

糖尿病患之心臟衰竭——談腦型利鈉肽勝 (BNP) 於糖尿病患之臨床運用

林慶齡 龔信宗 邱恆正¹

國泰綜合醫院 內分泌新陳代謝科¹ 心臟內科

摘 要

糖尿病為心臟衰竭之獨立危險因子，而糖尿病患的心臟衰竭，是以往大家所忽略的問題。由於 thiazolidinedione 類 (TZD) 藥物於糖尿病患之使用日益普遍，其所導致之水腫及心臟衰竭的問題，使糖尿病患與心臟衰竭之關係，再受到關注。心臟衰竭之診斷向以超音波為黃金標準，然而費用及技術性的難度，使它難以普及為第一線之篩檢工具。血中腦型利鈉肽勝(BNP)濃度與心臟功能密切關連，不止反應心室收縮功能的變化，也反應心室舒張功能的變化。相對於超音波，以BNP大規模篩檢糖尿病患之心臟功能有其潛在的優勢，唯目前無足夠證據支持對糖尿病患全面篩檢。但運用在特定高危險族群如糖尿病患因TZD類藥物造成水腫甚至心臟衰竭之疑慮時，BNP高陰性預測值(negative predictive value)之特點，可供臨床上排除心臟衰竭的重要依據。尤其有微量白蛋白尿之糖尿病患，若BNP值出現異常，在心臟超音波檢測時除收縮功能之外，更應詳細評估心室舒張功能。在使用TZD治療前有微量白蛋白尿且BNP值已高於正常值者，因TZD而產生心臟衰竭之風險較高，更應該詳細評估其水腫是否是心臟衰竭之兆。

關鍵詞：心臟衰竭 (Heart failure)
糖尿病 (Diabetes mellitus)
腦型利鈉肽勝 (BNP)
微量白蛋白尿 (Microalbuminuria)
(Thiazolidinedione)

引言

由於Thiazolidinedione類(TZD)藥物於糖尿病患之使用日益普遍¹，因TZD類藥物所導致之水腫，甚至心臟衰竭惡化的問題受到學界關注²，連帶使糖尿病患與心臟衰竭之關係，再受到重視。眾所周知，心血管併發症為糖尿病患主要

死因。北歐一項研究顯示不曾患心肌梗塞之第2型糖尿病人，七年內死於心肌梗塞之機率與曾患心肌梗塞之非糖尿病患相當³。美國國家膽固醇衛教計劃成人治療流程指引 (U.S.National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guide-line, NCEP ATP-III guide-line) 中更直指，第2型糖尿病等同於冠心病⁴。所以過去

學界投注在糖尿病患缺血性心臟病之防治可說不遺餘力。近二十年來，因介入性心臟學之蓬勃發展，加上積極血脂、血壓控制及抗血小板類藥物的廣泛使用，使得急性冠心症病患之死亡率明顯降低，但卻無法使眾多急性冠心症之存活者免於心臟衰竭之威脅。至今缺血性心臟病，已取代瓣膜性心疾成為現代心臟衰竭之主因⁵。

糖尿病患心臟衰竭之流行病學

英國一項流病調查顯示，一般人口中心臟功能不良者約佔3.8%⁶。在美國，心臟衰竭之盛行率隨著年齡逐步上升。以Framingham Heart Study為例，八十歲以上人口，心臟衰竭之盛行率男性達6.6% 女性則為7.9%。而男、女性糖尿病患發生心臟衰竭之機率分別為無糖尿病者之2倍與5倍⁷。Nichols等在將近10,000個第2型糖尿病患的調查中發現，有11.8%之病患同時有心臟衰竭⁸。糖尿病一向為心臟衰竭之獨立危險因子⁹，歷來各大型心臟衰竭治療研究所收納之受試者中，糖尿病之比例由早期CONSENSUS之23%¹⁰，SOLVD之23%¹¹到最近ValHeFT study的25.9%¹²及CHARM study的28.6%¹³。整體而言這些指標性的臨床試驗中，每3~4個心臟衰竭病患，就有一位是糖尿病患者，這與Amato等人在1997年發表的臨床調查顯示，心臟衰竭病患中30%併有糖尿病不謀而合¹⁴。糖尿病患所以易患心臟衰竭，主要是因有較高之缺血性心臟病風險¹⁵，而糖尿病患者對於介入性心血管治療之成果，比非糖尿病患差¹⁶。除了缺血性心臟病之外，糖尿病患常合併血壓及血脂異常等因素構成特有之“糖尿病心肌病變”(diabetic cardiomyopathy)。雖然“糖尿病心肌病變”正確之致病機制尚未明朗，但推測與胰島素抗阻性有密切關連¹⁷，再加上眾多代謝性不利因素，及心肌缺氧之傷害，使得糖尿病患之心肌加速進行remodeling，終至心臟結構改變而導致心臟功能衰竭。此點在Malmberg等人1995年於DIGAMI研究中發現，糖尿病患在急性心肌梗塞之後第一年主要死因為心臟衰竭(66%)可得到印證¹⁸。Liu等人¹⁹探討微量白蛋白尿(microalbuminuria)與糖尿病患之心臟功能，發現即使校正冠狀動脈疾病、

