiento de la membrana basal y microaneurismas y Fisher y cols. (29) evidenciaron lesiones arteriolas y capilares en casi todos los pacientes.

Las lesiones descritas, constituyen los principales exponentes de la microangiopatía miocárdica frecuentemente asociada a fibrosis intersticial y representa una parte del espectro de la vasculopatía típica del diabético (46,47).

En las muestras obtenidas, mediante biopsia endomiocárdica, en nuestra serie de diabéticos juveniles, los vasos estuvieron presentes en todas ellas, pero no encontramos lesiones (30). No obstante, puede no ser exacto sacar conclusiones acerca de la prevalencia y significado de la enfermedad de los pequeños vasos a partir de la biopsia miocárdica, puesto que la muestra obtenida puede ser o no representativa del conjunto del miocardio (44).

DISFUNCIÓN AUTONÓMICA

La DM es la causa principal de neuropatía periférica en los países desarrollados afectando esta última enfermedad, al menos, al 15% de todos los diabéticos, siendo mucho más frecuente en los diabéticos insulino dependientes a partir de los 18 años de edad (48,49).

El sello distintivo de la neuropatía diabética es la polineuropatía simétrica sensitivo-motora, complicada frecuentemente por neuropatías focales, poliradiculopatías o por neuropatía autonómica cardíaca (NAC) (48). La NAC se halla presente en más del 40% de diabéticos insulino dependientes cuando se hace el diagnóstico (50). El desarrollo de polineuropatía diabética clínica se define por la presencia de déficits detectables sensoriales, motores o autonómicos en la exploración, con o sin la presencia de síntomas disestésicos o parestésicos (51). La neuropatía clínica es la culminación del deterioro progresivo de las fibras nerviosas y la pérdida de las mismas y se detecta por la presencia de una conducción nerviosa anormal o por la alteración de los tests del sistema nervioso autónomo (52). El desarrollo de la citada neuropatía puede evitarse o retrasarse mediante el tratamiento intensivo de la diabetes (49).

Algunos estudios correlacionan la NAC y la disfunción ventricular, sistólica o diastólica. Efectivamente, mediante ventriculografía isotópica, Kahn y cols. (53) hallaron anomalías de la función diastólica y sistólica en pacientes con NAC. Estos diabéticos tenían niveles medios plasmáticos de norepinefrina más bajos que los controles en decúbito supino y en bipedestación y la estimulación simpática producida por las catecolaminas mejoró la contractilidad y la relajación del ventrículo izquierdo, probablemente al facilitar la captación de calcio por el retículo sarcoplasmático. Hilsted y cols. (54) encontraron un deterioro del volumen sistólico durante el ejercicio en un grupo de pacientes con NAC y, este mismo autor, en un estudio previo, halló una elevación disminuida de la norepinefrina plasmática durante el ejercicio en diabéticos jóvenes con NAC, en comparación con sujetos normales (55). Zola y Vinik (56) objetivaron una función sistólica anormal, en reposo y con el ejercicio, en un 37% de diabéticos, de los cuales el 91% presentaba NAC y, además, la prevalencia de función sistólica anormal se halló en un 59% de diabéticos con NAC frente a un 8% en los que no presentaban la neuropatía.

La asociación entre la gravedad de la disfunción ventricular izquierda y el deterioro de la innervación cardiaca adrenérgica, se ha visto también en pacientes no diabéticos afectados de miocardiopatía dilatada o IC y, aunque la relación causa-efecto no se ha comprobado, parece existir una asociación entre IC y deplección de catecolaminas (37,57,58).

En los estudios anteriormente citados, la presencia de NAC se ha objetivado mediante los tests reflejos cardiovasculares convencionales (tests parasimpáticos y simpáticos) y éstos únicamente reflejan indirectamente el estado del sistema nervioso autónomo, siendo más frecuentemente anormales los tests parasimpáticos que los simpáticos, lo que está en concordancia con el concepto general de que la afectación del sistema nervioso parasimpático precede a la del sistema nervioso simpático (59-61). Nosotros, utilizando estos tests, encontramos alteración del test parasimpático en un 22% de los pacientes estudiados, siendo el test simpático normal en todos los enfermos (30).

