

Síndrome Metabólica, *Strain* e Redução da Função Miocárdica: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

Metabolic Syndrome, Strain, and Reduced Myocardial Function: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

André Luiz Cerqueira de Almeida^{1,2}, Gisela Teixeira-Tura¹, Eui-Young Choi¹, Anders Opdahl¹, Verônica R. S. Fernandes¹, Colin O. Wu³, David A. Bluemke⁴, João A. C. Lima¹

Johns Hopkins University¹, Baltimore, MD, USA; Universidade Estadual de Feira de Santana², Bahia, Brasil; National Heart, Lung and Blood Institute³, Bethesda, MD, USA; National Institutes of Health Clinical Center, National Institute for Biomedical Imaging and Bioengineering⁴, Bethesda, MD - USA

Resumo

Fundamento: A doença cardiovascular subclínica é prevalente em pacientes com síndrome metabólica (SM). O *strain* circunferencial (ϵ_{cc}) e o *strain* longitudinal (ϵ_{ll}) do ventrículo esquerdo (VE), avaliados pelo ecocardiograma com *speckle tracking* (STE), são índices de função sistólica: o encurtamento das fibras circunferenciais e longitudinais do VE é indicado por um valor negativo do *strain*. Portanto, quanto mais negativo o *strain*, melhor a função sistólica do VE. O ϵ_{cc} e o ϵ_{ll} têm sido usados para demonstrar disfunção ventricular subclínica em vários distúrbios clínicos.

Objetivo: Levantamos a hipótese de que a SM está associada com comprometimento da função miocárdica, quando avaliada pelo STE.

Métodos: Este estudo analisou participantes do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) que realizaram o STE e foram avaliados para todos os componentes da SM.

Resultados: Entre os 133 participantes incluídos (mulheres: 63%; idade: 65 ± 9 anos), a prevalência de SM foi de 31% (41/133). Indivíduos com SM apresentaram valores menores do ϵ_{cc} e do ϵ_{ll} que aqueles sem SM ($-16,3\% \pm 3,5\%$ vs. $-18,4\% \pm 3,7\%$, $p < 0,01$; e $-12,1\% \pm 2,5\%$ vs. $-13,9\% \pm 2,3\%$, $p < 0,01$, respectivamente). A fração de ejeção do VE (FEVE) foi semelhante nos dois grupos ($p = 0,09$). Na análise multivariada, a SM associou-se a um valor mais baixo do *strain* circunferencial ($B = 2,1\%$, IC 95%: 0,6-3,5; $p < 0,01$), mesmo após ajuste para idade, etnia, massa VE e FEVE. De maneira semelhante, a presença de SM ($B = 1,3\%$, IC 95%: 0,3-2,2; $p < 0,01$) e a massa do VE ($B = 0,02\%$, IC 95%: 0,01-0,03; $p = 0,02$) associaram-se a um valor menor do *strain* longitudinal após ajuste para etnia, FEVE e creatinina.

Conclusão: O ϵ_{cc} e o ϵ_{ll} do VE, marcadores de doença cardiovascular subclínica, estão comprometidos em indivíduos assintomáticos com SM e sem história prévia de infarto miocárdico, insuficiência cardíaca e/ou de FEVE $< 50\%$. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(4):327-335)

Palavras-chave: Aterosclerose; Síndrome X metabólica; Diabetes mellitus / mortalidade; Disfunção ventricular / fisiopatologia; Grupos étnicos.

Abstract

Background: Subclinical cardiovascular disease is prevalent in patients with Metabolic Syndrome (MetSyn). Left ventricular (LV) circumferential strain (ϵ_{cc}) and longitudinal strain (ϵ_{ll}), assessed by Speckle Tracking Echocardiography (STE), are indices of systolic function: shortening is indicated by negative strain, and thus, the more negative the strain, the better the LV systolic function. They have been used to demonstrate subclinical ventricular dysfunction in several clinical disorders.

Objective: We hypothesized that MetSyn is associated with impaired myocardial function, as assessed by STE.

Methods: We analyzed Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) participants who underwent STE and were evaluated for all MetSyn components.

Results: Among the 133 participants included [women: 63%; age: 65 ± 9 years (mean \pm SD)], the prevalence of MetSyn was 31% (41/133). Individuals with MetSyn had lower ϵ_{cc} and lower ϵ_{ll} than those without MetSyn ($-16.3\% \pm 3.5\%$ vs. $-18.4\% \pm 3.7\%$, $p < 0.01$; and $-12.1\% \pm 2.5\%$ vs. $-13.9\% \pm 2.3\%$, $p < 0.01$, respectively). The LV ejection fraction (LVEF) was similar in both groups ($p = 0.09$). In multivariate analysis, MetSyn was associated with less circumferential myocardial shortening as indicated by less negative ϵ_{cc} ($B = 2.1\%$, 95% CI: 0.6-3.5, $p < 0.01$) even after adjusting for age, ethnicity, LV mass, and LVEF. Likewise, presence of MetSyn ($B = 1.3\%$, 95% CI: 0.3-2.2, $p < 0.01$) and LV mass ($B = 0.02\%$, 95% CI: 0.01-0.03, $p = 0.02$) were significantly associated with less longitudinal myocardial shortening as indicated by less negative ϵ_{ll} after adjustment for ethnicity, LVEF, and creatinine.

Conclusion: Left ventricular ϵ_{cc} and ϵ_{ll} markers of subclinical cardiovascular disease, are impaired in asymptomatic individuals with MetSyn and no history of myocardial infarction, heart failure, and/or LVEF $< 50\%$. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(4):327-335)

Keywords: Atherosclerosis; Metabolic X Syndrome; Diabetes Mellitus / mortality; Ventricular Dysfunction / physiopathology; Ethnic Group.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: André Luiz Cerqueira de Almeida •

Rua Alto do Paraguai, 280. CEP: 44085-232, Feira de Santana, BA - Brasil

E-mail: andrealmeida@cardiol.br; andrealmeida@uefs.br

Artigo recebido em 07/10/13; revisado em 20/10/13; aceito em 21/10/13.