左心室質量(LV mass)、年齡性別、BMI(Body Mass Index)、收縮壓及糖尿病病程之差異後，微量白蛋白尿與心室舒張功能不全嚴重度仍然呈密切相關。而有名的Heart Outcomes Prevention Evaluation(HOPE) study更証實微量白蛋白尿明顯提高鬱血性心臟衰竭之風險²⁰。目前認為糖尿病患之心臟衰竭，常先呈現舒張功能不全，此時臨床上缺乏心臟衰竭之症狀。一旦病人同時併發高血壓或缺血性心臟病，則開始出現收縮功能異常，也開始有心臟衰竭症狀出現²¹。而微量白蛋白尿的出現，不只代表糖尿病腎臟病變，同時也反映出較高之心血管疾病風險²²。所以Bell在Diabetes Care 2003年editorial中主張糖尿病患出現微量白蛋白尿時就當以心臟超音波篩檢心臟功能異常²³。

近年來糖尿病患健康之維護在聖文生宣言主導下²⁴，得到全球醫界的重視。糖尿病治療除積極控制血糖外，更注重危險因子篩檢及風險管控的觀念，所以血壓監控，血脂肪嚴格控制，普遍使用aspirin，戒菸，生活型態改變等，已成為控制糖尿病重要的環節。而定期量血壓、血脂、測微量白蛋白尿及足部與眼底的檢查，已成為減少糖尿病併發症之利器。然而對於危害糖尿病患最深的心血管疾病，卻一直缺乏一個大家共同接受的有效篩檢模式。除前述血壓血脂值之測量沒有爭議之外，學界對糖尿病患應否做缺血性心臟病篩檢都還未有一致之共識²⁵。主要的爭議，源於臨床上沒有可靠之指標，在病人沒有症狀之前有效篩選缺血性心臟病，更惶論許多患有缺血性心臟病之糖尿病患，根本就缺乏症狀²⁶，使得臨床篩檢糖尿病患之缺血性心臟病有諸多困難。

本文關注之焦點，糖尿病患的心臟衰竭，相較於缺血性心臟病則更是以往大家所忽略的問題。由SOLVD²⁷ study之結果顯示，在心臟衰竭早期即使沒有臨床症狀，及早使用ACEI(Angiotensin converting enzyme inhibitors)對扼止心臟功能惡化，甚至延長病患壽命，有正面助益。臨床試驗也証實，心臟衰竭病患長期使用 β -blockers能改善心肌肥大，減少心臟體積，並改善ejection fraction²⁸。這意味著及早積極藥物治療，可抑制甚至反轉心肌remodeling之機制，使心臟功能不

全病患，免於末期心臟衰竭之苦。所以如何及早發現糖尿病患心臟功能異常，積極加以治療，應是糖尿病照護中重要的一環。

BNP 與心臟功能衰竭

傳統心臟功能檢查，以超音波為黃金標準 (gold standard)。然而費用及技術性的難度，使得它難以普及為第一線之篩檢工具，這是以往心臟功能衰竭問題被忽視的重要原因。自1981年 de Bold 發現心房利鈉肽 (Atrial natriuretic peptide, ANP)²⁹，ANP 與其後陸續被發現許多結構相似之肽，被證實與心血管系統及體液，電解質平衡有密切關係。其中腦型利鈉肽 (Brain natriuretic peptide, BNP) 及其氮 (N) 端前肽 (N terminal-proBNP, NT-proBNP) 的血中濃度被認為與心臟衰竭病人之心室功能息息相關³⁰。BNP 為32個胺基酸組成之肽，構造上與ANP同樣在兩個cystine間以雙硫鍵構成一環形構造。此環為生理活性所必需，一旦環形構造被破壞BNP即喪失其生理活性。BNP與ANP在環形結構中擁有11個相同之胺基酸，不同於ANP的是BNP在心臟功能衰竭時主要由心室之心肌細胞所分泌³¹，對心室之功能變化更具專一性。