En contraste con los tests mencionados, en los últimos años, se han desarrollado radiotrazadores, análogos a la norepinefrina, que permiten hacer una valoración regional directa de la integridad de la innervación simpática cardiaca, al ser activamente captados por las terminaciones nerviosas simpáticas del corazón (62). La ¹²³I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) es captada por las terminaciones simpáticas sin ser metabolizada y se usa para obtener imágenes cardiacas gammagráficas (SPECT) (*single photon emission computed tomography*) (63,64). La ¹¹C-hidroxiedrina (HED) es también captada de forma altamente específica y retenida por las terminaciones simpáticas, facilitando la caracterización regional cuantitativa de la disfunción y pérdida neuronal y se usa para la tomografía de emisión de positrones (PET) (*positron emission tomography*) (65-67).

Mäntysaari y cols. (68) fueron los primeros en estudiar sistemáticamente una serie de pacientes diabéticos con MIBG-SPECT, demostrando que la captación miocárdica de MIBG está significativamente reducida en pacientes con tests reflejos cardiovasculares anormales, además, sugirieron que la MIBG-SPECT también puede ser anormal en ausencia de NAC aparente. Estudios posteriores mediante MIBG-SPECT y HED-PET han corroborado esta sugerencia, poniendo de

manifiesto que el deterioro de la innervación simpática cardiaca puede estar presente en un número sustancial de pacientes diabéticos en ausencia de NAC determinada por los tests reflejos cardiovasculares (62,69,70), lo cual puede indicar la presencia de lesiones en un estadio subclínico precoz, antes de que la NAC pueda ser detectada por los tests convencionales. Aunque no se conoce todavía si estas lesiones simpáticas subclínicas progresan finalmente a NAC franca, estos datos sugieren que las anomalías del sistema nervioso simpático pueden ser mucho más frecuentes de lo que previamente se pensaba (69).

Dichas lesiones no son globalmente uniformes en todo el miocardio. Usando MIBG se ha visto que el patrón de denervación adrenérgica regional se centraba en la región inferior y posterior del ventrículo izquierdo (69). Mediante HED se ha observado que en pacientes diabéticos sin NAC diagnosticada por tests reflejos, el patrón de denervación se localizaba selectivamente en la pared inferolateral distal de dicho ventrículo (62,66,67) y, cuando la NAC era importante, el patrón de alteración de la innervación simpática se hacía marcadamente heterogéneo, puesto que la denervación se incrementaba en la porción distal del ventrículo izquierdo (62,66,67), mientras que en los segmentos proximales aparecía hiperinnervación que complicaba la denervación distal (62).

Este patrón heterogéneo parece representar un estadio avanzado en el desarrollo de la denervación simpática cardiaca (71). No obstante, mientras que el progresivo deterioro de la denervación distal es consecuencia de la disfunción y pérdida neuronal, este mecanismo no puede ser invocado para explicar la hiperinnervación proximal. La densa innervación de la base del corazón comparada con su innervación distal puede contribuir a su resistencia a la denervación y sirve de base para la reinervación ventricular (71), que en animales no diabéticos (72) y en el hombre (73,74) avanza desde la base del corazón hacia el ápex. En animales no diabéticos, la reinervación de órganos después de su denervación parcial requiere "brotes" axonales e hiperinnervación dentro de las "islas" de innervación conservada (75,76), la cual se extiende hacia las regiones denervadas, disminuyendo esta regulación cuando se completa la reinervación. Por tanto, la hiperinnervación proximal, a pesar de la progresión de la neuropatía, puede reflejar un inútil incremento localizado de regeneración axonal simpática, estimulando, los "brotes" axonales, en respuesta a la denervación distal que, sin embargo, fracasan en su objetivo de proporcionar la reinervación de esta zona (71).