DOI: 10.5935/abc.20140040

Introdução

A síndrome metabólica (SM) caracteriza-se por um conjunto de fatores de risco cardiovascular (CV) que incluem dislipidemia aterogênica, obesidade abdominal, hiperglicemia, pressão arterial elevada e estados pró-inflamatório e pró-trombótico¹. A SM acomete cerca de 25% da população, estando associada à elevação do risco de diabetes, morbidade CV e mortalidade².

Estudos prévios usando a espessura íntima-média da carótida obtida pelo ultrassom, escore de cálcio das artérias coronárias, índice Tei e Doppler tecidual mostraram a presença de doença CV (DCV) subclínica nos participantes com SM³⁻¹³.

Recentemente, o ecocardiograma com *speckle tracking* (STE) foi introduzido como um novo método não invasivo para a avaliação da deformação (*strain*) do ventrículo esquerdo (VE). Tal método independe do ângulo, não requer contrastes e já foi validado em relação à sonomicrometria e à ressonância magnética tagged (RM)¹⁴⁻¹⁷. O *strain* avaliado pelo STE tem sido utilizado para demonstrar disfunção ventricular subclínica em vários distúrbios clínicos¹⁸⁻²².

O objetivo deste estudo foi avaliar o *strain* miocárdico, obtido pelo STE, como marcador de função sistólica do VE em uma população assintomática com SM e fração de ejeção VE (FEVE) $\geq 50\%$. A nossa hipótese é que a SM está associada ao comprometimento do *strain* circunferencial (ϵ_{CC}) e do *strain* longitudinal (ϵ_{LL}) do VE.

Métodos

População do estudo

O objetivo do estudo multicêntrico populacional MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) foi investigar os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento e progressão de DCV subclínica em homens e mulheres assintomáticos de quatro grupos étnicos diferentes: caucasianos, afroamericanos, hispânicos e chineses²³. Entre julho/2008 e junho/2009, durante a avaliação de seguimento deste estudo, 162 participantes consecutivos da coorte de Baltimore foram convidados a participar de um sub-estudo ecocardiográfico. Foram incluídos participantes que aceitaram realizar um STE, uma RM *tagged* (método de referência para avaliação do *strain* circunferencial) e tiveram avaliados todos os componentes da SM. Os participantes com mais de dois segmentos do VE não analisados pelo STE foram excluídos da análise do *strain*. Os critérios de exclusão também incluíram história de infarto miocárdico (IM), insuficiência cardíaca (IC) e/ou FEVE $< 50\%$. O conselho de revisão institucional da Universidade Johns Hopkins aprovou o estudo e os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Definição de síndrome metabólica

Definiu-se SM de acordo com os critérios revisados do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP) III*²⁴. Participantes com pelo menos três dos seguintes critérios foram considerados portadores de SM: glicemia de jejum (GJ) ≥ 100 mg/dL; triglicérides ≥ 150 mg/dL; colesterol HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; obesidade abdominal [circunferência abdominal

(CA) ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres]; e pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg. A definição do NCEP ainda inclui pacientes em tratamento para dislipidemia, hipertensão sistêmica ou hiperglicemia.

Fatores de risco

Os participantes preencheram questionários padrão de história médica, incluindo uso de medicamentos e diagnósticos prévios, e forneceram amostras para dosagem de GJ, lipídios e creatinina²⁵. A CA foi medida na altura do umbigo, utilizando-se fita métrica padrão. A pressão arterial foi aferida três vezes com os participantes na posição sentada, usando-se um esfigmomanômetro automático oscilométrico Dinamap modelo Pro 100 (Critikon, Tampa, Flórida, EUA). A média das duas últimas medidas foi usada na análise. Diagnosticou-se hipertensão arterial usando-se os critérios de *VII Joint National Committee*²⁶. Definiu-se diabetes como GJ ≥ 126 g/mL ou uso de insulina ou de hipoglicemiante oral. Em relação ao fumo, cada participante foi classificado de acordo com o seu estado atual: fumante ou não fumante.

Ecocardiografia e *speckle tracking*

Os ecocardiogramas foram realizados por profissionais experientes e revisados *off-line* por um observador (ALCA). Os ecocardiogramas bidimensionais foram obtidos em apneia inspiratória, usando-se o aparelho da marca Artida (*Toshiba Medical Systems Corp, Tochigi, Japão*). As imagens foram adquiridas no eixo curto do ventrículo esquerdo, em nível da implantação dos músculos papilares, e no corte apical 4 câmaras, sendo armazenadas digitalmente. As imagens bidimensionais foram obtidas utilizando-se o recurso da harmônica tecidual e ajustando-se a frequência do transdutor (1,7-3,5 MHz), a frequência de ciclos (40-80 ciclos por segundo), o foco (região média do VE), a largura do setor (o mais estreito possível), a profundidade (mínima) e o ganho com o objetivo de otimizar a qualidade da imagem miocárdica. Os registros ecocardiográficos foram analisados com um programa específico para avaliação do *strain* pelo STE (*Toshiba 2D Wall Motion Tracking software, Toshiba Medical Systems*). O traçado manual anti-horário das margens endocárdica e epicárdica no eixo transversal do VE, no final da sístole, foi seguido pelo traçado automático da região média da parede ventricular¹⁴. Abordagem semelhante foi feita para a projeção apical 4 câmaras, começando no canto lateral do anel mitral no final da diástole. O programa para análise do *strain* pelo STE usa o método da "soma dos quadrados das diferenças" para identificar o padrão tecidual mais semelhante ao obtido no ciclo anterior, utilizando-se dois quadros subsequentes²⁷. Calculou-se o *strain* (ϵ , %) como a mudança no comprimento regional em relação ao comprimento no final da diástole; $\epsilon = (L(t) - L_0) \times 100/L_0$, onde $L(t)$ é o comprimento no tempo t e L_0 é o comprimento no início do QRS. O ϵ_{CC} (Figura 1) e o ϵ_{LL} (Figura 2) globais são representados pelo pico do *strain* médio. Como ϵ reflete deformação miocárdica, um valor mais negativo do ϵ_{CC} ou do ϵ_{LL} indica maior deformação. O corte de eixo curto médio-ventricular e o corte de 4 câmaras do VE foram divididos segundo recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia²⁸. Segmentos foram excluídos da análise em casos de imagens inadequadas ao bidimensional, artefatos, reverberações ou má qualidade do rastreamento dos pontos obtidos.

