

ARTÍCULO ESPECIAL

Detección temprana de la falla cardiaca en pacientes diabéticos: Más allá de la fracción de eyección



Jairo Alonso Rendón-Giraldo^{a,b,*} y Armando Lionel Godoy-Palomino^{c,d}

^a *Cardiología CES, Medellín, Colombia*

^b *Universidad CES, Medellín, Colombia*

^c *Servicio de Cardiología no invasiva, Instituto Nacional Cardiovascular –INCOR–, Lima, Perú*

^d *Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú*

Recibido el 26 de noviembre de 2019; aceptado el 17 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Ecocardiografía;
Función ventricular;
Función diastólica;
Ventrículo derecho

KEYWORDS

Diabetes;
Echocardiography;
Ventricular function;
Diastolic function;
Right ventricle

Resumen La falla cardiaca es una de las principales causas de mortalidad en los diabéticos. El compromiso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es tardío. La evaluación de otros parámetros de disfunción miocárdica, como la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo, la función diastólica y la función de la aurícula izquierda, permite identificar de manera oportuna el compromiso miocárdico y adoptar las medidas necesarias para disminuir el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos en este grupo poblacional.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Early detection of heart failure in diabetic patients: Beyond the ejection fraction

Abstract Heart failure is one of the main causes of death in diabetic patients. The left ventricular ejection fraction compromise is delayed. The assessment of other parameters of myocardial dysfunction, like the longitudinal deformation of the left ventricle, diastolic function, and left atrial function, can help in the timely identification of myocardial compromise. This allows the necessary measures to be adopted in order to reduce the development of adverse cardiovascular events in this population group.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: docjare@hotmail.com (J.A. Rendón-Giraldo).

Introducción

Los datos epidemiológicos y clínicos de las últimas décadas nos han mostrado que, adicional a la cardiopatía isquémica, la falla cardíaca sea una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el diabético. Existe una estrecha relación entre la hiperglicemia y el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Por cada elevación de un 1% en la hemoglobina glicosilada, hay un incremento del 8% en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca¹. Tanto la intolerancia a la glucosa como la diabetes están asociadas a un incremento en la morbimortalidad de origen cardiovascular^{2,3}.

El compromiso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, que se ha considerado tradicionalmente como el marcador clave del daño miocárdico, aparece de manera tardía en la evolución. La detección temprana de la disfunción miocárdica es muy importante para prevenir la aparición de complicaciones. En este artículo se analizan los parámetros adicionales que se pueden evaluar en la ecocardiografía para realizar una detección precoz del compromiso miocárdico.

Remodelado e hipertrofia ventricular

Los estudios de imágenes han mostrado el desarrollo de remodelamiento concéntrico del ventrículo izquierdo, como una característica primordial del corazón del diabético. Este se ha asociado con deterioro en la producción de energía del miocardio y en la deformación sistólica de la fibra muscular^{4,5}.

La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes con diabetes puede llegar al 63%, según la población, el método empleado para su medición y la indexación (la indexación por superficie corporal, índice de masa corporal y estatura son la más utilizadas)^{6,7}. El trabajo de Chowdhury ha propuesto la indexación de la masa ventricular por superficie corporal como la de mayor poder predictivo para la presentación de eventos cardiovasculares, tanto a corto como a largo plazo⁸.

Se han encontrado como factores asociados a la hipertrofia ventricular la hiperinsulinemia y la adiposidad visceral⁹. Aunque la frecuente coexistencia de hipertensión, obesidad y dislipidemia ha puesto en duda si la diabetes es o no un factor independiente para el aumento de la masa ventricular, recientemente varios estudios han confirmado la asociación entre ésta y el remodelamiento e hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de hipertensión arterial. En el estudio de cohorte NOMAS, la diabetes incrementó en 1,5 veces el riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular izquierda independiente de las otras covariables¹⁰. El estudio de Al-Daymony reporta, a su vez, el incremento del espesor de las paredes ventriculares en pacientes normotensos con síndrome metabólico¹¹ y, aunque el estudio de Framingham asoció la diabetes con el incremento de la masa ventricular solo en las mujeres, el Cardiovascular Health Study sí asoció la presencia de esta a ambos sexos^{12,13}.

