



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”
CENTRO MEDICO NACIONAL “SIGLO XXI”

T I T U L O

**CEREBRAL EN PACIENTE “PÉPTIDO NATRIURÉTICO ES CON
MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. MARÍA LUISA ALEMÁN ARAGÓN



ASESOR: DR. OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ
DR. RAMON PANIAGUA SIERRA

México, D.F.

FEBRERO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
HAIKO NELLEN HUMEL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE *CARDIOLOGIA*
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
RAMON PANIAGUA SIERRA
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA
MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN CLINICA EN ENFE
ENFERMEDADES NEFROLOGICAS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA **23/02/2009**

Estimado Oscar Orihuela Rodríguez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

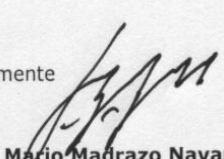
"PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA"

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2009-3601-11

Atentamente


Dr(a). Mario Madrazo Navarro
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 4 SE Unidad de adscripción: Hospital de Especialidades UMAE SXXI

Autor:

Apellido Paterno: Alemán Materno: Aragón Nombre: María Luisa

Matrícula: 99384962 Especialidad: Medicina Interna Fecha Grad. 28/02/2010

Título de la tesis:

“PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA DEL TIPO DISFUNCIÓN DIASTÓLICA”

Resumen:

INTRODUCCIÓN: La diabetes mellitus (DM2) es un problema de salud pública en el mundo. En nuestro país la DM2 es la principal causa de mortalidad. La miocardiopatía diabética definida como la afección de la estructura y función cardíaca en pacientes diabéticos en ausencia de cambios en la presión arterial y enfermedad arterial y que puede manifestarse como disfunciones sistólicas, diastólicas o ambas es una entidad que se ha descrito recientemente. El BNP se incrementa tanto en disfunción sistólica como diastólica, con incrementos mayores en la primera e incremento aun mayor cuando se presentan las dos. **OBJETIVO:** Conocer la diferencia de los niveles de BNP en los pacientes diabéticos con y sin miocardiopatía diabética tipo disfunción diastólica. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio de 24 pacientes diabéticos, 12 de los cuales cumplieron con criterios ecocardiográficos de miocardiopatía diabética y 12 controles; los otros criterios de inclusión fueron depuración de creatinina mayor de 30 ml/min, adscritos a CMN SXXI y consentimiento para participar en el estudio. Los pacientes fueron captados en la consulta externa de valoración preoperatoria del Hospital de especialidades. A los pacientes incluidos con y sin miocardiopatía diabética se les realizó también valoración basal mediante electrocardiograma, radiografía de tórax, determinación de composición corporal mediante bioimpedancia, y se midieron los niveles séricos de pro BNP. Con estadística descriptiva para variables demográficas se calcularon porcentajes y desviación estándar, como prueba de hipótesis estadística inferencial del tipo t de student's para diferenciar BNP en los grupos **RESULTADOS:** Los niveles séricos de BNP en pacientes con miocardiopatía diabética se encuentran elevados respecto a los valores de corte propuestos. Al realizar la comparación con el grupo control el BNP no fue significativamente diferente sin embargo el estudio fue limitado ya que no se procesaron el total de muestras de BNP por falta de recursos para reactivos. **CONCLUSIONES:** El incremento de BNP en nuestros pacientes ha resultado similar que el reportado por la literatura por lo que proponemos que sea utilizado como marcador de miocardiopatía en los pacientes diabéticos en quienes no presenten otra posible etiología

Palabras Clave:

1) BNP 2) Miocardiopatía diabética 3) Disfunción diastólica.

Tipo de Investigación: _____

Tipo de diseño: _____

Tipo de estudio: _____

DEDICADO:

A Dios mi fuente de energía

A Román quien me apoya y acompaña en mis proyectos

A mis padres y familia que son mi fortaleza y por quienes estoy aquí

INDICE

RESUMEN.....	09
INTRODUCCION.....	10
JUSTIFICACION.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
OBJETIVO.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	18
RESULTADOS.....	24
DISCUSION.....	32
CONCLUSIONES.....	34
ANEXOS.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	38

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La diabetes mellitus (DM2) es un problema de salud pública en el mundo. En nuestro país la DM2 es la principal causa de mortalidad. La miocardiopatía diabética definida como la afección de la estructura y función cardíaca en pacientes diabéticos en ausencia de cambios en la presión arterial y enfermedad arterial y que puede manifestarse como disfunciones sistólicas, diastólicas o ambas es una entidad que se ha descrito recientemente. El BNP se incrementa tanto en disfunción sistólica como diastólica, con incrementos mayores en la primera e incremento aun mayor cuando se presentan las dos.

OBJETIVO: Conocer la diferencia de los niveles de BNP en los pacientes diabéticos con y sin miocardiopatía diabética tipo disfunción diastólica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de 24 pacientes diabéticos, 12 de los cuales cumplieron con criterios ecocardiográficos de miocardiopatía diabética y 12 controles; los otros criterios de inclusión fueron depuración de creatinina mayor de 30 ml/min, adscritos a CMN SXXI y consentimiento para participar en el estudio. Los pacientes fueron captados en la consulta externa de valoración preoperatoria del Hospital de especialidades. A los pacientes incluidos con y sin miocardiopatía diabética se les realizó también valoración basal mediante electrocardiograma, radiografía de tórax, determinación de composición corporal mediante bioimpedancia, y se midieron los niveles séricos de pro BNP. Con estadística descriptiva para variables demográficas se calcularon porcentajes y desviación estándar, como prueba de hipótesis estadística inferencial del tipo t de student's para diferenciar BNP en los grupos

RESULTADOS: Los niveles séricos de BNP en pacientes con miocardiopatía diabética se encuentran elevados respecto a los valores de corte propuestos. Al realizar la comparación con el grupo control el BNP no fue significativamente diferente sin embargo el estudio fue limitado ya que no se procesaron el total de muestras de BNP por falta de recursos para reactivos

CONCLUSIONES: El incremento de BNP en nuestros pacientes ha resultado similar que el reportado por la literatura por lo que proponemos que sea utilizado como marcador de miocardiopatía en los pacientes diabéticos en quienes no presenten otra posible etiología.