Artigo Original

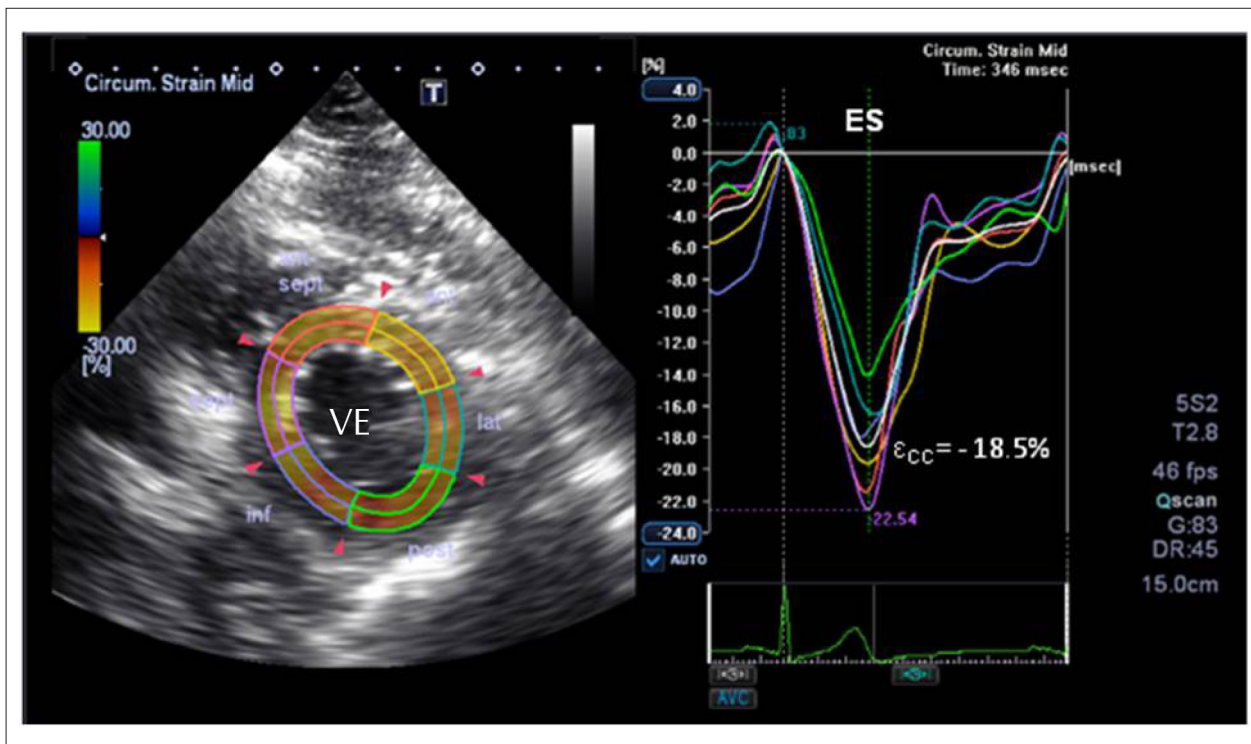


Figura 1 - Curva representativa de strain circunferencial do ventrículo esquerdo de um participante sem SM. Cores diferentes ilustram diferentes segmentos miocárdicos. A curva branca de strain representa o strain circunferencial global máximo. ES: final da sístole (do inglês, end-systole); ϵ_{CC} : strain circunferencial; VE: ventrículo esquerdo.

