



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA



SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**EFEECTO DE LA METFORMINA EN LA FUNCIÓN SISTOLICA Y
DIASTOLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO VALORADO POR
ECOCARDIOGRAMA EN PACIENTES CON SÍNDROME
METABÓLICO**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN
CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA

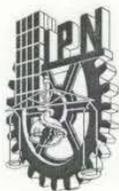
HUGO VELÁZQUEZ MORENO

DIRECTOR DE TESIS

DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA

DR. GUILLERMO MANUEL CEBALLOS REYES

FECHA: NOVIEMBRE DEL 2011



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 10:00 horas del día 27 del mes de Octubre del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de ESM para examinar la tesis titulada:

“Efecto de la metformina en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo valorado por ecocardiograma en pacientes con síndrome metabólico”

Presentada por el alumno:

Velázquez

Apellido paterno

Moreno

Apellido materno

Hugo

Nombre(s)

Con registro:

B	0	9	1	9	3	5
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

Maestría en Ciencias de la Salud

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

Dr. Guillermo Manuel Ceballos Reyes

Dr. Eduardo Meaney Mendiolea

Dra. Maria Esther Ocharán Hernández

CALZADA MENDOZA
CLAUDIA CAMELIA

Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza

Dra. Alejandra Meaney Martínez

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
I.P.N.
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
CONTROL ESCOLAR



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de **México** el día **07** del mes **Octubre** del año **2011**, el que suscribe **Hugo Velázquez Moreno** alumno del Programa de **Maestría en Ciencias de la Salud** con número de registro **B091935** adscrito a **La Escuela Superior De Medicina**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Dr. Guillermo Manuel Ceballos y el Dr. Eduardo Meaney Mendiola** y cede los derechos del trabajo intitulado **“Efecto de la metformina en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo valorado por ecocardiograma en pacientes con síndrome metabólico”**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección de correo electrónico hugovelazquezm@yahoo.com.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Hugo Vázquez Moreno

Nombre y Firma

INDICE DE CONTENIDO

I.	Resumen	3
II.	Summary	4
III.	Agradecimientos	5
IV.	Abreviaturas	6
V.	Introducción	7
	. Definición de Síndrome Metabólico	8
	. Epidemiología	10
	. Alteraciones de la función cardiaca en el Síndrome Metabólico	10
	. Función ventricular	12
	. El ecocardiograma en el estudio de la función ventricular	16
	. Medición de la deformación y la velocidad de deformación (strain y strain rate) por ecocardiograma	18
	. Metformina en la función cardiovascular	20
VI.	Justificación	23
VII.	Hipótesis	23
VIII.	Objetivos	24
IX.	Material y métodos	24
X.	Resultados	28
XI.	Discusión	34
XII.	Conclusiones	37
XIII.	Bibliografía	38

Resumen

Introducción: El síndrome metabólico (SM) es un problema de salud pública en México por su alta incidencia y patogenicidad. De acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (FID) de 2005 los criterios diagnósticos del SM incluyen obesidad abdominal y alteraciones de la glucemia, del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), de triglicéridos (TG) y presión arterial. Una de las complicaciones frecuentes del SM es la disfunción del ventrículo izquierdo (VI), alterándose tanto la función sistólica como la diastólica que llega frecuentemente a desarrollar insuficiencia cardiaca clínica. El fármaco antidiabético metformina (MT) ejerce efectos benéficos no solo en el control de la glucemia sino también mejora la inflamación y disfunción endotelial. Material y método: Se incluyeron 50 pacientes de ambos géneros con al menos 3 criterios de SM según la versión de 2005 de la FID, se dividieron aleatoriamente en 2 grupos recibiendo el mismo consejo dietario, el grupo control (C) fue tratado de esta manera, el grupo experimental recibió además metformina (MT), a la dosis única de 850 mg al día por 6 meses. Se practicaron en ambos grupos dos ecocardiogramas uno basal y otro 6 meses después. Las variables estudiadas fueron: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), masa indexada del VI, relación del grosor parietal y el radio (h/r), se analizó mediante el sistema Doppler la velocidad del flujo transmitral, la velocidad tisular del anillo mitral y mediante la técnica de speckel tracking se valoró la deformación de la pared (*strain* S) y la velocidad de la deformación (*strain rate* SR). Resultados: En el estudio ecocardiográfico basal, de acuerdo a la relación E/A del flujo transmitral se encontraron alteraciones de la relajación del VI en todos los pacientes, la función sistólica se preservó en todos los casos de acuerdo a los índices habituales. En el grupo control se observó al final del estudio un ligero aumento del diámetro telediastólico del VI aunque dentro de lo normal, la FEVI y la onda S del DTI se observaron con disminución al final del estudio, pero con valores dentro de lo aceptable, con respecto a la función diastólica se encontró una disminución significativa del SR en donde ya de por sí se encontraba alterado. En el grupo

experimental la FEVI, la onda S del DTI y el Strain sistólico pico (SSP) aumentaron significativamente, la masa y la relación h/r disminuyó, por último en este grupo, la onda E del DTI y la relación E/A aumentaron significativamente al final del estudio. Finalmente al comparar del grupo control con el grupo experimental se observa una mejoría significativa en la función sistólica observada en la FEVI, onda S del DTI y en el SSP, la función diastólica también presenta mejoría observada en la onda E del DTI y existe tendencia a la mejoría de SR diastólico. Conclusión: Los pacientes tratados con metformina 850 mg al día tuvieron una mejoría de la función sistólica y diastólica del VI después de 6 meses de tratamiento.

Summary

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is a public health problem in Mexico for its high incidence and pathogenicity. According to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF) 2005 diagnostic criteria of SM include abdominal obesity and alterations blood glucose, cholesterol high density lipoprotein (HDL-C), triglycerides (TG) and blood pressure. One of the common complications of MS left ventricular dysfunction (VI), altering both systolic and diastolic function, that often comes to developing heart failure clinic. The antidiabetic drug metformin (MT) exerts beneficial effects not only on glycemic control but also improves inflammation and endothelial dysfunction. Material and methods: We included 50 patients of both sexes with at least 3 criteria for MS by the 2005 version of the FID, which were randomly divided into 2 groups and received the same dietary advice; the control group (C) was treated in this way, the experimental group also received metformin (MT), a single dose of 850 mg/day. Were performed in both groups at baseline and two echocardiograms a further 6 months later. The variables studied were: ventricular ejection fraction (LVEF), indexed LV mass, wall thickness ratio of the radius (h / r), the system was analyzed by Doppler transmitral flow velocity, the annular tissue velocity mitral and by tracking technique is evaluated speckel wall deformation (strain S) and rate of deformation (strain rate SR).

Results: At baseline echocardiography, according to the E / A transmitral flow was impaired LV relaxation in all patients, systolic function was preserved in all detected cases according to the normal rates. In the control group was observed at the end of the study a slight increase in LV end-diastolic diameter, although within normal LVEF and DTI S wave reduction were observed at study but within the acceptable values with respect diastolic function to a significant decrease of SR where already was altered. In the experimental group LVEF, DTI S wave and peak

systolic Strain (SSP) significantly increased the mass and the ratio h / r decreased, finally in this group of DTI E wave and E / A ratio increased significantly at the end of the study. Finally, when comparing the control group with experimental group shows a significant improvement in systolic function observed in the LVEF, the DTI S wave and the SSP, has also diastolic function improvement observed in DTI E-wave and there is a tendency to diastolic SR improved.

Conclusion: Patients treated with metformin 850 mg daily had an improvement in systolic and diastolic after 6 months of treatment.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a el amor de mi vida, mi esposa Gely y a mis hijos, Hugo y Anita, que son el motor para emprender y concluir mis sueños.

Gracias a mis padres por darme la vida y brindarme la oportunidad del estudio.

Gracias a mis tutores el Dr. Eduardo Meaney y el Dr. Guillermo Manuel Ceballos por su amistad, apoyo y confianza que siempre me han brindado y porque han sido y serán fuente de inspiración por lo grande de su obra.

Gracias al creador de la vida que ha permitido que en los momentos de flaqueza y de alegría mantenga la Fe para seguir adelante con la convicción de que siempre está a mi lado.