INTRODUCCION:

La diabetes mellitus es un problema de salud pública su incidencia y prevalencia está incrementando rápidamente en todo el mundo. La prevalencia estimada en 1995 fue del 4% e incrementará a 5.4% en el 2025. De tal manera que el incremento en los adultos será de 135 millones en 1995 a 300 millones en el 2025 a nivel mundial; la mayor parte del cual se estima que será en países en desarrollo. (1)

En nuestro país la DM2 es la principal causa de mortalidad. (2)

La diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. (3) Desde 1979 el estudio Framingham mostró que la frecuencia de insuficiencia cardiaca es dos veces mayor en hombres diabéticos y cinco veces mayor en mujeres diabéticas comparado con sujetos normales de la misma edad. (4)

Estudios de poblaciones independientes han reportado resultados similares, con incremento en la prevalencia de insuficiencia cardiaca en sujetos con diabetes mellitus en análisis transversales y un incremento en el riesgo de desarrollar IC en estudios prospectivos después de la corrección de variables confusoras. (5) Gregory y cols. en el 2001 reportaron una prevalencia de insuficiencia cardiaca de 11.8 en pacientes diabéticos. (6)

La diabetes mellitus es responsable de diversas complicaciones cardiovasculares tales como un incremento en el riesgo de aterosclerosis en las grandes arterias y en las arterias coronarias lo cual incrementa el riesgo de infarto; la microangiopatía puede contribuir también a la patología cardiaca. Se ha comprobado además que los pacientes con diabetes tienen un incremento desproporcional de la masa ventricular izquierda independientemente de la presión arterial. (7) Por lo tanto las complicaciones cardiovasculares son una causa de morbilidad y mortalidad relacionada con diabetes mellitus.

Recientemente se ha descrito una condición denominada miocardiopatía diabética definida como la afección de la estructura y función cardiaca en pacientes diabéticos en ausencia de cambios en la presión arterial y enfermedad arterial. (8)

Hace más de 30 años Rubler et al describieron cuatro pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva con arterias coronarias normales sin evidencia de otra etiología, y propusieron que era secundaria a cardiomiopatía diabética. (9)

Desde entonces la cardiopatía diabética se ha definido como la disfunción ventricular que ocurre independientemente de enfermedad coronaria e hipertensión. (10)

Se han realizado múltiples estudios en animales y se han propuesto múltiples hipótesis incluyendo disfunción autonómica, daño metabólico, anormalidades en la homeostasis, alteración en las proteínas estructurales y fibrosis intersticial. Los principales mecanismos que se han descrito son los siguientes:

- A.- Daño en la homeostasis del calcio.
- B.-Activación del sistema renina angiotensina.
- C.-Incremento en el estrés oxidativo.
- D.-Metabolismo del sustrato alterado.
- E.-Disfunción mitocondrial.

- Homeostasis del calcio dañado:

El calcio intracelular es el principal regulador de la contractilidad cardiaca. El mecanismo a través del cual el daño en la homeostasis del calcio altera la función cardiaca en diabetes incluye una reducción en la actividad de la ATPasa disminuyendo la habilidad del retículo sarcoplásmico en la recaptura del calcio y reduce la actividad de otros intercambiadores tales como $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ y la ATPasa de Ca^{2+} del sarcolema.

- Activación de sistema renina angiotensina.

La densidad de los receptores de angiotensina II y la expresión de mRNA están elevadas en el corazón diabético. La activación del sistema renina angiotensina ha mostrado estar asociado con el incremento en el daño oxidativo y apoptosis de células endoteliales y necrosis en el corazón de pacientes diabéticos lo cual contribuye a la fibrosis intersticial. Apoyando las investigaciones, estudios realizados en ratas se ha encontrado que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha mostrado un efecto protector.

- Incremento en el estrés oxidativo:

La producción de radicales libres de oxígeno también es un factor en el desarrollo de la cardiomiopatía diabética. El daño mediado por superóxidos o disfunción celular resulta cuando hay un desequilibrio en la generación y degradación de radicales libres de oxígeno. El incremento en la generación de radicales libres de oxígeno y el daño en las defensas antioxidantes pueden contribuir al estrés oxidativo en el corazón del diabético.

Diversas investigaciones han demostrado que existe una sobreproducción en pacientes diabéticos tanto tipo 1 como 2. En estados fisiológicos muchos de los radicales generados en las células se incrementan en las mitocondrias. Mientras el incremento de la generación de radicales mitocondrial ha sido mostrado en muchos tejidos tales como las células endoteliales que son expuestas a la hiperglucemia, relativamente pocos datos han medido directamente la producción de radicales en las mitocondrias de corazones diabéticos.

- Metabolismo del sustrato alterado:

El metabolismo del sustrato y energía alterados ha emergido como un factor que contribuye al desarrollo de cardiomiopatía diabética. La diabetes mellitus es caracterizada por reducción de metabolismo de glucosa y lactato e incremento de ácidos grasos. A pesar de un incremento en los ácidos grasos es probable que la recaptura exceda oxidación en el corazón, dando como resultado acumulación en el miocardio promoviendo lipotoxicidad. Los lípidos indeterminados tales como ceramidas pueden promover apoptosis de cardiomiocitos, por lo tanto representa otro mecanismo que puede conducir a disfunción cardíaca. Múltiples mecanismos contribuyen al daño del corazón diabético. Esto incluye liberación de ácidos grasos, disminución de la señal de insulina, y activación de las vías de transcripción tales como proliferación del receptor de peroxisomas que regulan el uso sustrato del miocardio.

- Disfunción mitocondrial:

Estudios recientes sobre la mitocondria han incrementado el interés de la disfunción mitocondrial en la patogénesis de la cardiomiopatía diabética. La diabetes mellitus causa alteraciones funcionales y estructurales en la mitocondria.

El daño en la función de la mitocondria fue inicialmente reportada hace 25 años; este reporte fue seguido por otros que mostraron reducción en la capacidad oxidativa en los diabéticos tipo 1.

Recientemente se ha demostrado un decremento en la respiración y expresión de proteínas mitocondriales de los componentes de la fosforilación oxidativa en ratones con diabetes mellitus tipo 2; estas alteraciones contribuyen a la disfunción cardiaca porque puede reducir la producción de ATP, del cual se especula disminuye reservas de fosfato de alta energía por lo tanto contribuye al daño de la contractilidad miocárdica. En resumen los defectos mitocondriales en pacientes diabéticos pueden también jugar un papel en el desarrollo de disfunción cardiaca.

La miocardiopatía diabética puede manifestarse inicialmente con disfunción sistólica o diastólica, ésta última sin ser precedida necesariamente por disfunción sistólica. (8)

La prevalencia de disfunción sistólica en estudios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 bien controlados es superior al 30%; sin embargo esta prevalencia fue basada en ecocardiografía estándar en el cual la disfunción temprana y moderada no es detectable hasta en un tercio de los pacientes. Utilizando ecocardiografía tisular la disfunción temprana puede ser diagnosticada; usando estos métodos Porier et al., mostraron una prevalencia de disfunción diastólica del 60% en pacientes diabéticos bien controlados. (11)

La disfunción diastólica se refiere a una anomalía en la distensibilidad, llenado o relajación del ventrículo izquierdo a pesar de que la fracción de eyección sea normal o anormal y si el paciente está sintomático o asintomático. (12)

La función diastólica es determinada por las propiedades de elasticidad pasiva del ventrículo izquierdo y por el proceso de relajación activa.