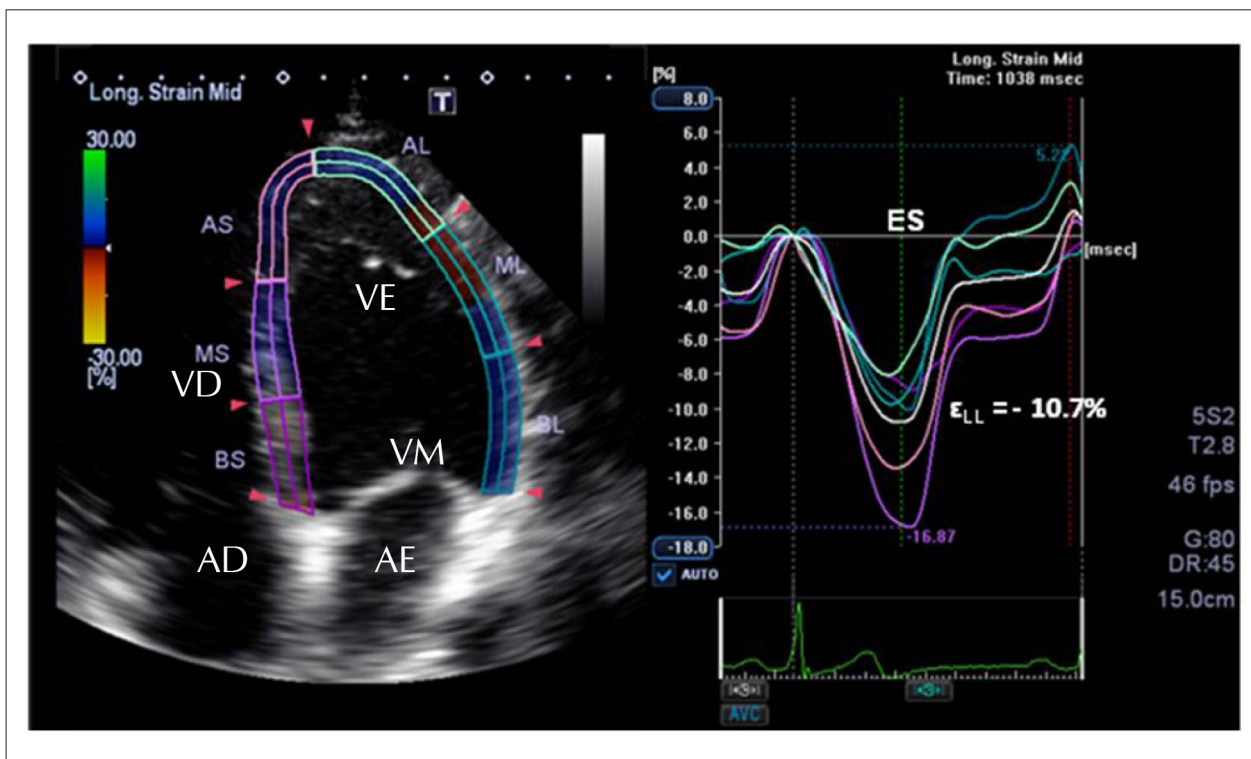


Figura 2 - Curva representativa do strain longitudinal de ventrículo esquerdo de um participante com SM. Cores diferentes ilustram diferentes segmentos miocárdicos. A curva branca de strain representa o strain longitudinal global máximo. ES: final da sístole (do inglês, end-systole); ϵ_{LL} : strain longitudinal; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; VM: Valva Mitral.

Ressonância Magnética: protocolo da RM tagged e medidas do strain

Os participantes realizaram a RM tagged e o STE no mesmo dia. A RM cardíaca foi adquirida usando-se *scanners* RM 1.5T [Signa LX ou CVi (GE Medical Systems, Waukesha, WI, EUA)]. As imagens foram obtidas usando-se um espaço-k segmentado e sequência de pulso SPGR trígada por ECG. Após aquisição das imagens preliminares padrão, imagens de RM em cine nos cortes de 2 e 4 câmaras foram adquiridas. As imagens de RM em cine nos cortes de eixo curto foram então obtidas com o *gating retrospectivo* e resolução temporal ≤ 50 ms, a partir do plano acima da válvula mitral até o ápice do ventrículo esquerdo²⁹. Os parâmetros estruturais do ventrículo esquerdo (volume diastólico final, volume sistólico final, massa do VE) e a FEVE foram medidos usando-se um programa padrão disponível comercialmente (MASS 4.2, MEDIS, Leiden, Holanda), como já descrito²⁹. O índice de massa do VE foi definido como a massa do VE dividida pela área da superfície corporal. Após completar o protocolo padrão, três cortes do eixo curto *tagged* (da base ao ápice) foram obtidos. As imagens foram marcadas com linhas paralelas em duas orientações ortogonais (0° e 90°) usando-se sequência gradiente-eco rápida trígada por ECG com modulação espacial de magnetização. Os parâmetros para imagens *tagged* foram os seguintes: campo de visão, 40 cm; espessura de corte, 7 a 8 mm; tempo de repetição, 6 ms; tempo de eco, 3,0 ms; ângulo de deflexão, 10° a 12° ; cortes com codificação de fase, 128 com seis cortes com codificação de fase por segmento; resolução temporal, 35 ms; e *tag spacing*, 7 mm. O *strain* circunferencial foi medido usando-se o método HARP do programa MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, EUA)³⁰.

Reprodutibilidade

Trinta estudos foram selecionados aleatoriamente para avaliação da variabilidade intra- e interobservador do ϵ_{CC} e ϵ_{LL} pelo STE. Para testar a variabilidade intraobservador, um único observador (ALCA) analisou os dados duas vezes com um intervalo mínimo de 30 dias. Para testar a variabilidade interobservador, um segundo observador (EYC) analisou os dados ignorando as medidas do primeiro observador.

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas e como proporções para as variáveis categóricas. O teste *t* de Student foi usado para avaliar as diferenças nas variáveis contínuas entre os grupos estudados, enquanto o teste do qui-quadrado foi usado para a análise das categóricas. Realizou-se análise univariada para avaliar a relação de ϵ_{CC} e ϵ_{LL} com as variáveis de interesse. Realizou-se análise de regressão linear múltipla (RLM) para estudar a associação entre o ϵ_{CC} avaliado pelo STE, e as variáveis com um valor de $p < 0,10$ na análise univariada, além de variáveis com plausibilidade biológica para interferir no *strain* do ventrículo esquerdo. A mesma abordagem foi usada para o ϵ_{LL} medido pela ecocardiografia e para o ϵ_{CC} aferido pela RM tagged. Em adição, foram criados modelos de RLM pelo método

stepwise, para avaliar a potencial associação do ϵ_{CC} e do ϵ_{LL} aferidos pelo STE, com os componentes individuais da SM, assim como com todas as possíveis interações entre os componentes da SM. As variabilidades intra e interobservador foram avaliadas usando-se o coeficiente de correlação intraclasse. Um valor de *p* bicaudal $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises. Utilizou-se, para as análises estatísticas, o programa SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Características basais

O ecocardiograma foi realizado em 162 participantes consecutivos do estudo MESA. Comparando-se à coorte inteira do estudo MESA, a coorte deste estudo apresentou níveis mais altos de colesterol HDL ($57,3 \pm 19,0$ mg/dL vs. $52,7 \pm 15,6$ mg/dL, $p < 0,01$) e maior percentagem de mulheres (63% vs. 47%, $p < 0,05$). Devido às características de enrolamento no estudo, apenas participantes negros e brancos foram incluídos.