ABREVIATURAS

Término	Definición
ATP III	Panel de tratamiento para adultos III
AGEs	Productos finales de glicación avanzada
AG	Aminoguanidina
ADA	Asociación Americana de Diabetes
C-HDL	Colesterol ligado a lipoproteína de alta densidad
DTI	Doppler tisular
DM	Diabetes Mellitus
EMax	Elastancia Máxima
ENSANUT	Encuesta nacional de salud
EOx	Estrés oxidativo
FID	Federación Internacional de Diabetes
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
HAS	Hipertensión arterial sistémica
NCEP	Programa Nacional de Educación del Colesterol,
OMS	Organización Mundial de la Salud
PKC-beta-2	beta 2 de la proteincinasa
SM	Síndrome metabólico
TG	Triglicéridos
TGL	Triacilglicerol
RAGE	Receptor de AGEs

PP	Pared Posterior
SM	Síndrome Metabólico
SSP	Strain sistólico pico
S	Deformación (Strain)
SR	Velocidad de deformación (Strain Rate)
SRDT	Strain rate diastólico temprano
VI	Ventrículo izquierdo
VCAM-1	Células vasculares-1
VMax	Velocidad Máxima de Acortamiento

INTRODUCCIÓN

Definición síndrome metabólico

El conjunto de condiciones tales como hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia fue considerado por Reaven en 1998¹, y lo llamo “síndrome X” o “síndrome de resistencia a la insulina”, sin incluir a la obesidad abdominal. Posteriormente éste conjunto de condiciones fue llamado síndrome metabólico (SM), que ya incluyó a la obesidad, en especial a la de tipo visceral, ligada a la resistencia a la insulina. El SM condiciona también un estado de vasoconstricción sistémica, de proclividad a la trombosis, a la inflamación y a la dislipidemia, que explican las consecuencias clínicas de hipertensión, aterosclerosis, intolerancia a la glucosa y diabetes. La OMS en 1998² hizo la primera descripción de los criterios diagnósticos, modificada después en 1999.³ Para la OMS, el criterio principal para SM, era la presencia de

daño en la regulación de la glucosa o la existencia de diabetes y/o de resistencia a la insulina, más dos de los otros cuatro factores de riesgo: hipertensión, dislipidemia, obesidad central y microalbuminuria. Eran criterios complejos que requerían de considerable trabajo de laboratorio, y por lo tanto con poca aplicación clínica. El Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP), en su Panel III de tratamiento del adulto (ATP III),⁴ en el año 2002, presentó sus criterios para el diagnóstico de SM: incremento en el diámetro de la cintura (102 cm en hombres y 88 cm en mujeres, disminución del colesterol ligado las lipoproteínas de alta densidad, C-HDL (mujeres <50 mg/dL, hombres <40 mg/dL), aumento de triglicéridos, TG (≥ 150 mg/dL), elevación de la presión arterial $\geq 150/\geq 85$ mm Hg, y aumento de la glucemia ≥ 110 mg/dL. La presencia de tres o más de estos factores establecían el diagnóstico. El principal defecto de esta definición es que tienen el mismo valor diagnóstico, todos los elementos constitutivos del SM, favoreciendo el hecho de se podía tener esta condición, aún en ausencia de obesidad abdominal, si concurrían otros tres o más factores. En 2005, la Federación Internacional de Diabetes⁵ (IDF), redefinió estos criterios, colocando a la obesidad abdominal en el centro obligado del diagnóstico, estableciendo el hecho de que para sufrir SM es requisito indispensable tener obesidad abdominal, y que hay muchos casos de obesidad abdominal sin otros criterios de SM (el síndrome del obeso sano⁶). Un punto esencial en la comunicación del IDF fue que las medidas antropométricas a partir de las cuales empieza el riesgo de los trastornos metabólicos ligados a la obesidad, varían de etnia a etnia, por lo que cada país debe establecer mediante estudios de antropometría epidemiológica, cuales son los puntos de corte para el desarrollo de SM.

CUADRO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SM, VERSIÓN 2005 DE LA IDF.

Perímetro abdominal	Varia en diferentes grupos étnicos
Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dl o tratamiento médico para triglicéridos elevados
Reducción de C- HDL	< 40 mg/dl en hombres, < 50 mg/dl en mujeres
Presión arterial elevada	≥ 130/85 mmHg
Glucemia en ayuno	≥ 100 mg/dl o diagnóstico médico de diabetes mellitus (DM) tipo 2

De igual forma, la reciente clasificación de la IDF modificó, a la luz de las recomendaciones más recientes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA),⁷ la cifra de la glucemia en ayuno normal a menos de 100 mg/dL. Los otros criterios quedaron sin modificación (cuadro 1).

En México, la Secretaría de Salud ha propuesto un punto de corte para la circunferencia abdominal del SM mayor de 90 cm en hombres y superior a 80 cm en mujeres.⁸

Desgraciadamente, en fecha más reciente, el pensamiento europeo representado por la IDF fue domeñado por la influencia estadounidense y en un reciente documento signado por varias asociaciones de los dos lados del Atlántico, se impuso el criterio de que la obesidad abdominal no es un requisito indispensable para el diagnóstico de SM.⁹ Dado que nuestro grupo no acepta la existencia de SM sin obesidad abdominal, en este trabajo se siguieron los criterios expuestos en el cuadro 1, que corresponden a la versión 2005 de la IDF.

Epidemiología

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006,¹⁰ la prevalencia nacional de SM en adultos mayores de 20 años de acuerdo a los criterios del ATP III fue en la población total de 36.8%, 42.2% en mujeres y 30.3% en hombres.¹¹ Con los criterios más racionales del IDF, la prevalencia en la población total fue de 49.8%, de 52.7% en las mujeres y 46.4% en hombres.¹¹ La mayor prevalencia en mujeres se explica porque éstas tienen más proporción de obesidad y de obesidad abdominal que los hombres.¹² La misma encuesta encontró que la prevalencia de SM, se aumenta con la edad y fue ligeramente mayor en la población residente de las áreas metropolitanas, en la región centro occidente y con el menor nivel escolar.¹⁰

Alteración de la función cardiaca en el SM

El conjunto de factores de riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico induce múltiples reacciones metabólicas complejas dentro de las cuales las más importantes son alteraciones de la señalización de la insulina, gluco y lipotoxicidad, incremento de la actividad de las citocinas, depósitos intramiocíticos y/o intersticiales de TG, llamados más propiamente triacilgliceroles (TGL) y de productos finales de glicación avanzada (AGEs). Todas estas reacciones pueden afectar la función miocárdica directa o indirectamente¹³, a la vez que dañan la función endotelial,¹⁴ que trae como consecuencia la desregulación de la permeabilidad vascular, una respuesta inflamatoria y remodelado vascular, que afecta las arterias coronarias y sistémicas, con el consecuente aumento del tono

vascular que se asocia a incremento de la rigidez arterial, de la presión arterial (principalmente de la presión diferencial o del de pulso).¹⁵

El efecto del incremento de la poscarga en el miocardio causa aumento del estrés sistólico del ventrículo izquierdo y del trabajo y el consumo de oxígeno miocárdicos. La demanda del incremento de energía se asocia a la desfavorable regulación de la perfusión miocárdica, a daño bioenergético intracelular y a disfunción cardíaca.^{13,16} El estrés sistólico (fuerza que soporta el espesor de la pared durante la contracción) determina una mayor demanda de energía y una disminución del inotropismo ventricular. El estrés elevado origina una respuesta hipertrófica del miocardio, lo que a menudo es la base estructural de la disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, asintomática durante un tiempo y que evoluciona a la insuficiencia cardíaca, fase terminal de las cardiopatías.

En los pacientes con disglucemia, la disfunción diastólica puede incrementarse como resultado de anomalías estructurales del miocardio, tales como esteatosis cardíaca (*adipositas cordis*), depósitos de AGEs, fibrosis intersticial y alteraciones en la matriz extracelular,¹⁷ relacionadas a la acción de los receptores de AGEs (RAGEs)¹⁸ y la sobreexpresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.¹⁹ Cuando hay hiperglucemia sostenida, se incrementan las reacciones de nitroxidación y la formación de productos Amadori, que anteceden a la formación de AGEs como la pentosidina, los derivados del metilglioxal, la N-carboximetil-lisina entre otros.²⁰

Los AGEs generan mayor depósito de colágena y nuevas uniones o puentes de colágeno que incrementan la fuerza de tensión, propiciando alteraciones biofísicas en los vasos y el corazón (distrofia colágena), que son la base estructural de la disfunción diastólica. Los depósitos de AGEs pueden también aumentar la disfunción diastólica por la reacción inflamatoria que provocan y la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico.²¹