El deterioro de la innervación simpática cardiaca objetivada por sustancias análogas a la norepinefrina, parecidamente a la NAC detectada por tests reflejos convencionales, también se relaciona con la disfunción diastólica y sistólica ventricular (69,77).

La NAC diabética conlleva una tasa de mortalidad a los cinco años entre el 16-53% (78-80), correspondiendo la mayor tasa a los casos de denervación simpática sintomática avanzada e hipotensión ortostática (80). Contrastando con ello, la hiperactividad simpática cardiaca regional se asocia con el desarrollo de arritmias ventriculares malignas y muerte cardiaca en pacientes no diabéticos y en animales, particularmente cuando se acompaña de un tono parasimpático protector disminuido y de isquemia miocárdica (81-83). En los diabéticos con NAC severa, el desequilibrio de la innervación simpática miocárdica regional puede contribuir, en asociación con la denervación parasimpática, al exceso de muertes cardiacas (78-80, 84-89).

La disfunción y pérdida neuronal se ha observado en pacientes no diabéticos con arritmias ventriculares malignas, tanto en ausencia (90) como en presencia (91) de cardiopatía isquémica. También en pacientes diabéticos la denervación simpática se ha mostrado predictiva de muerte súbita (92). Por otro lado, la hiperinervación simpática proximal en la NAC avanzada puede, asimismo, predisponer a la fibrilación ventricular al disminuir el umbral arritmogénico (93) y, además, dicha hiperinervación puede producir un desequilibrio en la perfusión miocárdica regional que incrementa la mortalidad cardíaca, al disminuir la vascularidad miocárdica (94), estimular la hiperreactividad vascular (95) y promocionar la vasoconstricción coronaria paradójica (96). Además, los niveles incrementados de norepinefrina en los segmentos proximales pueden contribuir a la arritmogénesis maligna al precipitar una necrosis miocárdica (97) secun-

daria al incremento de calcio intracelular y a la injuria por radicales libres (98).

Por tanto, en la NAC es tentador especular que la hiperinervación simpática regional puede contribuir a la inestabilidad eléctrica, química y vascular, particularmente si la denervación regional está también presente (62).

Los pacientes diabéticos experimentan mayor cardioprotección que los no diabéticos con la administración de betabloqueantes (86-89), con una reducción más significativa de la mortalidad en el postIM (88) a pesar de tener un perfil de riesgo más alto, lo que implica que la hiperreactividad cardíaca adrenérgica juega un papel (62). Por ello, en lugar de evitar el uso de betabloqueantes en los diabéticos con NAC, deberíamos reconsiderar sus potenciales beneficios en este grupo de pacientes de alto riesgo (62).