- La propiedad de elasticidad pasiva generalmente son causadas por una combinación de incremento en la masa miocárdica y alteraciones en la red de colágeno extracardiaco.
- El efecto de daño en la relajación activa puede incrementar la rigidez del ventrículo. (13)

Como resultado, la curva de presión diastólica del ventrículo izquierdo, se desvía hacia la izquierda, el compliance del ventrículo está reducido, el tiempo del llenado está alterado y la presión diastólica está incrementada. Bajo estas circunstancias, un incremento relativamente pequeño en el volumen sanguíneo central o un incremento en el tono venoso, rigidez arterial o ambos causan un incremento sustancial en la presión venosa pulmonar y auricular y puede resultar en edema pulmonar. (14)

En el escenario de daño miocárdico con expansión de volumen o sobrecarga de presión, el estrés de la pared del ventrículo izquierdo resultante inicia la síntesis de pre-pro BNP en el miocardio ventricular. (15) Un péptido que se ha considerado recientemente como marcador de insuficiencia cardiaca y el cual se ha estudiado ampliamente en enfermedad cardiovascular.

Desde 1950, se realizaron las primeras descripciones por First Kisch y colaboradores quienes detectaron gránulos secretorios en las aurículas de cerdos de guinea. En un experimento realizado en 1981 Bold inyectó tejido atrial homogeneizado en ratas y notó un incremento en el volumen y en la excreción urinaria de sodio. Siendo así en 1984 identificó el péptido natriurético atrial (ANP) y en 1988 se aisló un componente del cerebro de las ratas denominado péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) con respuesta natriurética y diurética similares; y aunque fue llamado péptido cerebral su síntesis es principalmente en el miocardio ventricular. En 1990 se aisló un tercer componente de esta familia de péptidos también del cerebro de ratas y fue llamado péptido natriurético tipo C. (16)

El estímulo para la liberación del BNP son la distensibilidad del miocito y la sobrecarga de volumen. El péptido se sintetiza como una prehormona (pre-pro BNP) de 108 aminoácidos, que al ser liberado del miocardio ventricular se divide en un péptido maduro (BNP) de 32 aminoácidos y un fragmento aminoterminal de 76 aminoácidos (NT ProBNP). (17)

Se ha mencionado que a nivel renal el BNP causa incremento en la filtración glomerular e inhibe la reabsorción de sodio, con la consecuente natriuresis y diuresis. Relaja el músculo liso vascular originando dilatación venosa y arterial y conduce a una reducción en la presión sanguínea y en la precarga ventricular. Además bloquea el eje renina -angiotensina-aldosterona.

Las características de BNP y NTproBNP son similares en muchos escenarios clínicos. En general los niveles de BNP y NTproBNP son razonablemente correlacionados. La vida media del BNP es de aproximadamente 20 minutos y son rápidamente depurados por varios mecanismos. El ProBNP tiene una vida media más larga 1-2 horas, conduciendo a niveles circulantes mas altos y menos fluctuaciones comparado con BNP a pesar de la secreción 1:1. Ambos péptidos sin influenciados por la función renal. (18)

El BNP se incrementa tanto en disfunción sistólica como diastólica, con incrementos mayores en la primera e incremento aun mayor cuando se presentan las dos. (16)

A partir de la identificación del BNP se ha demostrado la utilidad de su determinación en pacientes con disfunción diastólica con función sistólica conservada. Valores de BNP de 62 pg/mL tienen una sensibilidad de 85% y especificidad de 84% para detectar disfunción diastólica. (19)

Dada la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular y su asociación con diabetes mellitus se han iniciado una serie de estudios para determinar la utilidad del BNP en esta patología.

En un estudio en el cual se corroboró disfunción ventricular izquierda tanto sistólica como diastólica mediante ecocardiografía se encontraron niveles elevados de BNP. (20)

Magnusson y colaboradores reportaron un incremento de la secreción de NTproBNP en pacientes con diabetes tipo 2 con disfunción ventricular izquierda sin enfermedad cardiovascular. (21)

Estudios posteriores demostraron la utilidad del BNP en el diagnóstico de disfunción diastólica en pacientes diabéticos asintomáticos. (22) El NT pro BNP se ha establecido también como un predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2. (23)

Reafirmando la utilidad del BNP como marcador de disfunción ventricular izquierda se ha propuesto como un pre-screen en pacientes con diabetes mellitus tipo dos asintomáticos.

En un estudio en el cual se comparan grupos sin Miocardiopatía diabética, con disfunción diastólica y disfunción sistólica se encontró un valor de BNP en el primer grupo de 13 +/-2 ng/L y en el grupo de disfunción diastólica 87+/-20 ng/L. y (24)

JUSTIFICACIÓN:

La diabetes mellitus es una enfermedad con una alta prevalencia e incidencia a nivel mundial, predominantemente en países en vías de desarrollo. Nuestro país es afectado hasta en el 7.2 % de la población adulta. Ésta patología es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, condicionando afección tanto macrovascular como microvascular, y por ende incrementa la frecuencia de cardiopatía isquémica y miocardiopatía diabética. La miocardiopatía diabética es el compromiso de las funciones sistólicas, diastólicas o ambas, por diversos mecanismo patológicos en pacientes diabéticos que no presentan otra causa afección cardiaca cuya detección es a través de ecocardiografía. Sin embargo el alto costo de este método para utilizarlo como screening de miocardiopatía diabética conducido a considerar alternativas de detección temprana. El Péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) es un péptido que se sintetiza en el ventrículo izquierdo en el contexto de sobrecarga de volumen o alteraciones en la contractilidad miocárdica que se ha encontrado elevado en pacientes con disfunción ventricular izquierda. En a lo anterior consideramos importante realizar la medición de BNP en pacientes con miocardiopatía diabética y establecer su relación, para establecer bases teóricas de su uso como detección oportuna en un país en vías de desarrollo en donde la incidencia de diabetes mellitus está en aumento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son los niveles de BNP en paciente diabéticos tipo 2 con miocardiopatía diabética del tipo disfunción diastólica asintomática comparados con diabéticos sin miocardiopatía?

HIPÓTESIS:

En paciente con miocardiopatía diabética con disfunción diastólica asintomático los niveles de BNP son más del 20% comparado con los que no tienen miocardiopatía.

OBJETIVO

Conocer la diferencia de los niveles de BNP en los pacientes diabéticos con y sin miocardiopatía diabética tipo disfunción diastólica.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. **Diseño del estudio:** Transversal
2. **Universo del estudio:** El estudio se llevó a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital de Especialidades CMN " Siglo XXI

3. **Variables de estudio:**

- *Variable Independiente:*

Miocardopatía diabética:

Definición conceptual: Afección de la estructura y función cardíaca en pacientes diabéticos en ausencia de cambios en la presión arterial y enfermedad arterial.

Disfunción operacional: Disfunción sistólica o diastólica en pacientes atribuida a diabetes mellitus.