Función ventricular

La función ventricular comprende el funcionamiento del ventrículo en sístole (función sistólica) y en diástole (función diastólica). El producto final de la función sistólica es la generación del flujo por minuto, llamado gasto cardiaco (GC). La sístole comienza cuando la señal eléctrica estimula las fibras musculares del ventrículo, éste se contrae y se genera la presión intraventricular que cuando excede la presión de la aorta, abre la válvula aórtica y permite el vaciamiento ventricular. La sístole entonces tiene dos fases, una es la expulsiva que va de la apertura al cierre aórtico; otra, la fase preexpulsiva, una de cuyas subfases es la contracción isovolumétrica, cuando la válvula aurículo-ventricular ya cerró, todavía no se abre la válvula aórtica, se genera tensión, pero no trabajo externo.²² Aunque hay diversas maneras de estudiar la sístole (analizando el corazón como bomba, como músculo y como cámara), son los índices de bomba o expulsivos los que más importancia tienen para expresar las cualidades de la contracción. Una medición trascendental en el estudio de la función sistólica es la fracción de

expulsión (FE), que se define como el porcentaje del volumen diastólico final que es expulsado en la contracción. Normalmente, el VI al contraerse no queda exangüe al final de la sístole, sino que expulsa alrededor del 60%-75% del volumen diastólico final.²³ La utilidad de la medición de la FE y la facilidad para estimarla con técnicas no invasoras ha convertido a esta variable en la herramienta clásica para la caracterización de la función sistólica. Sin embargo, el índice tiene algunos inconvenientes como el ser influido por las condiciones de carga del corazón y de alterarse demasiado tarde en el devenir de la enfermedad cardiaca. Otros índices de bomba resultan igual o menos útiles (velocidad media de acortamiento circunferencial, velocidad de expulsión, fracción de acortamiento, etc.).²⁴ Los índices que son influidos por el estado inotrópico del VI, la velocidad máxima de acortamiento (V_{max}) son muy complejos y laboriosos, requieren de técnicas de computación avanzada y finalmente también son influenciados por las condiciones de carga del corazón.²⁵ Los índices que ven al VI como cámara, la llamada elastancia máxima (E_{max}), obtenida de la relación entre la presión o estrés telesistólico y el volumen telesistólico, son muy útiles para caracterizar la sístole, relativamente insensibles a los cambios de las cargas, pero requieren de intervenciones para obtener asas de presión volumen en diferentes condiciones de sobrecarga de volumen y presión. La ecocardiografía moderna provee una serie de datos derivados del Doppler transmitral y tisular y de la deformación de la pared ventricular, que empiezan a ser reconocidos como extraordinarias herramientas de diagnóstico funcional, capaces de descubrir cambios sutiles y precoces de la disfunción ventricular.²⁶

Por convención la diástole ventricular izquierda se extiende desde el momento del cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral, y su duración suele ser dos tercios del ciclo cardiaco en reposo (Figura 1). La primera fase diastólica, desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral, constituye el periodo de relajación isovolumétrica, en la que la presión intraventricular disminuye con rapidez antes del inicio del llenado ventricular, sin que se modifique el volumen. La segunda fase es el llenado ventricular. La fase de llenado rápido comienza con la apertura de la válvula mitral, al disminuir la presión intraventricular por debajo del valor de la presión auricular y da cuenta del 70% del llenado. Cuando la frecuencia cardiaca es menor a 80 latidos por minuto se observa la segunda fase o fase de equilibrio, llamada diástasis ventricular, en la que la presión y el volumen ventricular no se modifican grandemente. Finalmente, la fase de llenado tardío es debido a la contracción auricular que acelera el flujo a través del orificio mitral. Es llamada con diferentes nombres: patada auricular (*atrial kick*), contribución o transporte auricular, de la que depende el 20% del llenado.²⁷ Finalmente, en la medida en que el VI se llena, se va estableciendo una relación compleja entre el volumen diastólico y la presión intraventricular. La rigidez ventricular se define como el cambio de la presión con respecto al cambio de volumen.²⁸ La inversa o recíproca de la rigidez es la distensibilidad.²⁹ La magnitud de la rigidez o su recíproca, es función de un lado de las cualidades elásticas de las paredes ventriculares que a su vez dependen de la

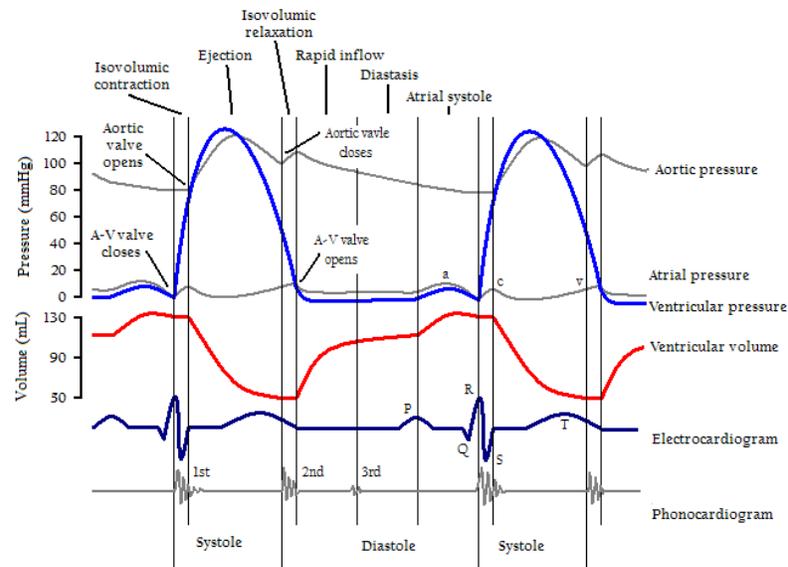


Figura 1. Ciclo cardiaco, se observan las fases de la diástole

estructura y de los materiales de la pared), pero también el volumen mismo. De ahí que la rigidez deba de normalizarse al volumen telediastólico. Las relaciones entre el volumen ventricular y la presión (P-V) durante la diástole no son lineales sino exponenciales, por lo que es necesario un manejo matemático complejo, para derivar del asa de presión volumen, la relación P-V semilogarítmica y calcular la pendiente de la curva de esta relación, con la que se hacen las estimaciones mediante el cálculo integral para determinar la rigidez.³⁰ Igualmente complejas son las técnicas para medir la velocidad de relajación (constante T^{31}) y el patrón de llenado ventricular (el diagrama de volumen-tiempo). Por esta complejidad técnica conceptual el entendimiento de la función diastólica no impregnó el pensamiento cardiológico. La ecocardiografía provee excelentes herramientas diagnósticas para entender y medir esta función. El empleo del espectro Doppler transmitral dio los primeros índices para medir gruesamente la relajación ventricular. Las nuevas

técnicas de espectro tisular y deformación diastólica abren nuevas avenidas para el análisis de esta compleja parte de la función ventricular.

El ecocardiograma en el estudio de la función ventricular

La ecocardiografía, en la actualidad, es la técnica iconográfica más utilizada para establecer el diagnóstico y el mecanismo de las alteraciones de la función ventricular. Una de las herramientas que proporciona mayor información es la técnica Doppler que detecta la dirección y velocidad del movimiento del flujo sanguíneo dentro del corazón y el sistema vascular.³² El registro Doppler del flujo a través de la válvula mitral permite obtener de manera precisa la velocidad de llenado ventricular registrándose la onda "E" del llenado rápido y la onda A de la contribución auricular como se observa en la figura 2



Figura 2. Se observa la onda E y la onda A del registro Doppler del llenado ventricular

Aplicando el mismo principio de registro del flujo sanguíneo, el Doppler puede usarse para obtener la velocidad del movimiento del miocardio,³³ el llamado Doppler tisular (DTI), que en sujetos normales permite obtener una onda sistólica (Sm), una onda de llenado rápido (Em) y una onda de contracción auricular (Am) como se muestra en la figura 3.