Bibliografía

- Windgard DL, Barret-Connor EL. Heart disease and diabetes. En: Harris M, Editor. Diabetes in America (2ª ed.). Bethesda: National Institutes of Health, 1995; 429-56.
- Esmatjes E, Vidal J. Repercusión cardíaca de la diabetes mellitus. Rev Esp Cardiol 1998; 51: 661-70.
- Rubler S, Duglash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Brandwood AW, Gris-ham A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; 30: 595-602.
- Hamby WS, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. JAMA 1974; 229: 1749-54.
- Factor SM, Borczuk A, Charron MJ, Fein FS, van Hoven KH, Sonnen-blick EH. Myocardial alterations in diabetes and hypertension. Diabetes Res Clin Pract 1996; 31 suppl: S133-42.
- Bell DSH. Diabetic cardiomyopathy: A unique entity or a complication of coronary artery disease?. Diabetes Care 1995; 18: 708-14.
- Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. Am Heart J 1989; 118: 1000-12.
- Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB et al. MILIS Study Group: The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 49-57.
- Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty K et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function. The Strong Heart Study. Circulation 2000; 101: 2271-6.
- Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldwurtel HA, Ahmad MR et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J Clin Invest 1977; 60: 885-99.
- Dougherty AH, Maccarilli GV, Gray EI, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. Am J Cardiol 1984; 54: 778-82.
- Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman V. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. Circulation 1985; 71: 889-900.
- Raev DC. Left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy. Diabetes Care 1994; 17: 633-9.
- Sandersen JE, Brown DJ, Rivellesse A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy?. An echocardiographic study of young diabetics. Br Med J 1978; 1: 404-7.
- Airaksinen J, Ikäheimo M, Kaila J, Linnaalo M, Takunen J. Impaired left ventricular filling in young female diabetics. Acta Med Scand 1984; 216: 509-16.
- Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 114-20.
- Paillole C, Dahan M, Paycha F, Solal AC, Passa P, Gourgon R. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by doppler echocardiography in young type 1 (insulin dependent) diabetic patients. Am J Cardiol 1989; 64: 1010-6.
- Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AL. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 1303-9.
- Mancini GBJ, Slutsky RA, Norris SL, Bhargava V, Ashburn WL, Higgins CB. Radionuclide analysis of peak filling rate, filling fraction, and time to peak filling rate: response to supine bicycle exercise in normal subjects and patients with coronary disease. Am J Cardiol 1983; 51: 43-51.
- Ahmed SS, Jaferri GA, Narang RM, Regan TJ. Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. Am Heart J 1975; 89: 153-8.
- Friedman NE, Levitsky LL, Edidin DV, Vitullo DA, Lacina SJ, Chiem-mongkoltip P. Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with type 1 diabetes mellitus. Am J Med 1982; 73: 846-50.
- Lababidi Z, Goldstein DE. High prevalence of echocardiographic abnormalities in diabetic youths. Diabetes Care 1983; 6: 18-22.
- Mustonen JN, Uusitupa MIJ, Tahvanainen K, Tahwar S, Laasko M, Lämsimies E, et al. Impaired left ventricular systolic function during exercise in middle-aged insulin-dependent and non insulin-dependent diabetic subjects without clinically evident cardiovascular disease. Am J Cardiol 1988; 62: 1273-9.
- Gibbons RJ, Lee KL, Cobb F, Jones RH. Ejection fraction response to exercise in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. Circulation 1981; 64: 952-7.
- Vered Z, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). Am J Cardiol 1984; 54: 633-7.
- Mildenberger RR, Bar-Shlomo B, Druck MN, Jablonsky G, Morch JE, Hilton JD et al. Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 234-8.
- Arvan S, Singal B, Knapp R, Vagnucci A. Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. Chest 1988; 93: 1031-4.
- Fisher BM, Gillen G, Ong-Tone L, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and insulin-dependent diabetes: radionuclide ventriculography in young diabetics. Diabetic Med 1985; 2: 251-6.
- Fisher BM, Gillen G, Lindop GBM, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type I (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. Diabetologia 1986; 29: 706-12.
- Codinach Huix, Pere. Disfunción ventricular en la diabetes juvenil insulino-dependiente. Características clínicas, angiográficas e histopatológicas. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona. 1993.
- Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. Lancet 1997; 350(suppl): 9-13.