El método ideal para la medición de la masa ventricular aun es debatido; son claras las limitaciones de la ecocardiografía en comparación con la resonancia magnética, que es el método ideal recomendado para su medición. Es posible que los nuevos métodos desarrollados con la utilización

de ecocardiografía 3D permitan, a futuro, disminuir estas diferencias¹⁴.

Función diastólica

La disfunción diastólica es un hallazgo frecuente en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2; tiene una incidencia entre el 23 y el 75%. La diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y antecedentes de enfermedad coronaria o microvascular¹⁵⁻¹⁸. La disfunción diastólica también se ha relacionado con la duración de la diabetes, el control glucémico, los niveles de ácidos grasos libres y el tipo de medicamentos antidiabéticos utilizados¹⁹.

Una de las dificultades para la evaluación de la disfunción diastólica es la heterogeneidad de los parámetros empleados en los diferentes estudios para evaluar la función diastólica²⁰. Las guías más recientes de las sociedades europea y americana publicadas en 2016, enfatizan en la importancia de evaluar el flujo transmitral y el Doppler tisular, así como del volumen auricular como marcador de la elevación de las presiones de llenado^{21,22}. El estudio de Adams evaluó la prevalencia de la disfunción diastólica en una población de 100 pacientes diabéticos según si utilizaban las guías previas de 2009 o las del 2016 y halló una incidencia del 43 y del 1,3% respectivamente; la principal discordancia radicaba en la presencia de disfunción diastólica leve o función normal. Estos hallazgos sugieren que los nuevos algoritmos pueden ser mejores para identificar a los pacientes con disfunción moderada y severa²².

El deterioro de la función diastólica, definido como una relación $E/E' < 15$, ha mostrado asociarse con un incremento de entre 1,08 y 1,61 veces mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares²³. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin antecedente de complicaciones cardiovasculares usualmente presentan una relación E/E' levemente elevada, razón por la cual, en este grupo de pacientes, la relación E/E' mayor a 13,6 tiene mayor sensibilidad para la identificación del riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares. El estudio Hoorn evaluó la presencia de disfunción diastólica únicamente como dilatación de la aurícula izquierda; el 21% de los pacientes que la presentaron desarrollaron insuficiencia cardíaca a los 8 años de seguimiento²⁴⁻²⁶. En el subestudio ADVANCE la existencia de disfunción diastólica, definida como alteración de la relación E/E' más dilatación auricular, se asoció con eventos cardiovasculares en el 33% de los pacientes y de infarto agudo de miocardio en el 16% a los 4 años de seguimiento²⁷.

Los estudios sugieren que la valoración de la función diastólica por ecocardiografía en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 permite mejorar la estratificación del riesgo, incluso en el estado preclínico, cuando aún no se han desarrollado complicaciones cardiovasculares; en esta población tiene un mayor valor pronóstico la deformación ventricular^{28,29}.

Deformación longitudinal del ventrículo izquierdo

La disfunción ventricular asintomática está asociada a un incremento en la mortalidad por cualquier causa en los

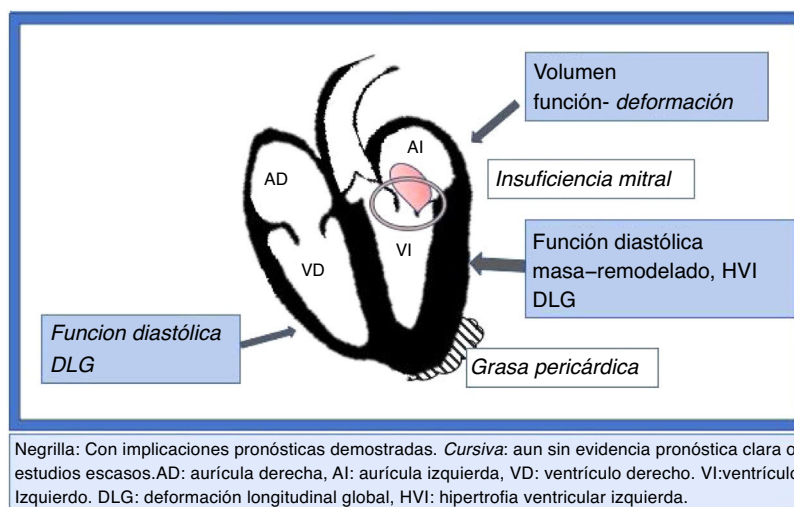


Figura 1 Corazón diabético. Detección temprana de disfunción miocárdica ¿Qué evaluar?

pacientes diabéticos³⁰. En la mayoría de los estudios la deformación longitudinal por seguimiento en imágenes 2D, o *speckle-tracking*, ha sido el método elegido para la evaluación de la función de las cámaras cardiacas. Este método para evaluar la deformación del tejido aventaja al Doppler tisular porque que es independiente del ángulo de incidencia y porque tiene mayor reproductibilidad y menor variabilidad intraoperador.