NT-proBNP則是proBNP由心肌分泌到血液循環之前經endoprotease furin切下來靠N端的1至76個胺基酸構成之肽，當心室肌肉受到拉張或承受壓力時會與BNP呈等分子量比例分泌³²，但其血中半衰期為BNP之3倍以上。不論BNP或NT-proBNP，臨床研究顯示它們的血中濃度與心室功能呈密切的相關。簡言之心室功能越差者血中BNP及NT-proBNP濃度越高。心臟衰竭患者血中BNP及NT-proBNP濃度與ejection fraction³³，肺微血管楔壓(PCWP)呈反比關係，與左心室舒張終末容積(LVEDV)呈正比關係³⁴，在心臟衰竭病患，血中BNP及NT-proBNP濃度與NYHA分級嚴重度呈正比關係³⁵。更有趣的是心臟衰竭病患血中NT-proBNP及BNP濃度比率，隨心臟功能惡化而增加³²。急性心肌梗塞病患血中BNP及NT-proBNP濃度與後續是否發生心臟衰竭，及死亡率高低有密切關係，其預後

價值甚至超越心臟超音波測得之ejection fraction³⁶。主要可能因為BNP反應的不止是心臟收縮功能的變化，同時也反應心室舒張功能的變化³⁷。

BNP 於心臟衰竭診斷之運用

因為血中BNP值，與心臟功能密切關連，Maisel在1,586位主述呼吸急促(dyspnea)之病人，以BNP對照由兩位獨立之心臟專科醫師最後之診斷，發現以BNP ≥ 100 pg/ml為分界診斷鬱血性心臟衰竭，敏感度(sensitivity)為90%，特異度(specificity)為76%而陽性預測值(positive predictive value)為78%，陰性預測值(negative predictive value)為89%。而準確度(accuracy)為83%，比任何病史或傳統理學及實驗室檢查在診斷心臟衰竭上更優³⁸。新近發表的BASEL³⁹ study以留院時間(time to discharge)及總醫療花費(total treatment cost)為標的(end point)，發現在452個急性呼吸急促之急診病患，以BNP為診斷是否有CHF之輔助工具，可有效縮短病人留院時間，降低再入院率。總治療花費則降低26%。McDonagh等⁴⁰以BNP為篩檢心臟功能不全之工具，於1,653位25-74歲的英國人，對照心臟超音波之結果，發現在此左心室功能不全盛行率3.2%之族群中，以BNP ≥ 17.9 pg/ml為分野，診斷左心室收縮功能不全之敏感度為77%，特異度為87%。在年齡大於55歲之次族群(subgroup)其敏感度提高為92%。然而Vasan等人在3,177位Framingham Heart Study族群以BNP篩檢左心室肥大或左心室收縮功能不全，得到的結果卻指出就篩檢左心室功能異常或左心室肥大而言BNP之適用性不高⁴¹。但在同族群中BNP卻是有效預測無明顯心臟衰竭症狀之人口，心臟衰竭及心血管死亡率之指標⁴²。

目前證據顯示，在有臨床症狀之病人BNP有助於診斷心臟衰竭。以BNP篩檢無症狀之心室功能不全，其敏感度(sensitivity)明顯因受測族群(study group)心臟衰竭盛行率(prevalence)而改變，但陰性預測值(negative predictive value)則維持一貫良好⁴³。有專家以為BNP篩檢心室功能異常其價值約等同子宮頸抹片之於子宮頸癌篩

檢，PSA 之於攝護腺癌篩檢或是乳房攝影篩檢乳癌⁴⁰。但由於心室功能不全之定義並不一致，以至於在分界值 (cut off value) 界定上也難有共識，唯大多數專家認為以BNP 篩檢心室功能異常，應鎖定特定高危險族群為宜⁴⁴。