32. Canguly PK, Pierce GN, Dhalla KS, Dhalla NS. Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1983; 244: E 528-E 535.
33. Giacomelli F, Weiner J. Primary myocardial disease in the diabetic mouse: an ultrastructural study. *Lab Invest* 1979; 40: 460-73.
34. Regan TJ, Wu CF, Oldewurtel HA, Haider B. Myocardial composition and function in diabetes: the effects of chronic insulin use. *Circ Res* 1981; 49: 1268-77.
35. Rodrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 913-22.
36. Rojo-Ortega JM, Martínez Esteban M, Fueyo A. Hipertensión arterial sistémica con y sin hipertrofia ventricular izquierda. Estudio experimental morfodinámico. *CVR & R* 1985; 6: 1-21.
37. Spector KS. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998; 21: 885-887.
38. Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Miguno S, Takeda R. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart and Vessels* 1985; 1: 43-7.
39. Das AK, Das JP, Chandrasekar S. Specific heart muscle disease in diabetics mellitus-a functional structural correlation. *Int J Cardiol* 1987; 17: 299-302.
40. Uusitupa M, Mustonen J, Airaksinen KEJ. Diabetic heart muscle disease. *Ann Med* 1990; 22: 377-86.
41. Mosseri M, Yarom R, Gotsman M. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-72.
42. Zoneraich S. Small vessel disease, coronary artery vasodilator reserve, and diabetic cardiomyopathy. *Chest* 1988; 94: 5-7.
43. Blumenthal HT, Alex M, Goldenberg S. A study of lesions of intramural coronary by branches in diabetes mellitus. *Arch Pathol* 1960; 70: 27-42.
44. Zoneraich S, Silverman G, Zoneraich O. Primary myocardial disease, diabetes mellitus, and small vessel disease. *Am Heart J* 1980; 5: 754-5.
45. Ledet T. Diabetic cardiopathy. Quantitative histological studies of the heart from young juvenile diabetics. *Acta Path Microbiol Scand. Sect A* 1976; 84: 421-8.
46. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; 302: 384-8.
47. Fisher VW, Barner HB, Leskiw ML. Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. *Diabetes* 1979; 28: 713-9.
48. Dyck PJ, O'Brien PC. Meaningful degrees of prevention or improvement of nerve conduction in controlled clinical trials of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1989; 12: 649-52.
49. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561-8.
50. Hilsted J, Jeensen SB. A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med Scand* 1979; 205: 385-7.
51. Report and recommendation of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement. *Diabetes* 1988; 37: 1000-4.
52. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1988; 11: 592-7.
53. Khan JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1986; 9: 389-94.
54. Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ, Parving HH, Benn J. Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1982; 22: 318-23.
55. Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ. Impaired cardiovascular responses to graded exercise in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1979; 28: 313-9.
56. Zola BE, Vinik AI. Effects of autonomic neuropathy associated with diabetes mellitus on cardiovascular function. *Cor Art Dis* 1992; 3: 33-41.
57. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, Moyse D, Duboc D, Dove P et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992; 33: 471-7.
58. Merlet P, Dubois-Randé JL, Adnot S, Bourguignon MH, Benvenuti C, Loisanse D et al. Myocardial β -adrenergic desensitization and neuronal norepinephrine uptake function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 10-6.
59. Niakan E, Harati Y, Comstock JP. Diabetic autonomic neuropathy. *Metabolism* 1986; 35: 224-34.
60. VanHoeven KH, Factor SM. Diabetic heart disease.II.The clinical and pathological spectrum. *Clin Cardiol* 1989; 12: 667-1.
61. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916-8.
62. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes. Implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98: 961-68.
63. Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, Yonekura R, Nakabeppu Y, Tanoue P et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra and extravascular accumulation in the rat heart. *J Nucl Med* 1986; 27: 84-9.
64. Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques S. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med* 1987; 28: 1620-4.
65. DeGrado TR, Hutchins GD, Toorongian SA, Wieland DM, Schwaiger M. Myocardial kinetics of carbon-11-meta-hydroxyephedrine(HED): retention mechanisms and effects of norepinephrine. *J Nucl Med* 1993; 34: 1287-93.
66. Allman KC, Stevens MJ, Wieland DM, Hutchins GD, Wolfe ER, Greene DA et al. Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by C-11-hydroxyephedrine and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1425-32.
67. Rosenspire KC, Haka MS, VanDort ME, Jewett DM, Gildersleeve DL, Schwaiger M et al. Synthesis and preliminary evaluation of (C-11) meta-hydroxyephedrine, a false transmitter agent for heart neuronal imaging. *J Nucl Med* 1990; 31: 1328-34.
68. Mäntysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Lämsimies E et al. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using (123I) metaiodobenzylguanidine. *Diabetes* 1992; 41: 1069-75.
69. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, Leitha T, Edlmayer A, Korn A et al. Myocardial m-(123I)iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex test and relationship to left ventricular function. *Diabetes* 1995; 44: 543-9.
70. Langen KJ, Ziegler D, Weise F, Piolot R, Boy C, Hübinger A et al. Evaluation of QT interval length, QT dispersion and myocardial m-iodobenzylguanidine uptake in insulin-dependent diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Clinical Science* 1997; 92: 325-33.
71. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism* 1999; 48: 92-101.
72. Kaye MP, Wells DJ, Tyce GM. Nerve growth factor-enhanced reinnervation of surgically denervated canine heart. *Am J Physiol* 1979(Suppl); 236: H 624-8.
73. Schwaiger M, Hutchins GD, Kalff V. Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography. *J Clin Invest* 1991; 87: 1681-90.
74. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med* 1997; 336: 1208-15.
75. Tuttle JB, Steers WD, Albo M, Nataluk E. Neural input regulates tissue MGF and growth of the adult rat urinary bladder. *J Auton Nerv Syst* 1994; 49: 147-58.
76. Diamond J, Holmes M, Coughlin M. Endogenous NGF and nerve impulses regulate the collateral sprouting of sensory axons in the skin of the adult rat. *J Neurosci* 1992; 12: 1454-66.
77. Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D, Crepaldi C, Marin M, Palisi M et al. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 404-12.
78. O'Brien OA, McFadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991; 290: 495-502.
79. Rathman W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993; 10: 820-4.
80. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 49: 95-108.
81. Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death: support for the role of triggering in causation. *Circulation* 1993; 87: 1442-50.
82. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165-70.
83. Schwartz PJ, Randall WC, Anderson EA, Engel BT, Friedman M, Hartley LH et al. for Task Force 4 - Sudden cardiac death : non-pharmacologic interventions . *Circulation* 1987; 76(pt 2): I 215-9.