Múltiples estudios han demostrado el deterioro de la deformación longitudinal en los pacientes diabéticos, tanto en aquellos que tienen compromiso cardiovascular como en los que no^{24,31}. La coexistencia de hipertensión, dislipidemia y obesidad o sobrepeso se asocia con un deterioro mayor en la contractilidad miocárdica³²⁻³⁴. A pesar de ello, pocos estudios han evaluado el valor pronóstico de la deformación longitudinal global (DLG) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En el estudio de Blomstrand, que involucró 406 pacientes, la DLG no se evidenció como un factor pronóstico independiente³⁵. Sin embargo, en el estudio de Holland²⁴ con seguimiento a 10 años, que incluyó solo pacientes sin complicaciones cardiovasculares previas, la DLG demostró ser un predictor de eventos cardiovasculares. Esto ha sido confirmado en estudios más recientes, como el de Liu²⁵, al igual que se ha confirmado una capacidad predictiva mayor que la valoración clínica, los valores de HbA1c o la función diastólica. Un valor de DLG $\geq 17,9\%$ proporciona una sensibilidad del 77,8%.

Evaluación de la función auricular

El crecimiento de la aurícula izquierda ha sido tradicionalmente un indicador de disfunción diastólica y de incremento de las presiones de llenado ventricular. La evaluación de su función no solo ayuda a clasificar el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares sino el de desarrollar fibrilación auricular. Los índices convencionales de función auricular están basados en la valoración del Doppler tisular, el flujo transmitral y el flujo de venas pulmonares. La valoración de la función de la aurícula se puede hacer mediante evaluación de la deformación total de esta, la cual es atribuible

al llenado y a la contracción auricular. Se mide a partir de la onda R o de la onda P del electrocardiograma, para enfocarse más en el efecto de la contracción auricular. El desarrollo de auriculopatía temprana en los pacientes con diabetes se evidencia por alteración de estas medidas previo a la aparición de dilatación auricular o alteración en los índices tradicionales³³. El deterioro de la deformación auricular está asociado con el incremento de las presiones de llenado y disminución de la capacidad funcional; además, es un predictor independiente de desenlaces adversos en los pacientes con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en la práctica clínica no hay una forma práctica de incluirlo en una clasificación de riesgo^{36,37}, y aun no es claro cuál sería el punto de corte para definir el valor como patológico³⁸.

El ventrículo derecho

Pese a que cada vez se le concede más importancia, aún son pocos los estudios que evalúan la mecánica del ventrículo derecho en los pacientes diabéticos. El trabajo de Eweda mostró que existe deterioro tanto en la función diastólica como sistólica del ventrículo derecho en los pacientes diabéticos, independientemente de la presencia de otras comorbilidades³⁹. A su vez el estudio de Tadic⁴⁰, en otro grupo pequeño de pacientes, mostró una disminución de los parámetros de función tanto de la aurícula como del ventrículo derecho valorados por deformación en ecocardiografía 3D. Finalmente, Parsaee mostró hallazgos similares cuando el ventrículo derecho era evaluado por deformación con Doppler tisular⁴¹. Aun faltan estudios prospectivos que evalúen el significado pronóstico de estos hallazgos.

¿Y los pacientes con diabetes mellitus tipo 1?

La mayoría de los artículos que se han discutido previamente han evaluado la función cardiaca en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, aunque más escasos, también se han publicado trabajos que evalúan la afectación cardiaca en diabéticos tipo 1. Tal vez el más importante es el Registro Nacional Danés, que evidenció tanto el

compromiso de la función sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo y DLG) como de la función diastólica (evaluada como relación E/é) en este grupo de pacientes, asociados con peores desenlaces cardiovasculares⁴¹. Adicionalmente, el trabajo de Berceñau evaluó el compromiso de la función ventricular derecha en pacientes jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 evidenciando un deterioro en la función diastólica, pero con preservación de la deformación longitudinal⁴².