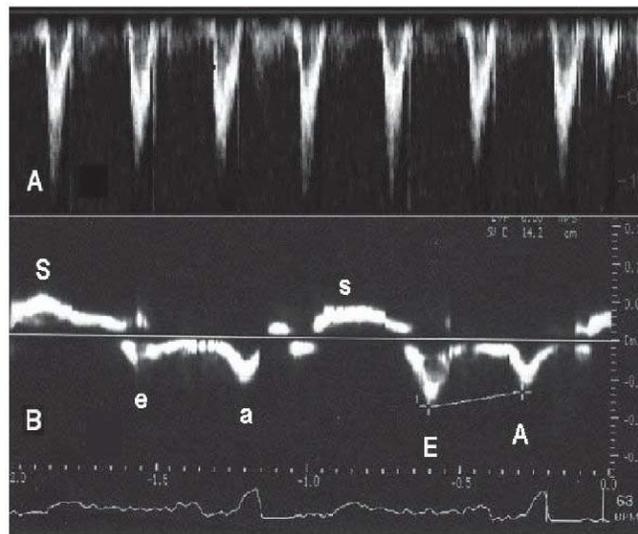


Figura 3. Se observa el registro de Doppler tisular a nivel de anillo mitral donde Sm es la sístole, Em el llenado rápido y la Am es la contribución auricular

Se ha demostrado que la medición de la velocidad de llenado rápido (Em) por DTI y la relación del flujo transmitral del llenado rápido E y Em (E/Em) tienen la mejor correlación con la relajación ventricular,³⁴ habiéndose documentado una velocidad de la onda Em es 8 cm/s en sujetos sanos. Valores por debajo de esta cifra son

indicativos de disfunción diastólica. De igual forma, una relación de E/Em menor de 15 indica normalidad en el llenado y caso contrario, el incremento de este valor indica disfunción diastólica.³⁵

Mediante la ecocardiografía en modo M se pueden obtener las dimensiones reales de las cavidades y las paredes cardiacas y vasculares: diámetros sistólico y diastólico del VI, grosor del septo y de la pared posterior del ventrículo. Con estos datos y asumiendo que la forma del VI es la de una elipse prolada, se puede cuantificar la masa del VI, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo,³⁶ y el índice h/r que es una forma de detectar, junto con la determinación de la masa, si el VI es normal o tiene hipertrofia concéntrica, excéntrica o sufre remodelación concéntrica, u estado previo al desarrollo de hipertrofia, pero ya con anomalías entre las dimensiones de la cavidad y las paredes.³⁷ Estas técnicas ecocardiográficas han permitido la evaluación de la geometría y la función ventricular. Su exactitud está limitada en primer lugar, porque la calidad de las imágenes es en mucho dependiente del operador y porque la información que brindan se ve afectada en parte por los fenómenos de traslación y de rotación cardiaca, así como por el tironeo de los segmentos vecinos.^{38,39}

Medición de la deformación y la velocidad de deformación (*strain* y *strain rate*) por ecocardiograma

El advenimiento de una nueva técnica como el estiramiento y la velocidad de estiramiento (*strain* y el *strain rate*, S y SR) que toma en consideración la longitud

inicial de las áreas de interés y su correspondiente deformación en el tiempo, ha permitido explorar aspectos de la función y la estructura ventricular con mejor precisión, lo que permite identificar en forma más temprana las alteraciones de la función ventricular tanto sistólica como diastólica.⁴⁰ El estiramiento permite observar el grado de deformación miocárdica durante la sístole y se expresa como porcentaje de acortamiento o alargamiento en relación de la longitud original. Se puede expresar al estiramiento como porcentaje de deformación (%) y a la velocidad de estiramiento como la velocidad de deformación, es decir, la relación entre la deformación y el tiempo (1/s).⁴¹ Esta técnica se ha empleado para cuantificar el estado de la contracción ventricular y la relajación del VI, con lo que se ha logrado caracterizar tempranamente las alteraciones de la función diastólica y sistólica.⁴²

La fórmula de la deformación es:

$$S = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$$

Donde L es la longitud instantánea, L_0 la longitud original ΔL el cambio en la longitud (Figura 4).

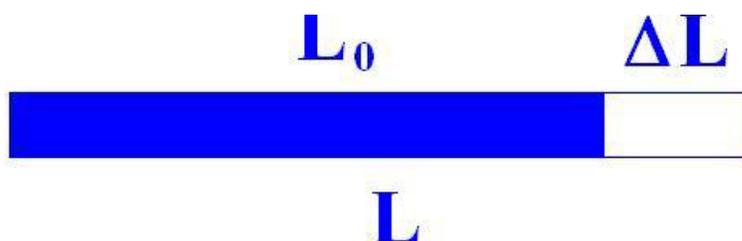


Figura 4. Se observa en la barra la parte azul que es la longitud original (L_0), la parte blanca es la diferencia que se da al estirar la barra (ΔL), al sumar la parte basal y la estirada se obtiene el total de la deformación (L).

Metformina en la función cardiovascular

Diversos estudios han mostrado el beneficio de la metformina en la reducción del riesgo vascular asociado a la diabetes, más allá de los beneficios por el puro efecto antihiper glucémico. Entre los pacientes con diabetes tipo 2 y sobrepeso sometidos a control intensivo de la glucosa sanguínea, la metformina mostró un mayor efecto benéfico en los puntos finales de mortalidad total y evento cerebrovascular en relación a la clorpropamina, la glibenclamida o la insulina, lo que establece que la metformina puede ser elegida como fármaco de primera línea en la terapia farmacológica en estos pacientes.⁴³ Su efecto antidiabético se debe fundamentalmente a la activación de la proteincinasa activada por AMP (AMPK) que actúa sobre múltiples sustratos proteicos.⁴⁴ La activación de este sistema reduce la producción de glucosa hepática (gluconeogenesis) por interferencia de la oxidación mitocondrial. La supresión de la gluconeogénesis involucra varios sustratos: lactato, piruvato, glicerol y aminoácidos. La metformina eleva los niveles intramitocondriales de calcio, que modulan la respiración mitocondrial. En los tejidos sensibles a la insulina (hígado, músculo estriado y tejido graso) el fármaco eleva la actividad de la tirosincinasa en los receptores de insulina, lo que estimula al transportador de glucosa 4 (GLUT 4), aumentando el tráfico de glucosa transmembranal, reduciendo los niveles de insulinemia y la glucemia en ayuno, tanto en diabéticos como en no diabéticos.⁴⁵

Parte del daño tisular que se observa en los estados disglucémicos está dado por la acumulación de especies reactivas carbonílicas (RCS), especialmente los compuestos alfa-dicarbonilos, altamente oxidantes (estrés carbonílico), que no

pueden ser contrarrestados por los antioxidantes comunes, sino por el sistema enzimático de la glioxalasa.⁴⁶ La oxidación de lípidos y la reducción de carbohidratos y aminoácidos, forma compuestos dicarbonilos, como el metilglioxal y el glioxal, que son agentes glicantes extremadamente reactivos involucrados en la formación de AGEs y por tanto en la oxidación de proteínas, el daño celular y la distrofia de la matriz extracelular MEC.⁴⁷ Los compuestos guanidinos, como la metformina, inhiben la formación de AGEs reaccionando con los grupos d-carbonilos.⁴⁸ La producción de carbonilos es el resultado de la autooxidación no enzimática de carbohidratos y lípidos con la subsiguiente formación de productos avanzados de glicación y lipoxidación (AGEs/ALEs).⁴⁹

La metformina ejerce diversas acciones antioxidantes que se llevan a cabo mediante varios mecanismos, algunos todavía no dilucidados. Por un lado, se ha demostrado que el fármaco desactiva la vía de isoforma beta 2 de la proteincinasa C (PKC-beta-2), vía de señalización que juega un importante papel en la regulación del sistema de señales de traducción de la insulina en varios tejidos sensibles a esta hormona, y que está relacionado a las complicaciones cardiovasculares tardías de los estados disglucémicos.⁵⁰ El bloqueo de esta vía por la metformina trae como resultado una menor frecuencia de complicaciones cardiovasculares, al mismo nivel de glucemia alcanzado con otros fármacos hipoglucemiantes. La hiperglucemia causa traslocación de la isoforma de la PKC-beta-2, en tanto la metformina inhibe este efecto mediante una acción directa antioxidante inhibitoria de la oxidasa NADPH y otro estimulante de la catalasa, lo

que disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno y contrarresta los ya formados.⁵¹

Se ha demostrado también que parte de las acciones antioxidantes de la metformina reside en su capacidad de barrer ciertos radicales oxidantes. La metformina no es oxidada por el superóxido, ni por el peróxido de hidrógeno, pero si por los radicales OH.⁵²

La metformina también actúa en la inflamación al inhibir la respuesta inflamatoria y el NFκ-B en las células vasculares.⁵³ Algunos estudios clínicos han mostrado que la metformina determina una disminución de los marcadores de inflamación, como las moléculas de adhesión de las células vasculares-1 (VCAM-1), el factor de inhibición de la migración de macrófagos y la proteína C reactiva.⁵⁴

La activación del NFκ-B hace que se expresen múltiples genes proinflamatorios, en tanto que la metformina inhibe la expresión del NFκ-B al bloquear la vía de la 3-cinasa del fosfodilinositol-PI3K-Akt y con ello disminuye la producción de citocinas proinflamatorias.⁵³

Estos hallazgos sugieren que un posible mecanismo para explicar los efectos benéficos de la metformina en los pacientes diabéticos con complicaciones vasculares, sería el bloqueo de la reacción de glicación.⁵⁵

JUSTIFICACION

México ocupa uno de los primeros lugares del mundo en obesidad⁵⁶ y es la nación donde más de 17 y 23 millones de adultos tienen SM. La asociación del SM con enfermedad cardiovascular es muy alta, pues en esa condición cardiometabólica se altera en forma temprana la función cardíaca,⁵⁷ cuyo comienzo no se detecta en forma temprana, lo que acarrea graves consecuencias clínicas y económicas, pues muchos pacientes tienen un debut clínico catastrófico, como la falla cardíaca aguda.⁵⁸ Por consiguiente, la detección temprana de la disfunción ventricular en los pacientes con SM y su tratamiento oportuno con metformina y otros fármacos que evitan el remodelamiento y la fibrosis, puede evitar el deterioro de la función cardíaca y retrasar por años el desarrollo de insuficiencia cardíaca, lo que sin duda traerá beneficios económicos al sector salud de nuestro país.