BNP 在糖尿病患的運用

Epshteyn 等發現以BNP 對照心臟超音波結果來篩檢左心室功能不全，當分界值訂為 $<39\text{pg/ml}$ 時，在無心臟衰竭臨床症狀的糖尿病患BNP 之陰性預測值為91%。而在臨床症狀疑有心臟衰竭之糖尿病患，將BNP 分界值訂在 $>90\text{pg/ml}$ 時；可以有極佳之陽性預測值(96%)⁴⁵。Wu 等人在跨國性的Breathing Not Properly Multinational Study中，由1,586位受試之急診病患取得922位進行次群組分析(subgroup analysis)，証實在急診室急性呼吸喘促(acute dyspnea)之病患，BNP 診斷心臟衰竭之特性並不因患者是否有糖尿病而有所差異⁴⁶。早期的研究顯示糖尿病患血中ANP 濃度受血糖高低影響⁴⁷，而一般認為BNP 濃度則不受血糖影響。Wu 等人的研究實際証實了在急性呼吸喘促的病人，糖尿病並不會影響BNP 診斷心臟衰竭的可靠性。

Yano 等人發現有微量白蛋白尿之第2型糖尿病患，血中BNP 濃度高於無微量白蛋白尿者⁴⁸。雖然BNP 及ANP 都具有增加腎臟albumin 及 $\alpha 1\text{-microglobulin}$ 排出之作用⁴⁹，但Nagai 等指出有腎病變或視網膜病變之糖尿病患，血中BNP 濃度高於無終末器官傷害之糖尿病患⁵⁰。証之以微量白蛋白尿與左心室肥大及左心功能不全之密切關連⁵¹，合理的解釋應該是微量白蛋白尿代表糖尿病患廣泛的終末器官傷害⁵²，其意義並不局限於狹義之小血管或大血管病變。這也呼應了Bell 所主張²³的有微量白蛋白尿之糖尿病患更應該做心室功能異常篩檢。

Thiazolidinedione 與心臟衰竭

TZD 類藥物單用時約3-5% 病人會產生水腫^{53,54}，致水腫的正確原因目前不完全清楚，但水腫機率與劑量呈正比。若與sulfonylurea 或metformin 並用則水腫機率增為6.0-7.5%^{55,56}，而併

用insulin 時水腫機率可達15%^{57,58}。排除已存在的心臟衰竭危險因子後TZD 類藥物單獨使用引發心臟衰竭之機率，並不比對照組高⁵⁹，若與胰島素併用則心臟衰竭之機率明顯高於單用胰島素者。原因除TZD 類及胰島素都具引起體液滯留的特性外，也有可能因為臨床上使用胰島素治療之糖尿病患往往是屬於病情較難控制，同時合併包括心血管疾患等多重併發症之第2型糖尿病人²。目前無明確證據顯示TZD 類藥物對心肌有直接抑制作用⁶⁰，但根據美國心臟協會與美國糖尿病協會的共識主張⁶¹，TZD 類藥物可謹慎使用於病情穩定NYHA 心臟衰竭分級I，II 級之糖尿病患，不應該用於心臟衰竭分級III，IV 級之糖尿病患。使用TZD 類藥物前要對病患潛在的心血管疾病先行評估，同時注意病人是否正在使用其他可致體液滯留之藥物。對用藥前已存在的水腫，要確定非源於心臟衰竭。一旦使用TZD 後若出現快速體重上升超過3 公斤或是明顯的水腫尤其併有呼吸喘促或運動功能下降時應即刻進行心臟功能評估，並適當調整劑量或停藥。而心臟功能評估除詳細病史，理學檢查，傳統心電圖及胸部X 光外，BNP 也在美國心臟協會與糖尿病協會推薦可供診斷參考之工具。但如前所言，心臟超音波檢查仍為診斷心臟衰竭之黃金標準，也是臨床醫師最倚重之工具。唯考量國內總額預算之醫療現況，雖無法令強制定臨床醫師對心臟超音波檢查之使用，但合理醫療資源運用，已成每位醫師無法不面對的壓力。面對原本就是心臟衰竭高危險群之糖尿病患，如何在TZD 類藥物引發水腫時正確診斷出心臟衰竭之病患並加以適當處置，同時又避免過度使用高價位如心臟超音波之檢查，是臨床醫師思考的重點。

BNP 在 Thiazolidinedione 治療病患的運用

Ogawa 等人⁶²在有微量白蛋白尿之第2型糖尿病患以pioglitazone 15 mg/day 為期48 週的治療中發現，pioglitazone 治療引起左心室功能異常(定義為BNP 濃度上升超過 100pg/ml)之病人，其基線(Base-line) BNP 值本來就高於正常上限(18pg/ml)。而基線BNP 值正常之病人，在

pioglitazone 治療期間並未有明顯BNP升高。在對照組及buformin 治療組，不論基線值BNP 是否異常，治療前後BNP 值未有明顯差異。而基線ANP 值是否高於正常，無法分辨那些病患對pioglitazone 治療產生心室功能異常。Ogawa 等結論認為在第2 型糖尿病病人，BNP 是監測pioglitazone 引發生心室功能異常之指標，並主張第2 型糖尿病患有微量白蛋白尿若合併BNP 值高於正常值上限時，使用pioglitazone 治療宜密切監測BNP 數值。