Vinte e seis (16%) participantes foram excluídos da análise devido à má qualidade da imagem ecocardiográfica e três outros (1,9%) devido à falta de dados sobre pelo menos um dos componentes da SM. Nenhum participante foi excluído devido história de IM, IC ou FEVE $< 50\%$. A população final deste estudo consistiu em 133 participantes (mulheres: 63%; idade média = 65 ± 9 anos).

A prevalência de SM na amostra foi de 31% (41 SM em 133 participantes). A Tabela 1 lista as características clínicas e demográficas dos participantes de acordo com a presença de SM. A FEVE medida pela RM foi de $61 \pm 5\%$.

Reprodutibilidade dos dados

Os coeficientes de correlação intraclasse interobservador e intraobservador para ϵ_{LL} foram 0,84 ($p < 0,01$) e 0,87 ($p < 0,01$), respectivamente. Para ϵ_{CC} foram 0,86 ($p < 0,01$) e 0,85 ($p < 0,01$), respectivamente.

Síndrome metabólica e strain circunferencial do VE pelo STE

A Tabela 2 mostra os dados ecocardiográficos e da RM dos participantes de acordo com a presença de SM.

A FEVE foi similar nos dois grupos ($p = 0,09$). Entretanto, indivíduos com SM apresentaram menor ϵ_{CC} pelo STE que aqueles sem SM ($\epsilon_{CC} = -16,3\% \pm 3,5\%$ vs. $-18,4\% \pm 3,7\%$; $p < 0,01$). Homens com SM apresentaram menor ϵ_{CC} pelo STE comparado com os que não tinham SM ($-15,5\%$ vs. $-18,6\%$; $p < 0,01$). Mulheres com SM tenderam a apresentar menor ϵ_{CC} ($-16,8\%$ vs. $-18,3\%$), mas sem significado estatístico ($p = 0,11$). O ϵ_{CC} foi semelhante em mulheres e homens com SM ($p > 0,05$).

Na análise univariada, o ϵ_{CC} pelo STE mostrou relação significativa com a presença de SM ($p < 0,01$), peso ($p < 0,01$), índice de massa corporal (IMC) ($p < 0,05$) e CA ($p < 0,01$) (Tabela 3). A análise de RLM incluiu variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada (SM) e variáveis com

Tabela 1 – Dados clínicos e demográficos dos participantes de acordo com a presença de síndrome metabólica

Variável	Sem SM (n = 92) Média ± DP	Com SM (n = 41) Média ± DP	valor de p
Idade (anos)	65 ± 8	66 ± 9	0,27
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,15
Sexo (feminino, %)	63%	63%	0,97
Etnia (caucasiana, %)	60%	44%	0,09
Tabagismo (atual, %)	8%	10%	0,69
Peso (Kg)	77 ± 17	91 ± 18	< 0,01
IMC (Kg/m ²)	28 ± 5	32 ± 4	< 0,01
Colesterol total (mg/dL)	197 ± 44	177 ± 39	0,01
Colesterol LDL (mg/dL)	116 ± 39	101 ± 36	< 0,05
Hipolipemiante (Sim, %)	28%	47%	< 0,05
Circunferência abdominal (cm)*	93 ± 13	107 ± 14	< 0,01
Glicose (mg/dL)*	93 ± 16	107 ± 24	< 0,01
Triglicérides (mg/dL)*	94 ± 46	151 ± 71	< 0,01
Colesterol HDL (mg/dL)*	62 ± 20	46 ± 11	< 0,01
Hipertensão (Sim, %)*	42%	80%	< 0,01

SM: síndrome metabólica; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade. *: componente da SM.

Tabela 2 – Ecocardiografia e ressonância magnética dos participantes de acordo com a presença de síndrome metabólica

Variável	Sem SM (n = 92) Média ± DP	Com SM (n = 41) Média ± DP	valor de p
ϵ_{cc} (%) [STE]	-18,4 ± 3,7	-16,3 ± 3,5	< 0,01
ϵ_{cc} (%) [RM]	-17,6 ± 2,3	-15,8 ± 3,3	< 0,01
ϵ_{ll} (%) [STE]	-13,9 ± 2,3	-12,1 ± 2,5	< 0,01
FEVE (%) [RM]	61 ± 5	59 ± 4	0,09
Massa VE (g) [RM]	120 ± 28	136 ± 35	< 0,01
Índice de massa VE (g/m ²) [RM]	65 ± 11	68 ± 13	0,18
DIVE (mm) [Eco]	46 ± 6	44 ± 5	0,15

ϵ_{cc} : strain circunferencial; ϵ_{ll} : strain longitudinal; VE: ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DIVE: diâmetro interno ventrículo esquerdo; SM: síndrome metabólica; RM: ressonância magnética; STE: ecocardiografia com speckle tracking; DP: desvio padrão.

plausibilidade biológica para mudar o ϵ_{cc} , tais como FEVE, massa do VE, idade e etnia. As variáveis peso, IMC e CA foram excluídas do modelo por estarem direta ou indiretamente relacionadas à definição de SM. Nesse modelo, a SM relacionou-se de maneira significativa ao ϵ_{cc} , mesmo após ajuste para covariáveis (B = 2,1%; IC 95%: 0,6-3,5; p < 0,01) (Tabela 3).

Em outro modelo de análise de RLM, foram mantidas FEVE, massa do VE, idade e etnia, sendo a variável SM substituída por todos os cinco componentes da SM. Nesse caso, apenas a CA permaneceu significativamente associada ao ϵ_{cc} (B = 2,0%; IC 95%: 0,7-3,3; p < 0,01; método stepwise). Mais uma vez, usando-se todos os componentes da SM e todos os termos de interação possíveis entre eles, apenas a CA manteve associação significativa com o ϵ_{cc} (B = 2,0%; IC 95%: 0,7-3,3; p < 0,01).