- Disfunción sistólica: Inhabilidad para mantener fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Disfunción diastólica: Se refiere a la inhabilidad de las miofibrillas de volver rápida y completamente a su longitud de reposo, el ventrículo izquierdo es incapaz de recibir la sangre a presiones normales y el llenado ventricular es lento e incompleto a menos que se eleve la presión de la AI. Se considera que existe disfunción diastólica cuando se demuestre por ecocardiografía la presencia de: 1) función sistólica conservada; 2) alteraciones del llenado ventricular, la cual se clasificará como las siguientes variables (36):
 1. Relación E/A < 1 o > 2
 2. Tiempo de desaceleración (ms) <150 o >250
 3. Tiempo de relajación isovolumétrica (ms) <70 o > 100

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: Presente o ausente

- *Variable Dependiente:*

BNP:

Definición conceptual: El péptido natriurético cerebral es un péptido que pertenece a la familia de péptidos natriuréticos. De forma inicial se aisló de cerebros de cerdos a lo cual se atribuye su nombre. Se sintetiza como una preprohormona predominantemente en ventrículo izquierdo como respuesta a la sobrecarga de volumen. La preprohormona de 108 aminoácidos se divide en la forma activa (BNP) de 32 aminoácidos y en un fragmento aminoterminal de 76 aminoácidos. La función es un incremento en la filtración glomerular e inhibe la reabsorción de sodio, con la consecuente natriuresis y diuresis. Relaja el músculo liso vascular originando dilatación venosa y arterial y conduce a una reducción en la presión sanguínea y en la precarga ventricular. Además bloque el eje renina -angiotensina-aldosterona.

Tipo de variable: Cuantitativa continua de razón.

Nivel de medición: pg/ml

- *Variables de confusión:*

-Edad.

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: años

-Género:

Definición conceptual: género femenino o masculino

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: Masculino o Femenino

- Hipertensión arterial sistémica

Definición conceptual: incremento en la presión arterial ya sea sistólica o diastólica de acuerdo al JNC7 con cifras mayores de 140 y/o 90 mmHg

Definición operacional: antecedente por interrogatorio de hipertensión arterial o uso de medicamentos antihipertensivos.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente

4. Selección de la muestra:

Se calculó tamaño de muestra con paquete estadístico de power and precision versión 2 para Windows, obteniendo la misma a través de diferencia de medias de ProBNP de sujetos sanos y disfunción diastólica con diabetes obteniendo 10 pacientes para cada grupo.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 y diagnóstico ecocardiográfico de disfunción diastólica adscritos al CMN Siglo XXI
2. Pacientes con DM tipo 2 con depuración calculada de creatinina igual o mayor de 30ml/min
3. Vigencia de derechos institucionales
4. Que aceptaran participar en el estudio con firma del consentimiento informado

Criterios de no inclusión:

1. Presencia de enfermedad renal crónica con tratamiento sustitutivo (diálisis o hemodiálisis)
2. Presencia de enfermedad maligna.
3. Hipertensión arterial sistémica de larga evolución.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que decidieran no continuar participando en el estudio
2. Pacientes que interrumpieran o no concluyeran el estudio.

5 Procedimientos

La captura de pacientes se realizó en la consulta externa de valoración preoperatoria del Hospital de especialidades de CMN SXXI. Se valoraron características generales, y bioquímicas así como depuración de creatinina por la fórmula de Cockcroft capturando en hoja de recolección de datos. A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les realizó ecocardiograma y fueron asignados al grupo de miocardiopatía o control de acuerdo a la presencia o no de miocardiopatía previo consentimiento informado.

Se concertó una cita para toma de ProBNP sérico y biomedancia, especificando a los pacientes no haber realizado actividad física rigurosa un día antes, no ingesta de café o bebidas alcohólicas, y un ayuno mínimo de 4 horas.

La muestra fue tomada por el personal de enfermería de la unidad de investigación en nefrología, 5 ml en un tubo con gel de separación, misma que fue procesada en dicha unidad; para la medición del proBNP se utilizó el inmunoanalizador Roche Elecsys que emplea inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), realizado en suero. se midió composición de agua y grasa corporal mediante bioimpedancia en la misma cita.

6.-Análisis estadístico:

Se realizó estadísticas descriptiva para variables demográficas calculando porcentajes, medias y desviación Standard, como prueba de hipótesis se realizó estadística inferencial del tipo t de student`s para ver la diferencia entre el BNP de paciente diabéticos con y sin miocardiopatía diabética.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos.- Médico residente de cuarto año de medicina interna, médico cardiólogo adscrito a la consulta externa de cardiología, equipo de enfermería de la unidad de investigación en nefrología.

Recursos materiales.- Los habituales con los cuales se cuenta en el Hospital de Especialidades CMN siglo XXI para la atención de estos pacientes.

Equipo de ecocardiografía: PHILIPS iE33 No. serie 02RBCR

Equipo de bioimpedancia: Bodystat Quadscan 4000

Analizador de inmunoensayos de electroquimioluminiscencia para determinación de péptido natriurético cerebral N terminal.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y Reglamentos Generales de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989.

Se solicitó a cada paciente su autorización de manera verbal y por escrito, obtenido mediante carta de consentimiento informado previa explicación extensa de los procedimientos y los objetivos de los mismos

RESULTADOS

Características generales de la población:

Se incluyeron un total de 24 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, de los cuales 12 (50%) presentaron datos ecocardiográficos de miocardiopatía diabética y 12 controles. (Gráfico 1). Los grupos fueron pareados por edad y género, el 50% de la población de género femenino y 50% género masculino (Gráfico 2). La edad promedio en el grupo de miocardiopatía fue 53.75 ± 7 y en el grupo control 52.58 ± 6.9 (Tabla 1).

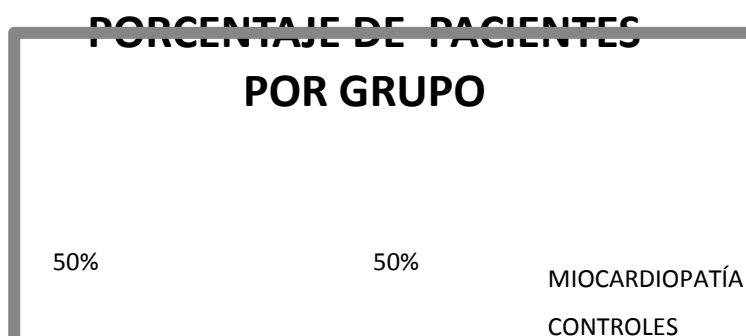


Figura 1: Porcentaje de pacientes en grupo de miocardiopatía y grupo control.

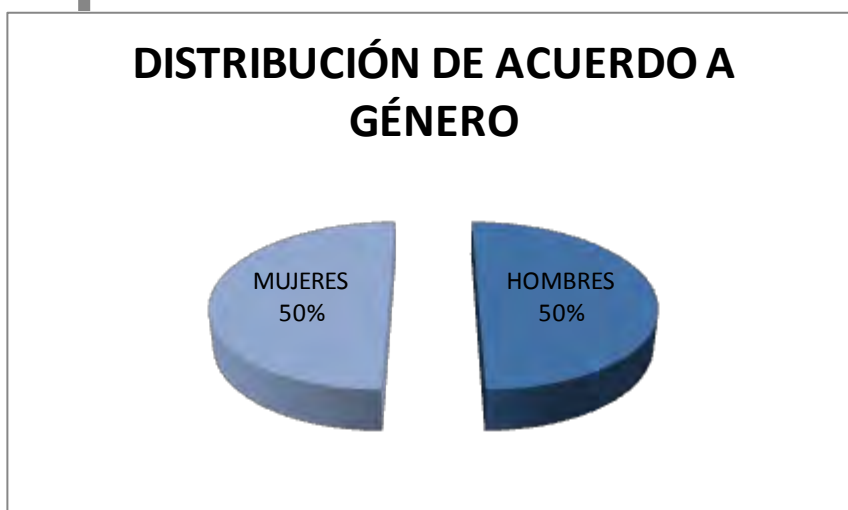


Figura 2: Distribución de la población por género en porcentaje.