結語

BNP 與心臟功能密切關連，不止反應心臟收縮功能的變化，同時也反應心室舒張功能的變化。雖然糖尿病為心臟衰竭之獨立危險因子，然而糖尿病患的心臟衰竭，是以往大家所忽略的問題。以BNP 大規模篩檢糖尿病患心臟功能之效益仍待進一步証實，目前無足夠之證據建議對糖尿病人全面篩檢。但在急性呼吸喘促的糖尿病人，BNP 仍是診斷心臟衰竭的可靠工具。若有限度的運用在特定高危險族群如糖尿病患因TZD 類藥物造成水腫困擾甚至心臟衰竭之疑慮時，BNP 高陰性預測值 (negative predictive value) 之特點，可供臨床上排除心臟衰竭的重要依據。一來可將高價之心臟超音波保留給BNP 升高的病人，達到節樽醫療支出之目的，二來可以避免因心臟衰竭之疑慮而左右了正確用藥的選擇。參照美國心臟協會及糖尿病協會之共識宣言及Ogawa 等人之研究，在使用TZD 類藥物前，針對可能有心臟功能異常之病患測定血中BNP 濃度，作為是否進一步做心臟超音波之依據。尤其有微量白蛋白尿之糖尿病患，若BNP 值出現異常，在心臟超音波檢測時除收縮功能之外，更應詳細評估心室舒張功能。若BNP 值正常則排除心臟衰竭，並減少額外超音波費用支出。已使用TZD 藥物的病人若出現急速水腫或有心臟衰竭相關症狀，可以BNP 先行篩檢，若BNP 值明顯偏高，則除了進一步安排相關之心臟檢查外應考慮停藥或減量。尤其在使用TZD 治療前有微量白蛋白尿且BNP 值已高於正常值者，因TZD 使用進而產生心臟衰竭之風險較高，更應該詳細評

估其水腫是否是心臟衰竭之兆。

參考文獻

- 1.Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, et al. Metformin and thiazolidinedione use in medicine patients with heart failure. *JAMA* 2003; 290: 81-5.
- 2.Nesto R, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and the American Diabetic Association. *Circulation* 2003; 108: 2941-8.
- 3.Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and in nondiabetic subject with without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-334.
- 4.Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- 5.Cowie MR, Mosterd A, Wood OA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-15.
- 6.McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
- 7.Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
- 8.Nichols GA, Hiller TA, Erbey JR, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614-9.
- 9.Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
- 10.The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
- 11.Shindler DM, Kostis DM, Kostis JB, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1017-20.
- 12.Cohn JN, Tognoni G. For the valsartan heart failure trial investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1667-75.
- 13.McMurray J, Ostergren J, Dfeffer M, et al. Clinical feature and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 261-70.
- 14.Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart fail-

- ure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly: the Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 1997; 23: 213-8.
15. Gheroghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 282-9.
 16. Brooks RC, Deter KM. Clinical trials of revascularization therapy in diabetes. *Current Opinion in Cardiology* 2000; 15: 287-92.
 17. Hirayama H, Sugano M, Abe N, et al. Troglitazone, an antidiabetic drug, improves left ventricular mass and diastolic function in normotension in normotensive diabetic patients. *Int J Cardiol* 2001; 77: 75-9.
 18. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effect on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 51-65.
 19. Liu JE, Robbins DC, Palmieri V, et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes. The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2022-8.
 20. Aronoff JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107: 1284-90.
 21. Bell DSH. Heart failure. The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433-41.
 22. Gerstein HG, Mann JF, Yi Q, et al. For the HOPE study investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure, in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
 23. Bell DSH. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 2949-51.
 24. Saint Vincent Declaration, Diabetes Mellitus in Europe: A problem at all ages in all countries. A Model for Prevention and Self Care. Saint Vincent (Italy) 10-12 October 1989. A meeting organization by WHO and IDF in Europe. (<http://www.idf.org/webdata/docs/SVD%20and%20Istanbul%20commitment.pdf>)
 25. Sayer JW, Timmis AD. Investigation of coronary artery disease in diabetes: is screening of asymptomatic patients necessary? *Heart* 1997; 79: 525-6.
 26. Margolis JR, Kannel WB, Feinleib M, et al. Clinical features of unrecognized myocardial infarction-silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1973; 32: 1-7.
 27. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of the heart failure in asymptomatic patients necessary? *Heart* 1997; 78: 525-6.
 28. Bristow MR, Roden RL, Lowes BD, et al. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1998; 21: 13-13.
 29. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Science* 1981; 28: 89-94.
 30. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-35.
 31. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274: H1684-9.
 32. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new maker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 287-90.
 33. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1993; 343: 440-4.
 34. Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, et al. Brain natriuretic factor: regional plasma concentration and correlations haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993; 69: 414-7.
 35. Wiecek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid b-type natriuretic peptide assay accurately diagnosis left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002; 144: 834-9.
 36. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963-9.
 37. Yu CM, Sanderson JE, Sham IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996; 17: 1694-702.
 38. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
 39. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.
 40. McDonagh T, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
 41. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 1252-9.
 42. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-63.
 43. Remme WJ, Swedberg K. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
 44. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
 45. Epshteyn V, Mudaliar S, Morrison K, et al. Utility of B-type Natriuretic Peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:

- 2081-7.
46. Wu AHB, Storror AB, Omland T. The effect of diabetes on B-type Natriuretic Peptide Concentrations in patients with acute Dyspnea. An analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2398-404.
47. Ferri C, Piccolo A, Laurenti O, et al. Atrial natriuretic factor in hypertensive and normotensive diabetic patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 195-200.
48. Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2353-6.
49. Mckenna K, Smith D, Moore K, et al. Brain natriuretic peptide increases urinary albumin and alpha-1 microglobulin excretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18: 973-8.
50. Nagai T, Imamura M, Inukai T, et al. Brain natriuretic peptide in type 2 diabetes patient with albuminuria. *J Med* 2001; 32: 169-80.
51. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular function in hypertensive patient with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Am Heart J* 2002; 143: 319-26.
52. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Optimizing global risk evaluation in primary hypertension: the role of microalbuminuria and cardiovascular ultrasonography. *J Hypertens* 2004; 22: 907-13.
53. Takeda Pharmaceuticals. Actos (pioglitazone) package insert. Lincolnshire IL.
54. GlaxoSmithKline Pharmaceuticals. Avandia (rosiglitazone) package insert.
55. Belcher GL, Michel JL. Tolerability profile of pioglitazone in combination with a sulfonylurea or metformin in controlled clinical trials. *Diabetes* 2001; 50 (suppl 2): A416.
56. Aronoff SL. Adverse events with pioglitazone. *Diabetes* 2000; 49 (suppl 1): A340-1.
57. Raskin P, Rendell M, Riddelle MC, et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226-32.
58. Rubin C, Egan J, Schacider R. Combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (suppl 1): A110.
59. Karter AJ, Ahmed AT, Liu J, et al. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study (Letter). *Diabetes Care* 2004; 27: 850-1.
60. St. John Sutton M, Rendell M, Dandona P, et al. A comparison of the effect of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patient with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2058-64.
61. Nesto RW, Winter ML, Bell D, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 256-63.
62. Ogawa S, Takeuchi K, Ito S. Plasma BNP level in the treatment of the Type 2 diabetes with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3993-6.

Diabetes Mellitus and Heart Failure – the Potential Implication of Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Ching-Ling Lin, Shinn-Tzong Gong, and Heng-Cheng Chiou¹

*Endocrinology and Metabolism, ¹Cardiology
Department of Internal Medicine,
Cathay General Hospital*

As the use of thiazolidinedione (TZD) becomes more popular, there is a growing concern that fluid retention associated with TZD use may precipitate or induce heart failure in patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus is an independent risk factor of heart failure; more attention must be given to this issue so that the outcome for this group of CAD equivalent patients can be improved. Traditionally echocardiography with dopplar ultrasound is the gold standard for the diagnosis of heart failure. However, the cost and technical cumbersome preclude it from being a full-scale screening tool. Plasma brain natriuretic peptide (BNP) level is closely correlated with both diastolic and systolic cardiac function, however the use of BNP for screening of cardiac dysfunction should be restricted to certain high-risk group. For diabetic patients with TZD associated edema the high negative predictive value of BNP may be useful for identifying patients who need further diagnostic evaluation. For diabetic patients with microalbuminuria and elevated BNP level prior to TZD administration, the risk of heart failure is higher than those without microalbuminuria. For this particular group of patients echocardiographic study should include a complete evaluation of diastolic dysfunction. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 63-70)