HIPÓTESIS

Los pacientes tratados con metformina tendrán al final del estudio, mejoría en la función sistólica y diastólica del VI comparados con el grupo control.

OBJETIVOS

Debido a la importancia de la detección de la falla cardíaca en los pacientes con SM nuestro objetivo principal en este estudio es:

1. Demostrar una mejoría de la función ventricular tanto sistólica como diastólica, en pacientes con SM tratados con metformina y consejo dietario, en comparación con aquellos que sólo obtuvieron los consejos dietarios
2. Objetivo secundario: Demostrar si existe reducción en la masa del ventrículo izquierdo en los pacientes que recibieron tratamiento con metformina comparados con los que sólo recibieron consejos dietarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo se llevó a cabo en el Servicio de Cardiología del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE y fue aceptado por los comités de investigación y ética institucionales. Se seleccionaron pacientes que acudieron a consulta al Hospital, de ambos géneros, con edades entre 35 a 60 años. El tamaño de la muestra fue determinado con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 (P1Q1 + P2Q2)}{(P1-P2)^2}$$

$$n = 13$$

Estableciendo un nivel de alfa de 0.05 y una potencia del 80%, tomando en consideración los valores de disminución del estrés nitroxidante (ENO) con el fármaco metformina.⁵⁵

Se formaron aleatoriamente dos grupos uno de 20 pacientes y otro de 30. El primero sirvió como control y el segundo fue el grupo experimental

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Para su inclusión en el estudio, los pacientes debían tener por lo menos 3 de los 5 criterios de SM, de acuerdo a las recomendaciones de la IDF⁶ (ver cuadro 1). El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las normas de Buenas Prácticas Clínicas y de acuerdo a los lineamientos nacionales e internacionales.⁵⁹⁻⁶¹ No fueron incluidos los pacientes con criterios de DM, los que habían sufrido una complicación vascular coronaria, cerebral o periférica, los que padecían enfermedades estructurales del corazón, y los que sufrían o habían sufrido insuficiencia cardiaca; tampoco se incluyeron aquellos con antecedentes de enfermedades sistémicas graves como hepatopatías, neuropatías, SIDA o enfermedades malignas, así como los que abusaban del alcohol o tenían otra fármaco-dependencia diferente al consumo de tabaco. Los criterios de eliminación fueron el retiro del consentimiento, la falta de cumplimiento en las visitas programadas o desarrollo de complicaciones graves del SM o efectos secundarios graves de la metformina.

Diseño del estudio. Después de obtener el consentimiento informado, los pacientes fueron sometidos a una primera revisión clínica donde se establecieron los criterios de SM y se investigaron las razones de exclusión.

Una vez seleccionados a los pacientes con diagnóstico de SM, se les practicó un ecocardiograma transtorácico basal, realizado con un ecocardiógrafo Phillips modelo IE33, con software Q-Lab y convertidor con una frecuencia de 5-2 MHz, y monitorización electrocardiográfica de un solo canal. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo se coloca el convertidor a nivel del tercero o cuarto espacio intercostal izquierdo, lo que permite obtener imágenes sectoriales del corazón en su eje largo y corto. Estos planos permiten la visualización del septo anterior y

septo posterior del VI, así como la cavidad ventricular. Mediante la ecocardiografía en modo M y con la fórmula de Devereaux.³⁶

$$\text{Masa VI (g)} = 1.04 \times [(S + PP + DTD)^3 - (DTD)^3]$$

Donde VI es el ventrículo izquierdo, S es el espesor del septo, PP, el espesor de la pared posterior y DTD, el diámetro telediastólico del VI.

Se obtuvo la masa del VI, la cual se indexó con la superficie corporal (índice de la masa ventricular, IMVI, en g/m²). Acto seguido, en una imagen en el plano apical de cuatro cámaras, que se obtiene con el convertidor apoyado en la zona del impulso apical, se colocó el volumen muestra a nivel del extremo libre de ambos velos de la válvula mitral y con la técnica de Doppler pulsado se obtuvo la onda de llenado rápido del ventrículo izquierdo (onda E) y la magnitud del volumen transmitral dependiente de la contracción auricular (onda A).

Se midió la velocidad del desplazamiento de las paredes ventriculares mediante la aplicación del fenómeno Doppler, denominado Doppler tisular (DTI). Se colocó el volumen muestra a nivel del anillo mitral en la región septal para medir el desplazamiento de esta estructura y se obtuvo la onda sistólica (S) y luego las dos ondas diastólicas, la onda de llenado rápido E' y la onda A' que tienen la misma explicación que las ondas homónimas del espectro transmitral.

Con la imagen apical cuatro cámaras se obtuvo un ciclo del VI y se analizó post-estudio (*offline*) para obtener la deformación sistólica y la velocidad de deformación diastólica, a partir de la imagen bidimensional, siguiendo los marcadores acústicos (*speckle tracking*), una técnica ecocardiográfica que permite medir tanto la deformación en sí, como la velocidad de la misma. Como cada

motita (speckle) es una mancha acústica en la imagen ultrasónica, el cambio de cada speckle representa el movimiento local del tejido.⁶²

Una vez obtenidos los datos basales, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria en dos grupos. El sistema de designación al azar fue mediante una tabla de números aleatorios. Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento dietario, supervisado por una nutrióloga en visitas mensuales, recomendándose una dieta tipo mediterránea, cuyo contenido calórico era de 20 Kcal por Kg de peso "ideal" (peso ideal = estatura en cm - 100). De acuerdo a las comorbilidades encontradas, los pacientes fueron tratados con los fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes, disponibles en el Cuadro Básico Institucional del ISSSTE, fijándose las metas de tratamiento de acuerdo a los criterios nacionales e internacionales establecidos.⁶³⁻⁶⁷ En tanto el grupo control (C) fue tratado de esa manera, el grupo experimental recibió además metformina (MT), a la dosis única por día de 850 mg al comenzar la comida principal. Los pacientes fueron citados a los 6 meses para la medición de las mismas variables ecocardiográficas.

Métodos estadísticos.

Los datos fueron analizados mediante las técnicas habituales de la estadística descriptiva, para datos normalmente distribuidos. A todos los valores numéricos continuos se les calculó la media y la desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para comparar los promedios y las desviaciones estándar de las diferentes variables continuas en los dos brazos del estudio. Las pruebas fueron pareadas (con los resultados basales y a los seis meses). En todos los casos se tomó el valor de $p < 0.05$ como el límite del significado estadístico.

RESULTADOS

De los pacientes reclutados, 50 terminaron el estudio (28 mujeres y 22 hombres): 29 del grupo de metformina (grupo MT) y 21 del control (grupo C). La edad promedio en el grupo medicado con metformina fue de 44.5 ± 5.6 años y el grupo control fue de 44 ± 7 años.

Variables ecocardiográficas estudiadas:

IMVI. Se utilizó la técnica ya descrita. Sus valores de referencia son para hombres de 49- 115 g/m² y para mujeres de 43 a 95 g/m² (20).

Grosor parietal relativo (h/r). Toma en cuenta el grosor parietal y la cavidad ventricular para determinar el tipo de hipertrofia del VI, los valores normales son 0.42, de acuerdo al h/r y la masa del VI encontramos 4 patrones diferentes. Si la masa se encuentra aumentada y el h/r está por debajo de 0.42 corresponde a hipertrofia excéntrica, si el h/r es mayor o igual a 0.42 corresponde a hipertrofia concéntrica; si la masa es normal y el h/r está por debajo de 0.42 es un ventrículo normal y por lo contrario si el h/r es mayor se trata de remodelación concéntrica, con masa ventricular normal.⁶⁸

Relación E/A. Se midió en el espectro del flujo de transmitral, con Doppler pulsado. Se midió la altura de las ondas E y A. El valor de la relación E/A, indica la naturaleza de la relajación del VI. Valor normal: entre 1 y 2.