Mediciones adicionales

Se han analizado otros hallazgos ecocardiográficos en asociación al pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, entre ellos la presencia de insuficiencia mitral y la cuantificación de la grasa epicárdica. La existencia de insuficiencia mitral, aun en grado leve, se asoció con mayor riesgo de eventos cardiovasculares⁴³. La cuantificación de la grasa epicárdica también se ha relacionado con mayor tasa de complicaciones cardiovasculares, pero se trata de estudios pequeños y con resultados contradictorios^{44,45}.

También se ha intentado asociar los diferentes hallazgos para definir posibles perfiles ecocardiográficos relacionados con el riesgo cardiovascular, como en el trabajo del grupo de Ernande, que identificó tres subgrupos según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la masa ventricular y la función diastólica. Se requieren trabajos prospectivos que confirmen la utilidad de éstos para poder implementarlos en la práctica clínica diaria⁴⁶.

Conclusiones

La valoración de la función cardiaca por ecocardiografía debería hacer parte de la evaluación integral de los pacientes diabéticos. La evaluación de parámetros que permitan la identificación temprana del compromiso miocárdico, como la función diastólica y la función ventricular izquierda por DLG, es imperativa. La identificación oportuna del compromiso permitirá implementar cambios en el estilo de vida o ajustar el manejo farmacológico para disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en esta población. La figura resume para el lector qué parámetros se deben evaluar para la detección temprana de la disfunción ventricular en la cardiopatía diabética (fig. 1).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Selby JV, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103:2668–73.
- Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 2007;116:151–7.
- Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Hu Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med*. 2014;46:684–92.
- Levelt E, Mahmod M, Piechnik SK, Ariga R, Francis JM, Rodgers CT. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:44–52.
- Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, Mahmod M, Kelly C, Sellwood J, et al. Ectopic and visceral fat deposition in lean and obese patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:53–63.
- Kozakova M, Morizzo C, Fraser AG, Palombo C. Impact of glycemic control on aortic stiffness, left ventricular mass and diastolic longitudinal function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:78, doi: 10.1186/s12933-017-0557-z.
- Kozakova M, Morizzo C, Fraser AG, Palombo C. Impact of glycemic control on aortic stiffness, left ventricular mass and diastolic longitudinal function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:78, doi: 10.1186/s12933-017-0557-z.
- Chowdhury EK, Jennings GL, Dewar E, Wing LM, Reid CM. Predictive performance of echocardiographic parameters for cardiovascular events among elderly treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2016;29:821–31.
- Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, Mordi IR, Singh JSS, Gandy SJ, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J*. 2019;40:3409–17.
- Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol*. 2008;101:1787–91.
- Al-Daydamony MM, El-Tahlawi M. What is the effect of metabolic syndrome without hypertension on left ventricular hypertrophy? *Echocardiogram*. 2016, doi:10.1111/echo.13247.
- 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;68:85–9.
- Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith VE, Tracy RP, Savage PJ, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: the cardiovascular health study. *Am Heart J*. 1997;133:36–43.
- Avegliano GP, Costabel JP, Asch FM, Sciancalepore A, Kuschnir P, Huguet M, et al. Utility of real time 3d echocardiography for the assessment of left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy: comparison with cardiac magnetic resonance. *Echocardiography*. 2016;33:431–6, doi: 10.1111/echo.13096. Epub 2015 Nov 3.
- Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:2154–64.
- 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;14:4.
- Milwidsky A, Maor E, Kivity S, Berkovitch A, Zekry SB, Tenenbaum A, et al. Impaired fasting glucose and left ventricular diastolic dysfunction in middle-age adults: a retrospective cross-sectional analysis of 2971 subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:119.
- Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW, Rutten FH. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15:477–93.
- Mohan M, McSwiggan S, Baig F, Rutherford L, Lang CC. Metformin and its effects on myocardial dimension and left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary heart