84. Page MM, Watkins PJ. The heart in diabetes: autonomic neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6: 377-88.
85. Fava S, Azzopardi J, Muscatt HA, Fenech FF. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993; 16: 1615-8.
86. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2: 123-7.
87. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
88. Norwegian Multicentre Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
89. Australian and Swedish Pindolol Study Group. The effect of pindolol on the two year mortality after complicated myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983; 4: 367-75.
90. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1344-53.
91. Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL. Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123 - metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1519-26.
92. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. Prediction of sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Nucl Med* 1988; 29: 1605-6.
93. Wilhelmsson C, Vedin JA, Wilhelmsen L, Tibblin G, Werko L. Reduction of sudden death after myocardial infarction by treatment with alprenolol: preliminary results. *Lancet* 1974; 2: 1157-60.
94. Torrey RJ, Connell PM, O'Brien DM, Chilian WM, Tomanek RJ. Sympathectomy stimulates capillary but not precapillary growth in hypertrophic hearts. *Am J Physiol* 1991; 260: H 1515-21.
95. Whall CW, Myers MM, Halpern W. Norepinephrine sensitivity, tension development and neuronal uptake in resistance arteries from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Blood Vessels* 1980; 17: 1-15.
96. Koltai M, Jermendy G, Kiss V, Wagner M, Pogatsa G. The effects of sympathetic nerve stimulation and adenosine on coronary circulation and heart function in diabetes mellitus. *Acta Physiol Hung* 1984; 63: 119-25.
97. Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Degaute J, Hayes Y, Kuurne T, Kytta J et al. Reduction of stress/catecholamine-induced cardiac necrosis by beta1-selective blockade. *Lancet* 1987; 2: 585-9.
98. Haggendal J, Jonsson L, Johansson G, Bjurström S, Carlsten J, Thoren-Tolling K. Catecholamine-induced free radicals in myocardial cell necrosis on experimental stress in pigs. *Acta Physiol Scand* 1987; 131: 447-52.