La onda S del anillo mitral en el DTI. Indica el desplazamiento sistólico del VI, con valores normales cuando es mayor de 8 cm/s.

Relación E/E'. La relación de la onda E del flujo transmitral por Doppler y la onda E del anillo mitral determinado por Doppler tisular es una de las piezas angulares para el estudio de la función diastólica ya que un cociente E/E' por debajo de 8 se asocia a presión de llenado de VI normal y por encima de 15, lo indica elevada.

Deformación y velocidad de deformación. Fueron utilizados para evaluar la función sistólica y diastólica VI. El pico de la deformación sistólica (SSP) normal es $20\% \pm 3$. La velocidad de deformación en la fase temprana del llenado del VI (SRDT) normal es de $1.72 \pm 0,32 \text{ S}^{-1}$. Este índice mide la función diastólica.⁶⁹

La Tabla 1 muestra los datos basales de ambos grupos. No hubo diferencias intergrupales en ninguna de las variables basales consideradas, lo que indica la homogeneidad de los dos grupos. Observaciones ecocardiograficas basales. Todos los pacientes enrolados en el estudio tuvieron función sistólica preservada por estimación de la FEVI la cual fue normal, de igual forma la onda S del DTI se observa normal en todos los pacientes, sin embargo, el strain sistólico pico promedio fue menor de 18% en 31 pacientes y en todos los pacientes hubo evidencia ecocardiográfica de alteración de la relajación del tipo I (relación E/A < de 1), no se encontró en ningún paciente patrón restrictivo (relación E/A > de 2), sin embargo, 2 pacientes presentaron una relación E/E' mayor de 15 lo que indicó incremento de la presión telediastólica del VI, es importante mencionar que solo 2 pacientes presentaron un SRDT normal, el resto lo presento bajo, lo que está relacionado con el patrón de relajación alterado, 32 pacientes presentaron hipertrofia del VI.

Tabla 1. Medición de variables basal de ambos grupos

Variable	Grupo 1	Grupo 2	P
Septo	11.82 ± 1.58	11.7 ± 1.7	0.95
PP	11.31 ± 1.5	10.95 ± 1.8	0.47
DTD	44.3 ± 3.4	43.3 ± 3.5	0.35
DTS	23.1 ± 2.9	22.9 ± 2.1	0.7
FEVI	70.9 ± 5.5	71.4 ± 4.1	0.67
Masa I	99.7 ± 20.1	96 ± 26.3	0.59
h/r	0.51 ± 0.08	0.50 ± 0.07	0.68
Onda E	76.5 ± 15.1	76.8 ± 19.6	0.95
Onda A	80.8 ± 13.1	81.4 ± 13.7	0.90
Relación E/A	0.98 ± 0.29	0.97 ± 0.32	0.90
DTI onda S	8.1 ± 1.1	8.1 ± 1.4	0.88
DTI onda E	7.9 ± 2	7.3 ± 1.7	0.32
DTI onda A	9.1 ± 2.2	9.5 ± 2.2	0.5
Rel. E/E'	9.9 ± 2.1	10.6 ± 2.3	0.33
SSP	16.9 ± 1.1	17.1 ± 1.2	0.60
SRDT	0.99 ± 0.22	1.03 ± 0.25	0.52

En la Tabla 2 se observa la comparación de las variables ecocardiográficas realizadas al inicio del estudio y seis meses después en el grupo control. Se observa un ligero aumento del DTD del VI aunque dentro de lo normal, la FEVI y la onda S del DTI se observan disminuidas en forma estadísticamente significativa

Tabla2: Medición de variables basal y seis meses después en los
Pacientes que no recibieron tratamiento farmacológico

Variable	Grupo 2		P
	(Basal)	(6 meses)	
Septo	11.7 ± 1.7	11.65 ± 1.5	0.62.
PP	10.9 ± 1.8	11.01 ± 1.	0.79
DTD	43.3 ± 3.5	44.3 ± 2.8	0.02.
DTS	22.9 ± 2.	22.8 ± 2.7	0.83.
FEVI	71.45 ± 4.1	68.8 ± 2.9	0.0007
Masa I	96 ± 26.3	98.1 ± 23.2	0.46
h/r	0.50 ± 0.07	0.49 ± 0.07	0.41
Onda E	76.8 ± 19.6	73.3 ± 17.2	0.01
Onda A	81.8 ± 13.7	77.6 ± 23	0.29
Relación E/A	0.97 ± 0.32	0.94 ± 0.35	0.06
DTI onda S	8.1 ± 1.4	7.8 ± 1.3	0.01
DTI onda E	7.3 ± 1.7	7.1 ± 1.8	0.23
DTI onda A	9.5 ± 2.2	9.2 ± 2	0.31
Rel. E/E'	10.6 ± 2.3	10.4 ± 2	0.66
SSP	17.1 ± 1.2	17 ± 1.5	0.48
SRDT	1.03 ± 0.25	0.9 ± 0.28	0.0006

pero permaneciendo dentro de valores normales y sin manifestación.

En relación con las medidas de la función diastólica se observa disminución de la velocidad de la onda E y una tendencia a la disminución de la relación E/A del flujo mitral, el SRDT presenta disminuido en forma significativa.

Tabla 3. Medición de variables basal y 6 meses después de tratamiento farmacológico con metformina 850 mg al día.

Variable	Grupo 1		P
	(Basal)	(6 meses)	
Septo	11.82 ± 1.58	10.8 ± 1.44	< 0.0001
PP	11.31 ± 1.5	10.36 ± 1.3	< 0.0001
DTD	44.3 ± 3.4	44.5 ± 3	0.22
DTS	23.1 ± 2.9	23.6 ± 2.1	0.35
FEVI	70.9 ± 5.5	73.4 ± 5.8	0.0003
Masa I	99.7 ± 20.1	89.1 ± 18.1	< 0.0001
h/r	0.51 ± 0.08	0.46 ± 0.07	< 0.0001
Onda E	76.5 ± 15.1	83 ± 14.5	0.002
Onda A	80.8 ± 13.1	76.6 ± 8.46	0.04
Relación E/A	0.98 ± 0.29	1.1 ± 0.25	0.002
DTI onda S	8.1 ± 1.1	8.5 ± 0.8	0.009
DTI onda E	7.9 ± 2	8.8 ± 1.2	0.0005
DTI onda A	9.1 ± 2.2	8.7 ± 1.8	0.03
Rel. E/E'	9.9 ± 2.1	9.4 ± 1.8	0.09
SSP	16.9 ± 1.1	20.5 ± 1.6	< 0.0001
SRDT	0.99 ± 0.22	1.8 ± 2.6	0.09

En la tabla 3 se observa la comparación de variables ecocardiograficas basal y 6 meses después de tratamiento con metformina 850 mg cada 24 hrs.

Tabla 4: Medición de variables entre los 2 grupos con y sin tratamiento farmacológico al termino del estudio.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	P
	(6 meses)		
Septo	10.8 ± 1.44	11.6 ± 1.5	0.07
PP	10.36 ± 1.3	11 ± 1.8	0.19
DTD	44.5 ± 3	44.3 ± 2.8	0.83
DTS	23.6 ± 2.1	22.8 ± 2.7	0.22
FEVI	73.4 ± 5.8	68.8 ± 2.9	0.0006
Masa I	89.1 ± 18.1	98.4 ± 23	0.13
h/r	0.46 ± 0.07	0.49 ± 0.07	0.17
Onda E	83 ± 14.5	73.35 ± 17.2	0.04
Onda A	76.6 ± 8.46	77.6 ± 23	0.86
Relación E/A	1.1 ± 0.25	0.94 ± 0.35	0.10
DTI onda S	8.5 ± 0.8	7.8 ± 1.3	0.04
DTI onda E	8.8 ± 1.2	7.15 ± 1.8	0.001
DTI onda A	8.7 ± 1.8	9.25 ± 2	0.33
Rel. E/E'	9.4 ± 1.8	10.4 ± 2	0.06
SSP	20.5 ± 1.6	17 ± 1.59	< 0.0001
SRDT	1.8 ± 2.6	0.93 ± 0.28	0.08

En este grupo se observa una disminución significativa de la masa indexada del VI y de la relación h/r, en la función sistólica se observa mejoría de la FEVI y

aumento de la velocidad de la onda S del DTI, aumenta el SSP. Con respecto a la función diastólica aumenta la velocidad de la onda E, la relación E/A del flujo mitral y aumenta la velocidad de la onda E del DTI

Por último, en la tabla 4 se comparan las variables ecocardiograficas entre el grupo control y el grupo experimental.