DISTRIBUCIÓN POR EDAD

GRUPO	N	MEDIA	VALOR DE P
Miocardopatía	12	53.75± 7.07	0.687
Controles	12	52.58±6.93	0.687

Tabla 1: Edad media en años y \pm DE, de los grupos en estudio.

Un total de 16 pacientes, 9 (67%) de grupo de miocardopatía y 7 (33%) del grupo control, presentaron alguna complicación por diabetes mellitus (Gráfico 2). Todos los pacientes con complicaciones tuvieron retinopatía, de éstos la mayor proporción fue en el grupo de miocardopatía 67%. (Tabla 2). Un paciente de grupo de miocardopatía presentó cuatro complicaciones y uno dos complicaciones.

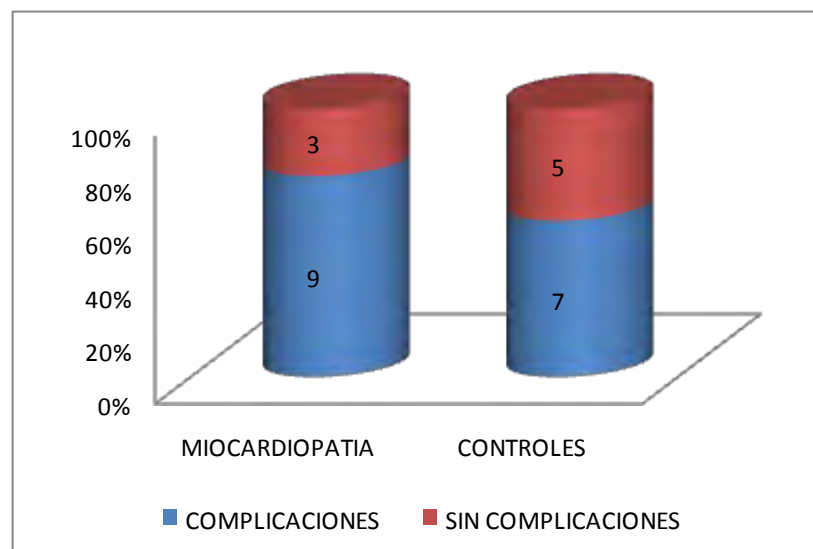


Figura 3: Correlación de las complicaciones de diabetes mellitus en los grupos de estudio.

Tabla 2: Complicaciones de diabetes mellitus en los grupos de estudio
En número de eventos reportados.

TIPO DE COMPLICACIÓN	MIOCARDIOPATÍA (n=12)	CONTROLES (n=12)
Neuropatía	2 (12%)	0
Retinopatía	9 (56%)	7(100%)
Nefropatía	2 (12%)	0
Hipertensión arterial sistémica	3(19%)	0

Características bioquímicas de los grupos:

El 100% de los pacientes presentaron descontrol metabólico con una media en el grupo de miocardiopatía de 174.00 ± 36.053 y en el control de 175.25 ± 77.095 . La función renal de todos los pacientes dentro de rangos normales, con tendencia a disminución de la depuración de creatinina calculada en el grupo de miocardiopatía media de 96.71 ± 30.51 , y grupo control 108.88 ± 36.54 . (Tabla 3).

Medición de pro-BNP:

Los niveles de pro-BNP en el grupo de miocardiopatía diabética fueron 133.58 ± 91.46 , mientras que el grupo control 63.23 ± 67.45 , con un valor de p: 0.270. (Tabla 3). La relación de BNP con índice de masa ventricular mostró una relación lineal de 0.391 (Fig.

4)

VARIABLE	MIOCARDIOPATÍA (n=12)	CONTROLES (n=12)	VALOR DE P
Glucosa mg/DI	174.00± 36.053	175.25± 77.095	0.960
Urea mg/dL	45.175± 12.05	36.167± 9.31	0.053
Creatinina g/dL	0.909± 0.27	0.755± 0.26	0.183
Depuración de creatinina ml/min	96.71± 30.51	108.88± 36.54	0.394
BNP pg/ml	133.58± 91.46	63.23±67.45	0.270

Tabla 3: Características bioquímicas de los grupos. Los valores están expresados en media ±DE.

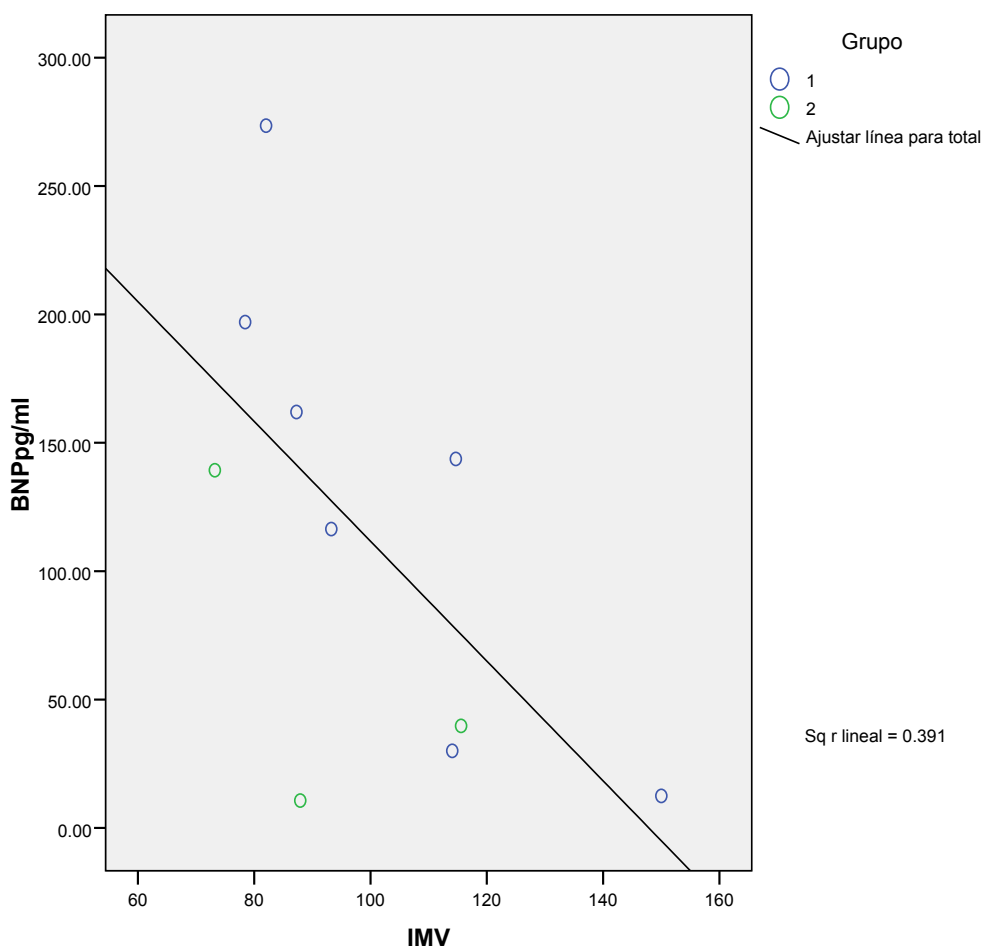


Figura 4: Relación de BNP e Índice de masa ventricular

Composición corporal por bioimpedancia:

Las mediciones de agua corporal y grasa por bioimpedancia (tabla 4) tanto en porcentaje como en litros no mostró diferencia significativa en los grupos, el ACT en el grupo de cardiopatía reportó 37.19 ± 6 , y 36.33 ± 4.9 ($p: 0.708$); grasa corporal en porcentaje 32.34 ± 10 grupo de miocardiopatía y 31.24 ± 10.8 con $p: 0.824$.

CARACTERÍSTICAS	MIOCARDIOPATÍA	CONTROL	VALOR DE P
Cintura cm	96.01±9.9	92.78±9.4	0.422
Cadera cm	100.38±10.6	98.72±11.1	0.713
Grasa %	32.34±10.5	31.24±10.8	0.804
Grasa Kg	22.72±7.6	21.38±8.8	0.695
PMAGR kg	47.45±9	46.33±7.9	0.751
MAGSEC kg	10.25±3.7	10±3.2	0.859
AGUA %	53.35±8.8	54.02±7.4	0.842
ACT-L	37.19±6	36.33±4.9	0.708
AEC %	24.02±2.8	24.03±2.2	0.994
AEC-L	16.72±1.7	16.17±1.5	0.428
AIC %	29.49±4.7	30±4.4	0.788
AIC-L	20.63±3.6	20.21±3.15	0,768

Tabla 4: Resultados de la bioimpedancia. Expresados en media \pm DE. ACT-L: Agua corporal total en litros, AEC: Agua extracelular, AIC: Agua intracelular.

Características ecocardiográficas:

La función sistólica fue normal en ambos grupos, con FEVI de 69.72 ± 7.7 en el grupo de miocardiopatía y 67.33 ± 6.9 en el grupo control. No hubo diferencia significativa en las mediciones de paredes, diámetros y volumen cardiacos. (Tabla 5). Las mediciones de vena cava basal, en inspiración y espiración no mostraron diferencia en los grupos.

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS	VALORES DE REFERENCIA	MIOCARDIOPATÍA (n=12)	CONTROL (n=12)	VALOR DE P
DDVI mm	35-53	47.92 ± 6.1	45.00± 5.2	0.224
DSVI mm	25-39	10.67±2.3	10.75±1.6	0.921
DPP mm	8-11	9.67±1.5	10.58±1.08	0.108
DVD mm	20.2	22.25±7.09	23.75±7.03	0.608
RAo mm	17-33	29.75±3.49	29.25±4.9	0.777
AI mm	16-39	38.08±3.3	37.50±5.3	0.751
VD ml		109.61±33.4	94.17±25.3	0.216
VS ml		34.88±19.02	31.25±12.37	0.585
FEVI %	59-78	69.72±7.7	67.33±6.9	0.435
FAC %	27-40	38.34±6.7	37.42±5.5	0.925
ES mm	6-10	6.17±2.48	6.92±2.57	0.475
TD ms	199±43	189.17±54.5	212.83±47.8	0.271
OndaE ms	85± 16	71.41±15.7	79.90±12.5	0.158
Onda A ms	56± 13	86.53±18.4	60.27±22.3	0.005
Rel E/A	>1	0.84±0.14	1.45±0.54	0.002
E'Tis		7.45±1.6	11.22±2.6	0.001
TRIVI		137.75±21.4	128.50±29.7	0.392
VCI mm		17.17±2.58	16.92±4.48	0.689
VCI Ins mm		12.83±3.9	12.67±3.2	0.911
VCI Esp mm		21.58±5.7	20.50±3.5	0.583
GC L/min		5.8±1.6	4.3±1.3	0.028
MV g		229.14±97.9	177.00±44.2	0.414
MVI	110/125	174.92±44.74	170.75±45.05	0.820
IMV g/m2	110/134	101.74±21.44	100.57±23.71	0.901

Tabla 5: Características ecocardiográficas de los grupos. Las mediciones están expresadas en mm o porcentajes, en media ± DE. DDVI: Diámetro diastólico de ventrículo izquierdo, DSVI: Diámetro sistólico de ventrículo izquierdo, DPP: Pared posterior en diástole, DVD: Diámetro de ventrículo derecho, RAo: Raíz aórtica, AI: Aurícula izquierda, VD: Ventrículo derecho, FEVI: Función sistólica de ventrículo izquierdo, FAC: Fracción de acortamiento, TD: Tiempo de desaceleración, TRIVI: Tiempo de relajación isovolumétrica, VCI: Vena cava inferior, ins: inspiración, esp: espiración, GC: Gasto cardiaco en litros por minuto, MV: Masa ventricular, MVI: Masa ventrículo izquierdo, IMV: índice de masa ventricular.

La función diastólica con patrón de llenado tipo 1 en el 100% de los pacientes con miocardiopatía diabética, sin diferencia significativa en las mediciones de la onda E con respecto al grupo control, sin embargo la E' tisular si mostró diferencia significativa, en el grupo de miocardiopatía con una media de 7.45±1.6, y 11.22±2.6 en los controles (p: 0.001). (Figura 5).