O ϵ_{cc} medido pela ecocardiografia mudou de -18,7%, em participantes com no máximo um componente da SM, para -18,0% em participantes com dois componentes e para -16,3% naqueles com pelo menos três componentes da síndrome (p < 0.01).

O componente CA esteve presente em 95,1% dos participantes com SM, enquanto pressão arterial, colesterol HDL, GJ e triglicérides estiveram presentes em 87,8%, 61,0%, 46,3% e 43,9%, respectivamente. Por outro lado, o componente CA esteve presente em 45% dos participantes sem SM.

Síndrome metabólica e strain circunferencial do VE pela RM tagged

À semelhança dos resultados do STE, indivíduos com SM apresentaram ϵ_{cc} mais baixo pela RM tagged do que

Tabela 3 – Análise univariada e regressão linear múltipla (RLM) - variável dependente: ε_{CC} pelo STE

Variáveis independentes	Análise univariada			RLM		
	coef B (%)	IC 95%	valor de p	coef B (%)	IC 95%	valor de p
Presença de SM	2,07	(0,72;3,42)	< 0,01	2,06	(0,59;3,52)	< 0,01
Peso (Kg)	0,05	(0,01;0,08)	< 0,01	-	-	-
Circunferência abdominal (cm)	0,07	(0,03;0,11)	< 0,01	-	-	-
IMC (Kg/m ²)	0,15	(0,03;0,26)	< 0,05	-	-	-
Idade (anos)	0,02	(-0,06;0,09)	0,60	0,01	(-0,07;0,08)	> 0,05
Etnia (caucasiana)	-0,57	(-1,86;0,72)	0,60	-0,87	(-2,17;0,43)	> 0,05
Massa VE (g)	0,02	(-0,01;0,04)	0,17	0,01	(-0,01;0,03)	> 0,05
FEVE (%)	-0,03	(-0,13;0,07)	0,51	-0,01	(-0,11;0,10)	> 0,05
Sexo (feminino)	0,17	(-1,16;1,51)	0,80	-	-	-
Creatinina (mg/dL)	-0,18	(-2,97;2,62)	0,90	-	-	-
Tabagismo (atual)	-0,38	(-2,73;1,97)	0,75	-	-	-
Hipertensão (Sim)	0,16	(-1,14;1,47)	0,81	-	-	-
Diabetes (Sim)	0,80	(-1,00;2,60)	0,38	-	-	-
GJ (mg/dL)	0,03	(-0,01;0,06)	0,09	-	-	-
Colesterol total (mg/dL)	0,01	(-0,01;0,02)	0,95	-	-	-
Colesterol LDL (mg/dL)	-0,01	(-0,02;0,01)	0,72	-	-	-
Colesterol HDL (mg/dL)	-0,01	(-0,04;0,03)	0,87	-	-	-
Triglicérides (mg/dL)	0,01	(-0,01;0,02)	0,10	-	-	-

ε_{CC} : strain circunferencial; GJ: glicemia de jejum; VE: ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SM: síndrome metabólica; IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

aqueles sem SM ($\varepsilon_{CC} = -15,8\% \pm 3,3\%$ vs. $-17,6\% \pm 2,3\%$; $p < 0,01$) (Tabela 2).

Na análise univariada, presença de SM, peso, CA, FEVE e massa do VE relacionaram-se significativamente com o ε_{CC} pela RM tagged. Na RLM, tanto a presença de SM ($B = 1,3\%$; IC 95%: 0,3-2,4; $p = 0,02$) quanto a massa do VE ($B = 0,02\%$; IC 95%: 0,01-0,03; $p = 0,03$) mantiveram associação significativa com o ε_{CC} .

Síndrome metabólica e strain longitudinal do VE

Indivíduos com SM apresentaram um valor menor do ε_{LL} quando comparados com aqueles sem SM ($-12,1\% \pm 2,5\%$ vs. $-13,9\% \pm 2,3\%$; $p < 0,01$) (Tabela 2). Tal resultado foi consistente para homens e mulheres. O ε_{LL} foi similar em mulheres e homens com SM ($p > 0,05$).

Na análise univariada, o ε_{LL} relacionou-se significativamente com SM, peso, IMC, CA, etnia, massa VE, FEVE, creatinina, hipertensão, diabetes e triglicérides (Tabela 4). A análise de RLM incluiu presença de SM, massa do VE, FEVE, etnia e creatinina, que apresentaram significância na análise univariada. Peso, IMC, CA, triglicérides, hipertensão e diabetes foram excluídos do modelo por estarem direta ou indiretamente relacionados à definição de SM. Presença de SM ($B = 1,3\%$;

IC 95%: 0,3-2,2; $p < 0,01$) e massa do VE ($B = 0,02\%$; IC 95%: 0,01-0,03; $p = 0,02$) apresentaram relação independente com ε_{LL} (Tabela 4). Os resultados foram semelhantes quando se usou a massa do VE indexada para altura em metros: presença de SM ($B = 1,3\%$; IC 95%: 0,3-2,2; $p < 0,01$) e massa do VE/altura ($B = 0,03\%$; IC 95%: 0,01-0,06; $p = 0,04$).

Em outro modelo de análise de RLM, mantiveram-se FEVE, massa do VE, etnia e creatinina, tendo a variável SM sido substituída pelos cinco componentes da SM. Com tal abordagem, massa do VE ($B = 0,02\%$, $p < 0,01$), etnia ($B = 1,0\%$, $p = 0,02$) e GJ ($B = 1,2\%$, $p = 0,03$) permaneceram como preditores independentes do comportamento do ε_{LL} (método: stepwise). Em um modelo usando massa do VE, etnia, os cinco componentes da SM e todos os possíveis termos de interação entre os componentes da SM, permaneceram significativos: massa do VE ($B = 0,02\%$; IC 95%: 0,01-0,03; $p < 0,01$), etnia ($B = 0,9\%$; IC 95%: 0,1-1,8; $p = 0,03$) e o termo de interação CA*GJ ($B = 1,5\%$; IC 95%: 0,3-2,7; $p = 0,01$).