Con respecto a la función sistólica se observa mejoría relacionada con aumento de la velocidad de la onda S del DTI, en la FEVI y en el SSP, en relación a la función diastólica se observa mejoría relacionado con aumento de la velocidad de la onda E del DTI, aumento en la relación E/A y tendencia de asociación entre la E/E' y el SRDT.

Discusión y análisis

Nuestro estudio demuestra que el tratamiento con metformina 850 mg al día, por 6 meses mejoró la función tanto sistólica como diastólica del VI en pacientes con SM asintomáticos, con datos ecocardiográficos que muestran alteración temprana de la relajación y de la función sistólica del VI.

Estas alteraciones tempranas observadas en la función ventricular parecerían carecer de importancia en pacientes asintomáticos. Sin embargo, en los pacientes con SM, los principales mecanismos patogénicos que dependen de la HAS, de la disglucemia y de la dislipidemia aterogénica, tienen como común denominador el daño vascular directo, mediado por el estrés oxidativo y nitrooxidativo, y la inflamación. Estas condiciones son causa y efecto de la disfunción endotelial que

parece ser la vía vasopatogénica común de todas las condiciones y factores de riesgo cardiovascular,⁷⁰ que al no ser detectadas a tiempo impiden el tratamiento preventivo del agravamiento de la disfunción asintomática y luego de la insuficiencia cardíaca clínica.⁷¹ Parte de estos mecanismos patogénicos que pueden llevar a la falla cardíaca son los efectos del hiperinsulinismo⁷² relacionado con la resistencia a la insulina provocada por la obesidad abdominal, para nosotros, el rasgo fundamental y primigenio del SM.⁷³ La insulina puede funcionar como factor de crecimiento en el miocardio.⁷⁴ Además, la hiperinsulinemia activa el sistema nervioso simpático, involucrado en el desarrollo de la falla cardíaca,⁷⁵ tanto sistólica como diastólica.^{76,77} Además, la resistencia a la insulina demostró recientemente que incrementa el efecto trófico de la angiotensina II sobre la hipertrofia celular y la producción de colágeno en pacientes con hipertensión, provocando fibrosis e hipertrofia miocárdica, que son el substrato anatómico de la falla cardíaca.⁷⁵ Finalmente, los AGEs son producidos aceleradamente en las personas con resistencia a la insulina, lo que provoca incremento de los puentes de colágena y causa aumento de la rigidez ventricular.

Los métodos ecocardiográficos modernos tienen gran importancia ya que permiten realizar una valoración más temprana de la función ventricular, como es el caso del S y el SR que son técnicas derivadas del Doppler tisular. Ya ha sido comentado que S es una variable que mide la deformación miocárdica y el SR mide la velocidad de la deformación.⁷⁸ Se ha informado que los pacientes con hipertensión arterial con mediciones normales de función sistólica por modo M, pueden exhibir daños de las cifras longitudinales con las técnicas modernas.⁷⁹

Adicionalmente, la fracción de acortamiento endocárdica, que mide la función circunferencial, está estrictamente influenciada por la geometría del ventrículo izquierdo y el engrosamiento radial.⁸⁰ Las mediciones basadas sobre el método ecocardiográfico modo M son controversiales en la valoración de la función sistólica del miocardio.^{81,82} Recientes estudios establecieron que la función longitudinal del miocardio evaluada por S y SR se deteriora más temprano que la función miocárdica circunferencial en sujetos con hipertrofia del VI.⁸³⁻⁸⁵

Un estudio de interés realizado por Di Salvo et al.⁸⁶ confirmó los cambios significativos en la función miocárdica longitudinal, tanto en el ventrículo izquierdo como en el ventrículo derecho en niños sanos con exceso de peso, quienes no tuvieron otra causa clínica de enfermedad cardiaca que la obesidad. Se observó reducción de la deformación sistólica miocárdica, lo que sugiere que la obesidad no es sólo un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular tardía, sino que también se asocia a daño significativo temprano de las propiedades de deformación miocárdica longitudinal.

Nuestro grupo ha demostrado que la metformina modifica múltiples variables del estrés nitroxidante, debido a sus múltiples acciones celulares, más allá de su poder antidiabético.⁵⁵ Un estudio previo ha mostrado que el tratamiento con metformina que rompe los puentes de colágena en perros diabéticos, puede mejorar la función ventricular y revertir la rigidez miocárdica.⁸⁷ En otro estudio clínico pequeño, se encontró disminución de la masa del VI y mejoría del llenado del VI después de tratamiento con un fármaco rompedor de puentes de colágeno.⁸⁸

Nuestros hallazgos coinciden con estudios previos donde se relaciona al SM como factor de riesgo para disfunción subclínica del VI.⁸⁹ Hemos señalado que estas alteraciones subclínicas, al ser detectadas tempranamente con las nuevas técnicas ecocardiográficas, son susceptibles de ser tratadas con metformina.

Conclusión.

En pacientes con SM y daño temprano de la función sistólica y/o diastólica del VI, con daño a las fibras longitudinales, documentados los valores de S y SR, y tratados con metformina, a la dosis de 850 mg al día, se observa una mejoría tanto de la función sistólica como diastólica del VI. Sin embargo, se requieren estudios con seguimiento a largo plazo de estos pacientes para confirmar si esta mejoría de la función cardíaca evita la insuficiencia cardíaca reportada en diversos estudios.

Bibliografía:

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53
3. World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: report of a WHO Consultation; 1999.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
6. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy. *Metabolism* 2002 Apr;51(4):536.
7. Hari P, Nerusu K, et al. A Gender-Stratified Comparative Analysis of Various Definitions of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk in a Multiethnic U.S. Population. *Metab Syndr Relat Disord* 2011 Oct 14.
8. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, *et al*. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:76-81
9. K.G.M.M. Alberti, FRCP; Robert H. Eckel, MD, FAHA; Scott M. Grundy, MD. *et. al*. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
10. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, *et al* (ed). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
11. Rosalba Rojas, MC, PhD. Metabolic Syndrome in Mexican Adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *salud pública de méxico*:52;suplemento 1: 2010.

12. Agustín Lara-Esqueda, Eduardo Meaney, Guillermo M Ceballos-Reyes, et. al. Factores de riesgo cardiovascular en población femenina urbana de México. El estudio FRIMEX IIa. *Rev Mex Cardiol* 2007; 18 (1): 24-34
13. Boudina S, Dale Abel E (2007) Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 115:3213–3223
14. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF et al (2003) The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 42:1149–1160
15. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR (2004) Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 44:112–116
16. Brownlee M (2005) The pathophysiology of diabetic complications— a unifying mechanism. *Diabetes* 54:1615–1625
17. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko L et al (2008) Diastolic stiffness of the failing heart: importance of fibrosis, advanced glycation endproducts and myocyte resting tension. *Circulation* 117:43–51
18. Sho-ichi Yamagishi, Kazuo Nakamura, Takanori Matsui, So Ueda, Yoshihiro Noda & Tsutomu Imaizumi. Inhibitors of Advanced Glycation End Products (AGEs): Potential Utility for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Therapeutics* 26 (2008) 50–58
19. Ahmed SB, Fisher ND, Stevanovic R, Hollenberg NK. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. *Hypertension* 2005;46:1316-1320.
20. Hatfield J, Mulfinger L. Review: Advanced glycation end-products (AGEs) in Hyperglycemic patients. *JYI* 2007;16. , 2007.
21. Heymes C, Vanderheyden M, Bronzwaer JGF, Shah AM, Paulus WJ. Endomyocardial nitric oxide synthase and left ventricular preload reserve in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99:3009 –3016.
22. *Arthur C. Guyton y John E. Hall. TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY. Arthur C. ELSEVIER SCIENCE 2006. Ed. 11. .*
23. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 1444-51.
24. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T. *Ecocardiografía*, 6a. ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007. P. 138-80
25. Cabrera. *Ecocardiografía*. 1º ed. Editorial Medica Panamericana, 2011. P. 43.
26. Rodríguez-Padial L. *Ecocardiografía*. Edicomplet,2006. P 121.