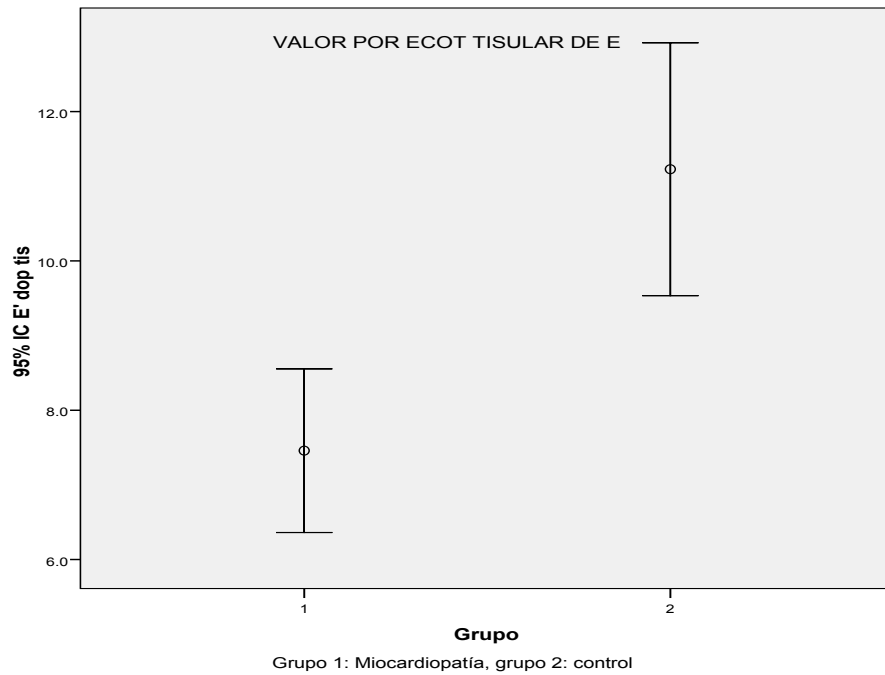


Figura 5: Comparación de onda E por ecocardiograma transtorácico

Los otros parámetros de disfunción diastólica fueron la onda A cuya media fue 86.53 ± 18.4 y 60.27 ± 22.3 en grupos de miocardiopatía diabética y controles respectivamente, con p significativa de 0.005, siendo por lo tanto diferente relación E/A en 0.84 ± 0.14 y 1.45 ± 0.54 con p 0.002. (Figura 6 y 7 respectivamente).

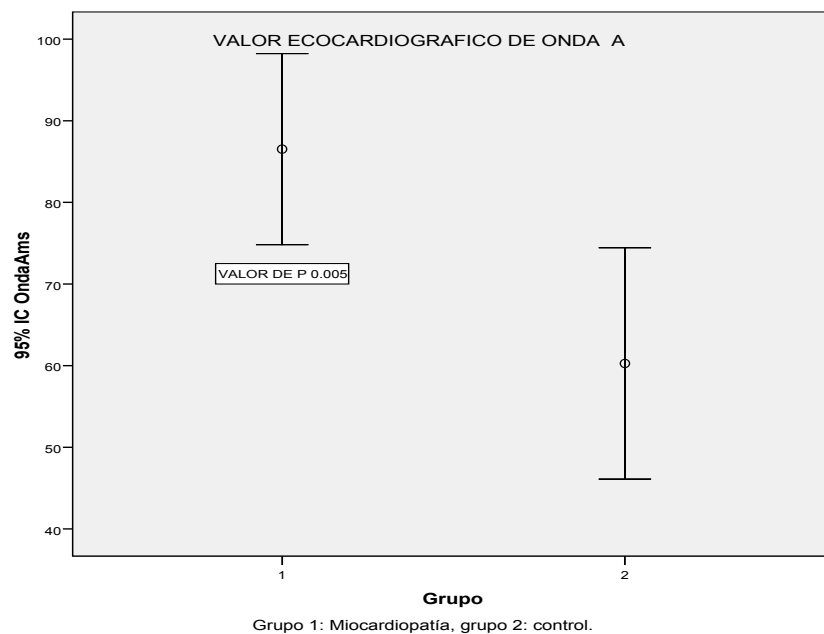


Figura 6: Onda A por ecocardiograma transtorácico

RELACIÓN E/A

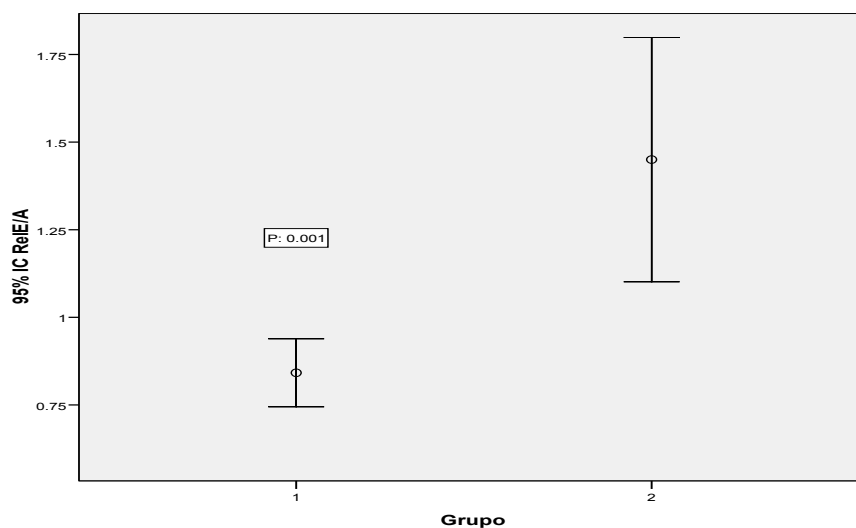


Figura 7: Relación E/A. 1: Grupo de miocardiopatía, 2: Grupo control

Otros parámetros como tiempo de relajación isovolumétrica y tiempo de desaceleración fueron normales en ambos grupos.

La masa ventricular con mediciones de 174.92 ± 44.74 en miocardiopatía y 170.75 ± 45.05 en el grupo control con $p: 0.820$; el índice de masa ventricular tampoco mostró diferencia en los grupos y al realizar la comparación de acuerdo a género se mantuvo dentro de lo normal. Cuatro pacientes cumplieron con criterios de hipertrofia ventricular izquierda, uno del grupo de miocardiopatía y tres de grupo control, de éstos últimos sin repercusión en la función sistólica o diastólica.

DISCUSIÓN

Los pacientes con miocardiopatía diabética cumplieron con los criterios para disfunción diastólica, mediante ecocardiografía modo M y corroborado por ecocardiograma tisular, se demuestra una relación E/A menor a 1 por ambos métodos; la diferencia que existe en la onda E tisular con respecto a la onda E por modo M es significativa, estos resultados son similares a los descritos por Porier et al (11), quien realizó comparación de ambos métodos diagnósticos y encontró una mayor sensibilidad de detección de disfunción diastólica por ecocardiografía tisular.

Las alteraciones de la onda E' y la relación E/A sin afectación de la fracción de eyección con una p significativa fue evidente en nuestro estudio, cumpliendo con la definición de miocardiopatía diabética propuesta por Rubler et (9).

Es importante mencionar que en los hallazgos ecocardiográficos excepto por la disfunción diastólica otras mediciones como diámetros internos o volumen cardiacos no mostraron diferencia significativa en los grupos.

El índice de masa ventricular fue similar también en los dos grupos, solo cuatro pacientes presentaron hipertrofia de ventricular izquierda, de los cuales tres correspondían al grupo control y ninguno de estos cumplió con criterios de disfunción diastólica o sistólica. De de las fases de la miocardiopatía daibética de forma inicial presentan cambios estructurales sin repercusión funcional, y los pacientes probablemente cursan en esta etapa.

Estos hallazgos no correlacionaron con estudios previos en los cuales se ha asociado un índice de masa ventricular mayor en los pacientes diabéticos.