O ε_{LL} mudou de $-14,2\%$ em participantes com até um componente de SM, para $-13,4\%$ em participantes com dois componentes e para $-12,1\%$ naqueles com três ou mais componentes da SM ($p < 0,01$).

Tabela 4 – Análise univariada e regressão linear múltipla (RLM) - variável dependente: ϵ_{LL} pelo STE

Variáveis independentes	Análise univariada			RLM		
	coef B (%)	IC 95%	valor de p	coef B (%)	IC 95%	valor de p
Presença de SM	1,73	(0,83;2,64)	< 0,01	1,25	(0,32;2,19)	< 0,01
Peso (Kg)	0,04	(0,02;0,07)	< 0,01	-	-	-
Circunferência abdominal (cm)	0,04	(0,01;0,07)	< 0,01	-	-	-
IMC (Kg/m ²)	0,11	(0,03;0,18)	< 0,01	-	-	-
Idade (anos)	0,02	(-0,03;0,08)	0,37	-	-	-
Etnia (caucasiana)	1,11	(0,24;1,97)	0,01	0,85	(-0,0;1,71)	> 0,05
Massa VE (g)	0,02	(0,01;0,04)	< 0,01	0,02	(0,01;0,03)	0,02
FEVE (%)	-0,04	(-0,11;0,03)	0,21	-0,02	(-0,08;0,05)	> 0,05
Sexo (feminino)	0,59	(-0,31;1,50)	0,20	-	-	-
Creatinina (mg/dL)	2,10	(0,23;3,97)	0,03	0,29	(-1,74;2,32)	> 0,05
Tabagismo (atual)	1,23	(-0,35;2,82)	0,13	-	-	-
Hipertensão (Sim)	0,97	(0,10;1,84)	0,03	-	-	-
Diabetes (Sim)	1,55	(0,35;2,75)	0,01	-	-	-
GJ (mg/dL)	0,02	(-0,01;0,04)	0,12	-	-	-
Colesterol total (mg/dL)	-0,01	(-0,02;0,01)	0,33	-	-	-
Colesterol LDL (mg/dL)	-0,01	(-0,02;0,01)	0,19	-	-	-
Colesterol HDL (mg/dL)	-0,01	(-0,04;0,01)	0,26	-	-	-
Triglicérides (mg/dL)	0,01	(0,01;0,02)	0,02	-	-	-

ϵ_{LL} : strain longitudinal; GJ: glicemia de jejum; VE: ventricular esquerda; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SM: síndrome metabólica; IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Discussão

De acordo com nossos achados a SM, como definida pelo NCEP ATP III, associou-se com redução da função miocárdica, como indicado pelo comprometimento de ϵ_{CC} e do ϵ_{LL} em uma amostra de participantes do estudo MESA. Tal resultado torna-se ainda mais importante considerando-se que a amostra deste estudo foi constituída por indivíduos assintomáticos sem história de IM, IC e/ou FEVE < 50%. Esses achados podem indicar a presença de DCV subclínica nesta população. A força dessas relações foi mantida mesmo após ajuste para idade, etnia, creatinina, FEVE e massa do VE.

Doença CV subclínica tem sido demonstrada em indivíduos com SM³⁻⁸. Gong e col. usaram o Doppler tecidual para analisar o ϵ_{LL} em participantes chineses com SM¹³. Corroborando nossos achados em participantes afroamericanos e caucasianos, aqueles autores demonstraram que a média do ϵ_{LL} sistólico foi mais baixa em participantes com SM do que em controles. Em nosso estudo, usando-se o STE, as funções miocárdicas longitudinal e circunferencial estavam reduzidas, como indicado por valores mais baixos do ϵ_{LL} e do ϵ_{CC} em indivíduos com SM quando comparados àqueles sem SM. Como a SM é mais prevalente em afroamericanos e caucasianos do que em chineses, os dados do nosso estudo permitem uma maior generalização dos resultados.

Além disso, o strain medido com Doppler tecidual apresenta algumas limitações como baixa reprodutibilidade, dependência de ângulo e ruído de sinal³¹.

A CA tem sido citada como marcador de obesidade central, apresentando uma forte associação com os indicadores de risco de saúde³². Nossos achados corroboram tal conceito, pois quando todos os cinco componentes da SM e todas as suas possíveis interações foram analisados na RLM, apenas a CA manteve-se associada de forma significativa com o ϵ_{CC} aferido pelo STE.

A diferença do valor absoluto do strain entre participantes com e sem SM foi pequena em nosso estudo. As diferenças nos resultados do strain circunferencial e longitudinal são tipicamente pequenas, em particular em amostras de indivíduos assintomáticos^{20,33-35}. Nossos valores de ϵ_{CC} foram mais altos do que os de ϵ_{LL} , à semelhança de outros resultados³⁶. Os participantes com SM apresentaram níveis mais baixos de colesterol total e LDL do que aqueles sem SM, provavelmente devido ao maior uso de medicação hipolipemiante no grupo com SM.

Nossos achados indicam que o ϵ_{CC} foi subestimado na RM tagged quando comparado ao ϵ_{CC} obtido pelo STE, independente de o indivíduo ter ou não SM. A menor resolução temporal de RM tagged pode explicar tal diferença^{14,15}.

O uso do STE pode ajudar a melhorar a assistência aos pacientes através da identificação precoce de doença CV subclínica³⁷. À semelhança de outros relatos^{3-6,8,11-13}, os nossos resultados corroboram a associação entre SM e DCV subclínica. Assim, indivíduos com SM devem ser encorajados a melhorar sua qualidade de vida e controlar todos os fatores de risco CV, em particular a obesidade abdominal.