27. García M. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica Rev Esp Cardiol 2003;56(4):396-406
28. Grossman W, editor. Diastolic relaxation of the heart. Boston: Martinez Nijhoff, 1988.
29. Gaassch WH: Congestive heart failure in patients with normal left ventricular systolic function: A manifestation of diastolic dysfunction. 16:22,1991.
30. Nagueh SF,, Appleton CP, Guillebert TC et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:107-33
31. Gilbert JC, Glantz SA: Determinants of left ventricular filling and the diastolic pressure-volume relationship. Circ Res 64:827, 1989
32. Emery WT, Jadavji I, Choy JB, Lawrance RA. Investigating the European Society of Cardiology guidelines in a practical scenario. Eur J Echocardiogr 2008;9:685–691
33. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordan LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol 1992;18:651-4.
34. Piyush M. Srivastavaa,b, Louise M. Burrella, Paul Calafiore Lateral vs medial mitral annular tissue Doppler in the echocardiographic assessment of diastolic function and filling pressures: which should we use? Eur J Echocardiography (2005) 6, 97e106
35. Kasner M, Westermann D, Steendijk P et al (2007) Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction a comparative Doppler-conductance catheterization study. Circulation 116:637–647
36. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992;19:1550-8.
37. Eduardo Manuel Escudero, Oscar Andrés Pinilla *Paradigmas y paradojas de la hipertrofia ventricular izquierda: desde el laboratorio de investigación a la consulta clínica* Arch Cardiol Mex 2007; 77: 237-248
38. Marwick T. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? J Am Coll Cardiol 2006;47:1313-27.
39. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:788-802.
40. S. Yuda, L. Short, R. Leano, T.H. Marwick, Myocardial abnormalities in hypertensive patients with normal and abnormal left ventricular filling: a study of ultrasound tissue characterization and strain, Clin. Sci. (Lond.) 103 (2003) 283–293.

41. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1087–97.
42. Voigt JU, Lindenmeier G, Werner D, et al. Strain rate imaging for the assessment of preload-dependent changes in regional left ventricular diastolic longitudinal function. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:13–9.
43. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854–865.
44. Hardie DG. Minireview: The AMP-Activated Protein Kinase cascade: The key sensor of cellular energy status. *Endocrinol* 2003;144:5179-5183.
45. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Arch Intern Med* 2002;137:25-33.
46. Thornalley PJ. Advanced glycation and development of diabetic complications: Unifying the involvement of glucose, methylglyoxal and oxidative stress. *Endocrinol Metab* 1996;3:149-166
47. Miyata T. Alterations of non-enzymatic biochemistry in uremia, diabetes, and atherosclerosis (“carbonyl stress”). *Bull Mem Acad R Med Belg* 2002;157:189-196.
48. Ruggiero-Lopez D, Lecomte M, Moinet G, Patereau G, Iagarde M, Wiernsperger N. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. Possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochem Pharmacol* 1999;58:1765-1773
49. Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, Izuhara Y, Wada T, Jadoul M, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end products: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2349-2356.
50. Gallo A, Ceolotto G, Pinton P, Lori E, Murphy E, Rutter GA, et al. Metformin prevents glucose-induced protein Kinase C- beta2 activation and its pharmacological inhibition in vascular disease. *Vasc Med* 2000;5:173-185.
51. Mejer M, King GL. Protein kinasa C activation and its pharmacological inhibition in vascular disease. *Vasc Med* 2000;5:173-185
52. Elia E, Sander V, Luchetti CG, Solano ME, Di Girolamo G, Gonzalez C, et al. The mechanisms involved in the action of metformin in regulating ovarian function in hyperandrogenized mice. *Mol Hum Reprod* 2006;12:475-481.
53. Isoda, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA Tsuboi N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and Nuclear Factor k B in human vascular wall cell. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:611-617.
54. Caballero AE, Delgado D, Aguilar –Salinas CA, Naranjo Herrera A, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endotelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrin Metabol* 2004;89:3943-3948.

55. Meaney E, Vela A, Samaniego V, Meaney A, Asbun J, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: THE MEFISTO STUDY
56. Arroyo P, Loria A, Fernandez V, et al. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adults Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes res* 2000;8:179-185
57. Fischer M, Baessler A, Hense HW et al (2003) Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 24:320–328
58. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS et al (2001) Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age. *Am J Cardiol* 87:413–419
59. ICH Guidelines for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonisation for Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite R Guideline. London. ICH. 1996
60. Ley General de Saul, Reglamento de Investigación Clínica. Título 5°. Capítulo único , Diario oficial de la Federación, el 24 de diciembre de 1986.
61. Worl Medical Association, Declaration of Helsinki. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial. Helsinki, Finlandia, 1964 y corregida por la 29 Asamblea (Tokio, Japon, 1975), la 35 (Venecia, Italia, 1983) y la 41 (Hong Kong, 1989) <http://ohsr.od.nih.gov/Helsinki.php3>.
62. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17: 1021–9.
63. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
64. Hernandez y Hernandez H, Cobo Abreu C, Meaney Mendiola E, Rivera Capello J, Shuchleib Chaba R, et al. I Consenso Nacional de Hipertension Arterial Capitulo 2. Estudio del hipertenso. Modificaciones del estilo de vida. Impacto de las recomendaciones. Calidad de vida del hipertenso con y sin tratamiento. *Rev Mex Cardiol* 1995;6: S15-S21.
65. Ahumada Ayala M, Calzada León R, Canale Huerta JM, Cardona Muñoz E, Cardoso Saldaña G, Chavez V, et al. Recomendaciones de la segunda Reunión de Expertos en Dislipidemias Organizada por la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus complicaciones, A. C. Lineamientos sobre detección, el manejo diagnóstico y el tratamiento dietario y farmacológico de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia *Rev Mex Cardiol* 1996;7:7-24.

66. Fernandez Barros C, Alvarado Ruíz R, Cortez Lawrenz J, González Chávez A, Rubio A. Dislipidemias, diabetes mellitus y síndrome metabólico. En Pavía López AA, Velázquez Monroy O. 1er Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. Intersistemas, S.A. de C.. México, D..F. 2005: 76-103
67. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
68. Feigenbaum H, Amstrong W, Ryan T. Ecocardiografía, 6^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007.p. 138-80.
69. Hui-ping Gong, Hong-wei Tan, Ning-ning Fang, et. al. Impaired left ventricular systolic and diastolic function in patients with metabolic syndrome as assessed by strain and strain rate imaging. *Diabetes Research and Clinical Practice* 83(2009); 300-307
70. Betteridge DJ. The inter play of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Eur Heart J Suppl* 2004;6 (Suppl G): G3-G7.
71. Ingelsson E, Arnlov J, et. Al. Metabolic síndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006;92:1409-1413.
72. Sriraman R, Tooke JE. Endothelial dysfunction and resistance. *Metab Syndr Rel Dis* 2004;2:129-136.
73. Tamariz L, Hassan B, Palacio A, Arcement L, Horswell R, Hebert K. Metabolic syndrome increases mortality in heart failure. *Clin Cardiol* 2009; 32: 327 – 331.
74. Holmäng A, Yoshida N, Jennische E, et al. The effects of hyperinsulinaemia on myocardial mass, blood pressure regulation and central haemodynamics in rats. *Eur J Clin Invest* 1996;26:973–8.
75. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87:2246–52.
76. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110:3081–3087.
77. Mureddu GF, Greco R, Rosato GF et al. Relation of insulin resistance to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:363–368
78. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1: 154-70.
79. Dursun Atilgan. Assessment of longitudinal left ventricular systolic function by different echocardiographic modalities in patients with newly diagnosed mild-to-moderate hypertension *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 247-52

80. Ballo P, Quatrini I, Giacomini E, Motto A, Mondillo S. Circumferential versus longitudinal systolic function in patients with hypertension: a nonlinear relation. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 298-306.
81. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1444-51.
82. Mayet J, Ariff B, Wasan B, Chapman N, Shahi M, Poulter NR, et al. Improvement in midwall myocardial shortening with regression of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2000; 36: 755-9.
83. Ballo P, Quatrini I, Giacomini E, Motto A, Mondillo S. Circumferential versus longitudinal systolic function in patients with hypertension: a nonlinear relation. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 298-306.
84. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004; 110: 3808-14.
85. Saghir M, Areces M, Makan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 151-7.
86. Di Salvo G, Pacileo G, Giudice EMD, Natale F, Limongelli G, Verrengia M, Rea A, Fratta F, Castaldi B, D'Andrea A, Calabro` P, Miele T, Coppola F, Russo MG, Caso P, Perrone L, Calabro` R. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *Eur Heart J* 2006;27:2689-2695.
87. Jyothirmayi GN, Soni BJ, Masurekar M, et al. Effects of metformin on collagen glycation and diastolic dysfunction in diabetic myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998;3:319-26.
88. Little WC, Zile MR, Kitzman DW, et al. The Effect of alagebrium chloride (ALT- 711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J Card Fail* 2005;11:191-5.
89. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004;109:2191-2196.