- disease (the MET-REMODEL study): rationale and design of the MET-REMODEL study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;33:1–8.
20. Selmer J, Henriksen E, Leppert J, Hedberg P. Interstudy heterogeneity of definitions of diastolic dysfunction severely affects reported prevalence. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:892–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev211>
 21. Sorrentino R, Esposito R, Santoro C, Vaccaro A, Cocozza S, Scalamogna M, et al. Practical Impact of New Diastolic Recommendations on Noninvasive Estimation of Left Ventricular Diastolic Function and Filling Pressures. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;piiS0894–7317:30924–31.
 22. Almeida J, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf F, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;19:380–6.
 23. Blomstrand P, Engvall M, Festin K, Lindstrom T, Lanne, Engvall J, et al. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:1000–7.
 24. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Stanton T, et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2015;101:1061–6.
 25. Liu JH, Chen Y, Yuen M, Zhen Z, Chan CW, Lam KS, et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:22.
 26. Van den Hurk K, Alssema M, Kamp O, Henry RM, Stehouwer CD, Smulders YM, et al. Independent associations of glucose status and arterial stiffness with left ventricular diastolic dysfunction: an 8-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2012;35:1258–64.
 27. Doughty RN, Whalley GA, Gamble GD, Baker J, Chalmers J, Copper M, et al. Effects of perindopril-indapamide on left ventricular diastolic function and mass in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2011;29:1439–47.
 28. Blomstrand P, Engvall M, Festin K, Lindstrom T, Lanne T, Maret E, et al. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:1000–7.
 29. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:300–5.
 30. Ng ACT, Bertini M, Ewe SH, van der Velde ET, Leung DY, Bax JJ, et al. Defining Subclinical myocardial dysfunction and implications for patients with diabetes mellitus and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2019;124:892–8.
 31. Enomoto M, Ishizu T, Seo Y, Yamamoto M, Suzuki H, Shimano H, et al. Subendocardial Systolic dysfunction in asymptomatic normotensive diabetic patients. *Circ J.* 2015;79:1749–55.
 32. Mochizuki Y, Tanaka H, Matsumoto K, Sano H, Toki H, Ryo K, et al. Clinical features of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:37.
 33. Wang Q, Gao Y, Tan K, Li P. Subclinical impairment of left ventricular function in diabetic patients with or without obesity: a study based on three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Herz.* 2015;40 Suppl 3:260–8.
 34. Wang Q, Gao Y, Tan K, Xia H, Li P. Assessment of left ventricular function by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in well-treated type 2 diabetes patients with or without hypertension. *J Clin Ultrasound.* 2015;43:502–11.
 35. Blomstrand P, Engvall M, Festin K, Lindstrom T, Lanne T, Engvall J, et al. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:1000–7.
 36. Hosseinsabet A, Mohseni-Badalabadi R, Jalali A. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography evaluation of left atrial function according to glycemic state in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Endocrinol.* 2017;6:101–8.
 37. Markman TM, Habibi M, Venkatesh BA, Zareian M, Wu C, Lima JAC, et al. Association of left atrial structure and function and incident cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: results from multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:1138–44, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jew332>. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):848.
 38. Nemes A, Kormányos A, Domsik P, Kalapos A, Ambrus N, Tamás Forster, et al. Normal reference values of right atrial strain parameters using three-dimensional speckle-tracking echocardiography (results from the MAGYAR-Healthy Study). *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35:2009–18.
 39. Eweda II. hypertension and diabetes mellitus: how do they affect the right ventricular functions individually and together? *J Cardiovasc Echogr.* 2017;27:88–92.
 40. Tadic M, Celic V, Cuspidi C, Ilic S, Pencic B, Marjanovic, et al. Right heart mechanics in untreated normotensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a two- and three-dimensional echocardiographic study. *Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:317–27.
 41. Gyldenkerne C, Olesen KKW, Madsen M, Thim T, Jensen LO, Raungaard B, et al. Association between anti-diabetes treatments and cardiovascular risk in diabetes patients with and without coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16:351–9.
 42. Suran VD, Sinkovic DA, Naji F. Tissue doppler imaging is a sensitive echocardiographic technique to detect subclinical systolic and diastolic dysfunction of both ventricles in type 1 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:72.
 43. Bercenau M, Mirea O, Tardea G, Donoiu I, Militaru C, Itratoaei O, et al. The significance of right ventricle in young subjects with diabetes mellitus type 1 An echocardiographic study. *Curr Health Sci J.* 2019;45:174–8.
 44. Rossi A, Zoppini G, Benfari G, Geremia G, Bonapace S, Targher G, et al. Mitral Regurgitation and increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med.* 2017;130:70–6, e1.
 45. Wang Z, Zhang Y, Liu W, Su B. Evaluation of epicardial adipose tissue in patients of type 2 diabetes mellitus by echocardiography and its correlation with intimal medial thickness of carotid artery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125:598–602.
 46. Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:78.