La cardiomiopatía diabética según Hayat et al se refiere a un proceso que afecta el miocardio del paciente diabético causando una serie de anomalías de estructuras que conducen a hipertrofia de ventrículo izquierdo. Aunque debemos tomarlo con precaución ya el estudio no fue diseñado para este propósito por lo que tal vez el número de pacientes fue insuficiente para demostrar tal diferencia

La determinación del BNP evidenció un incremento en los valores séricos de los pacientes con cardiomiopatía diabética, respecto a valores de corte y comparada con los diabéticos sin disfunción diastólica. Lo cual correlaciona con los estudios realizados en pacientes diabéticos utilizando el BNP como marcador de disfunción de ventrículo izquierdo y publicados en Diabetes Care 2003 y 2004. La diferencia en los grupos no obtuvo un alto valor de significancia a pesar del incremento respecto al basal, pero es importante considerar que no fue posible procesar el total de las muestras séricas, por falta de recursos para reactivos de BNP.

A partir de la identificación del BNP se ha demostrado la utilidad de su determinación en pacientes con disfunción diastólica con función sistólica conservada. Valores de BNP de 62 pg/mL tienen una sensibilidad de 85% y especificidad de 84% para detectar disfunción diastólica. (19)

CONCLUSIONES

El BNP ha mostrado ser de utilidad en la detección de disfunción diastólica ya que se han demostrado niveles elevados en pacientes con cambios ecocardiográficos; el incremento de BNP en nuestros pacientes ha resultado similar que el reportado por la literatura por lo que proponemos que sea utilizado como marcador de miocardiopatía en los pacientes diabéticos en quienes no presenten otra posible etiología.

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por la presente expreso que acepto participar en el proyecto de investigación titulado “NIVELES DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA DEL TIPO DISFUNCIÓN DIASTÓLICA”

He sido informado (a) que el objetivo del mismo es conocer los niveles séricos de natriurético cerebral en pacientes con cardiopatía y sincardiopatía.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder a las preguntas que se me hagan en relación mis antecedentes personales patológicos, permitir la realización de estudios como ecocardiograma y bioimpedancia para determinación de agua corporal extracelular y la obtención de dos muestra de 4-5 mL de sangre en la que se realizarán medición de BNP sérico.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los beneficios derivados de mi participación en el estudio así como de sus posibles inconvenientes y molestias por la punción para obtener sangre.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevan a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en el momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Lugar: _____ Fecha: ____/____/____

Paciente

Investigador

Nombre y firma
Testigo

Nombre, matrícula IMSS y firma
Testigo

Nombre y firma

Nombre y firma

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
PROTOCOLO BNP EN MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA**

No. Caso: _____ Nombre: _____ Tel. _____

EDAD: _____ SEXO: _____

Diabetes mellitus tipo _____ Tiempo de evolución de DM _____

Complicaciones de DM (SI) (NO)

Neuropatía: _____ Retinopatía: _____ Nefropatía: _____ Otras: _____

HAS (SI) (NO) Tiempo de evolución _____

Peso _____ Kg Talla _____ m. IMC _____ kg/m²

TAS _____ mmHg TAD _____ mmHg TAM _____ mmHg FC _____ lpm

FR _____

LABORATORIO:

Glucosa _____ mg/dl Urea _____ mg/dl Creat _____ mg/dl

Dep. Creat. calculada _____ ml/min

ECG: Ritmo _____ Frecuencia _____ AQRS _____ Alteraciones del

ST _____ Otras alteraciones _____

Radiografía de tórax: ICT _____ CMG _____ DATOS DE IVCP GRADO _____

_____ Oras alteraciones _____

Variables	MEDICIONES
Hb A1c%	
BNP pg/dl	
ANP pg/dl	
LEC L	
DDVI mm	
DSVI mm	
TDPP mm	
TSPV mm	
TDSIV mm	
TSSIV mm	
DVD mm	
RAo mm	
AI mm	
AD mm	
VDF ml	
VSF ml	
VL ml	
FEVI %	
FAC %	

ApAo mm	
ES mm	
TD ms	
Onda E ms	
Onda A ms	
Rel. E/A	
TRIVI ms	
VCI mm	
MV g	
GC ml/min	
RVP	
Valvulopatía	
Mitral	
Aórtica	
Tricúspidea	
pulmonar	

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.-King H, Aubert RE, Heman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21; 1414-1431.
2. - INEGI encuesta de vitalidad.
- 3.- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434– 444, 1993
- 4.- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974; 34:29 –34.
- 5.- Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest*. 1999; 115:867– 868.
- 6.- 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.
7. –Dawson A, Davies JI, Morris AD, and Struthers AD. B-Type Natriuretic Peptide Is Associated With Both Augmentation Index and Left Ventricular Mass in Diabetic Patients Without Heart Failure. *Am J Hypertns*, 2005; 18:1586–1591.
- 8.- Boudina SPhD; Abel E.D, DPhil. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation*. 2007; 115:3213-3223.
- 9.- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30:595– 602.
- 10.- Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care*. 2003; 26:2791–2795.
- 11.-Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, Turco S, Capaldo B, Sibilio G. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet Med*. 2005;22:1720 –1725.
- 12.- Aurigemma GP, Gaasch WH, MD. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 351:1097-105.
- 13.- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105:1387-93.
- 14.- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure — abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953-9.
- 15.- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.

- 16.- A de Lemos J, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316–22.
- 17.- Branwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
- 18.- Daniels LB, MD, Maisel AS, MD, FACC. Natriuretic peptides. *J. Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-68.
- 19.- Emily Lubien, BS; Anthony DeMaria, MD; Padma Krishnaswamy, MD; Paul Clopton, MS; Jen Koon, BSN; Radmila Kazanegra, MD; Nancy Gardetto, NP; Erin Wanner, BS; Alan S. Maisel, MD Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction Comparison With Doppler Velocity Circulation 2002;105;595-601
- 20.- Epshteyn V, B, Morrison K BA, Krishnaswamy P MD, Kazanegra R MD, Clopton P MS, Mudaliar S, MD, Edelman S, MD, Henry R, MD, Maisel A, MD, FACC. Utility of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) as a Screen for Left Ventricular Dysfunction in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2081–2087.
- 21.- Magnusson M, MD, Melander O, MD PHD, Israelsson B, MD PHD, Grubb A, MD PHD, Groop L, MD PHD, Jovinge S, MD PHD, Jovinge S, MD PHD. Elevated Plasma Levels of Nt-proBNP in Patients With Type 2 Diabetes Without Overt Cardiovascular Disease *Diabetes Care* 2004; 27:1929–1935.
- 22.- Shimabukuro M, Higa N, Oshiro Y, Asahi T, Takasu N. *Diabetes Obes Metab*, May 2007; 9 (3): 323-9.
- 23.- Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA, Kasanegra R, Bhalla V, Clopton P, Krishnaswamy P, Morrison LK, Chiu A, Gardetto N, Mudoliar S, Edelman SV, Henry RR, Maisel AS. Prognostic role of B-type natriuretic peptide leveles in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(5): 1047-52-
- 24.- Albertini JP, Cohen R, Valensi P, Sachs RN, Charniot JC. B-type natriuretic, a marker of astntomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2008; 34: 355-62.