Limitações

Devido ao desenho transversal do nosso estudo não foi possível estabelecer uma relação causal precisa entre SM e *strain*. Mais estudos são necessários para avaliar a relevância clínica de nossos dados. Embora os parâmetros de *strain* não sejam específicos para cada doença, o *strain* tem sido apresentado como um marcador sensível da função sistólica do VE¹⁸⁻²¹. Os participantes não apresentavam sintomas de IC e não foram submetidos ao teste de esforço para excluir doença coronariana no momento da avaliação ecocardiográfica. Como a reprodutibilidade é melhor para o *strain*, os dados do *strain rate* não foi analisados neste estudo.

Conclusão

Esses resultados indicam que o ϵ_{cc} e o ϵ_{LL} , marcadores de DCV subclínica, acham-se comprometidos em indivíduos assintomáticos com SM e sem história de IM, IC e/ou FEVE < 50%. Nossos achados suportam um controle rigoroso de cada componente de risco da SM, em especial a CA.

Referências

1. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):399-404.
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
3. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):457-63.
4. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1251-7.
5. Hassinen M, Komulainen P, Lakka TA, Vaisanen SB, Haapala I, Gylling H, et al. Metabolic syndrome and the progression of carotid intima-media thickness in elderly women. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):444-9.
6. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, Gallagher A, Miranda-Peats L, Whitcomb B, et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1547-53.
7. Aijaz B, Ammar KA, Lopez-Jimenez F, Redfield MM, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Abnormal cardiac structure and function in the metabolic syndrome: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(12):1350-7.
8. Voulgari C, Moyssakis I, Papazafiropoulou A, Perrea D, Kyriaki D, Katsilambros N, et al. The impact of metabolic syndrome on left ventricular myocardial performance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(2):121-7.
9. Chinali M, Devereux RB, Howard BV, Roman MJ, Bella JN, Liu JE, et al. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*. 2004;93(1):40-4.
10. Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, Holman RR. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation*. 2007;116(19):2119-26.
11. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes*. 2007;56(6):1718-26.
12. Kullo IJ, Cassidy AE, Peyser PA, Turner ST, Sheedy PF 2nd, Bielak LF. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am J Cardiol*. 2004;94(12):1554-8.
13. Gong HP, Tan HW, Fang NN, Song T, Li SH, Zhong M, et al. Impaired left ventricular systolic and diastolic function in patients with metabolic syndrome as assessed by strain and strain rate imaging. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(3):300-7.
14. Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, et al. Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(4):377-85.
15. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):789-93.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos demais pesquisadores, à equipe e aos participantes do estudo MESA por suas valiosas contribuições.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida ALC, Teixeira-Tura G, Lima JAC; Obtenção de dados: Almeida ALC, Teixeira-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Fernandes VRS; Análise e interpretação dos dados: Almeida ALC, Teixeira-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Wu CO, Lima JAC; Análise estatística: Almeida ALC, Teixeira-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Wu CO; Obtenção de financiamento: Lima JAC; Redação do manuscrito: Almeida ALC, Choi EY; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida ALC, Teixeira-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Fernandes VRS, Wu CO, Bluemke DA, Lima JAC.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo National Heart, Lung and Blood Institute (Bethesda, Maryland, USA).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-doutorado de André Luiz Cerqueira de Almeida pelo Johns Hopkins University e Universidade Estadual de Feira de Santana.

16. Sivesgaard K, Christensen SD, Nygaard H, Hasenkam JM, Sloth E. Speckle tracking ultrasound is independent of insonation angle and gain: an in vitro investigation of agreement with sonomicrometry. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(7):852-8.
17. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167-205.
18. Dedobbeleer C, Rai M, Donal E, Pandolfo M, Unger P. Normal left ventricular ejection fraction and mass but subclinical myocardial dysfunction in patients with Friedreich's ataxia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(4):346-52.
19. Yagmur J, Sener S, Acikgoz N, Cansel M, Ermis N, Karıncaoglu Y, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in Behcet's disease assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(7):536-41.
20. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(8):926-32.
21. Saha SK, Kiotsekoglou A, Toole RS, Moggridge JC, Nichols KJ, Govind S, et al. Value of two-dimensional speckle tracking and real time three-dimensional echocardiography for the identification of subclinical left ventricular dysfunction in patients referred for routine echocardiography. *Echocardiography.* 2012;29(5):588-97.
22. Ng AC, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, van Bommel RJ, van Rijnsoever EP, et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis. *Eur Heart J.* 2011;32(12):1542-50.
23. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2002;156:871-81.
24. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433-8.
25. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1369-79.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
27. Ogawa K, Hozumi T, Sugioka K, Matsumura Y, Nishiura M, Kanda R, et al. Usefulness of automated quantitation of regional left ventricular wall motion by a novel method of two-dimensional echocardiographic tracking. *Am J Cardiol.* 2006;98(11):1531-7.
28. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358-67.
29. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Liu K, Olson J, Burke GL, et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2148-55.
30. Castillo E, Osman NF, Rosen BD, El-Shehaby I, Pan L, Jerosch-Herold M, et al. Quantitative assessment of regional myocardial function with MR-tagging in a multi-center study: interobserver and intraobserver agreement of fast strain analysis with Harmonic Phase (HARP) MRI. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7(5):783-91.
31. Hanekom L, Cho CY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J.* 2007;28(14):1765-72.
32. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, et al. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity.* 2006;14(4):727-36.
33. Rosen BD, Lima JA, Nasir K, Edvardsen T, Folsom AR, Lai S, et al. Lower myocardial perfusion reserve is associated with decreased regional left ventricular function in asymptomatic participants of the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2006;114(4):289-97.
34. Fernandes VR, Polak JF, Edvardsen T, Carvalho B, Gomes A, Bluemke DA, et al. Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2420-8.
35. Rosen BD, Saad MF, Shea S, Nasir K, Edvardsen T, Burke G, et al. Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1150-8.
36. Leitman M, Lysiansky M, Lysiansky P, Friedman Z, Tyomkin V, Fuchs T, et al. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(1):64-70.
37. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):351-69.