

RESUMO / ABSTRACT



INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é uma epidemia global que afeta aproximadamente um terço da população adulta mundial e representa um conjunto de fatores de risco de doença cardiovascular e diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) que surgem frequentemente associados. Esta síndrome está associada a uma alta taxa de utilização de recursos de saúde, com elevados custos financeiros. Apesar da sua importância, a SM representa ainda um desafio clínico, a necessitar de uma identificação mais precoce dos doentes que preenchem os critérios de diagnóstico e uma gestão terapêutica mais dirigida dos seus fatores de risco. Para ultrapassar algumas destas dificuldades, a SM foi recentemente incluída num novo modelo de doença crónica de causa cardiometabólica, que foi proposto para promover a saúde cardiometabólica e mitigar o desenvolvimento de doença cardiovascular.

As principais alterações metabólicas que caracterizam a SM (adiposidade e disglícemia), juntamente com o seu mecanismo fisiopatológico central, a insulinoresistência, justificam grande parte do seu impacto cardiovascular. Adicionalmente, o excesso de tecido adiposo, a insulinoresistência e a disglícemia têm uma associação forte com a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) e com a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A presença de DDVE está associada a um aumento do risco de insuficiência cardíaca e parece estar também associada a um aumento do risco de morte. Assim, precisamos de perceber a sua associação com os fatores de risco cardiometabólico e avaliar o potencial de novas intervenções terapêuticas que possam contribuir para diminuir a morbimortalidade desta patologia.

OBJETIVOS

Este projeto de investigação teve como objetivo explorar os fatores de risco cardiometabólico e a sua associação com a DDVE como precipitante de aumento do risco de morbimortalidade, fornecendo novas perspetivas sobre os componentes da SM, da sua fisiopatologia, e da quantificação do seu impacto cardiovascular.

Foram objetivos específicos deste trabalho: a) avaliar a relação entre a SM (e a insulinoresistência) e o risco de DDVE; b) determinar se a gordura abdominal visceral e subcutânea está associada a um aumento do risco de eventos cardiovasculares e de morte; c) avaliar se as diferentes categorias de valores de pressão arterial, nomeadamente a pré-hipertensão, estão associadas à DDVE; d) avaliar se um *score* contínuo de gravidade de SM está associado à DDVE e a biomarcadores de inflamação e insulinoresistência; e) determinar se a metformina pode melhorar a função diastólica de doentes não-

diabéticos com SM; f) analisar e quantificar a associação entre a DDVE e a incidência de eventos cardiovasculares *major* e morte.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Para avaliar a relação entre a SM (e a insulinoresistência) e o risco de DDVE foi analisado um grupo de 1,582 indivíduos da coorte MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), com fração de ejeção do ventrículo esquerdo igual ou superior a 50% e sem história de eventos cardiovasculares. A função diastólica foi avaliada por ressonância magnética cardíaca através do *strain rate* telediastólico e do *strain relaxation index*, e foi realizada a quantificação do volume extracelular para avaliação da matriz extracelular miocárdica.

Com o objetivo de perceber se a gordura abdominal visceral e subcutânea estava associada à mortalidade de todas as causas e a eventos cardiovasculares, procedemos a um estudo de coorte retrospectivo baseado num registo que incluiu 713 doentes referenciados para angiografia coronária por tomografia computadorizada (TC) por suspeita de doença arterial coronária. Foi recolhida informação sobre as áreas de gordura abdominal visceral e subcutânea e do *score* de cálcio coronário, tendo sido também calculado o rácio de gordura abdominal visceral-subcutânea. O *endpoint* primário combinado incluiu mortalidade de todas as causas, enfarte agudo do miocárdio e revascularização miocárdica realizada pelo menos 1 mês após a coronariografia por TC.

Uma coorte comunitária de 925 indivíduos assintomáticos sem doença cardiovascular conhecida e que participaram numa avaliação ecocardiográfica detalhada foi utilizada para explorar a associação entre pré-hipertensão e DDVE e para avaliar a relação entre um *score* contínuo de gravidade de SM, a presença de DDVE e biomarcadores plasmáticos de inflamação e insulinoresistência. Todos os participantes foram submetidos a exame clínico e analítico (incluindo quantificação dos níveis de insulina, adiponectina, leptina e proteína C reativa de alta sensibilidade). A função diastólica foi avaliada através das velocidades e' e do rácio E/e' .

Para avaliar se a metformina tem um efeito benéfico sobre a função diastólica de doentes não diabéticos com SM, foi realizado um ensaio clínico randomizado, não controlado por placebo e com ocultação de *endpoints* (estudo MET-DIME). Foram randomizados 54 adultos não diabéticos com SM e DDVE (avaliada por ecocardiografia) para: grupo controlo, intervenção para alteração do estilo de vida; grupo ativo, intervenção para alteração do estilo de vida e terapêutica com metformina. O *endpoint* primário foi a variação da velocidade e' aos 6, 12 e 24 meses. Os *endpoints* secundários incluíram alterações na insulinoresistência, capacidade funcional e qualidade de vida.

Finalmente, para avaliar a associação entre DDVE e a incidência de eventos cardiovasculares *major* e morte, realizámos uma revisão sistemática (19 estudos) e meta-análise (9 estudos) que incluiu

estudos de coorte que avaliassem a função diastólica de adultos na comunidade e que fornecessem dados sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares ou morte. As estimativas de risco relativo comparando indivíduos com e sem disfunção diastólica foram combinadas usando um modelo de *random effects*.

PRINCIPAIS RESULTADOS

Utilizando o *tagging* miocárdico para avaliar a função diastólica e a quantificação do volume extracelular pelo T1 *mapping* como indicador de fibrose intersticial miocárdica, demonstrámos que o aumento da insulinoresistência e a presença de SM, mesmo sem o diagnóstico de DMT2, estão associados a alterações da função diastólica (aumento do *strain relaxation index* e diminuição do *strain rate* telediastólico). Este achado revelou-se independente do interstício miocárdico (fibrose), portanto as alterações funcionais encontradas parecem depender intrinsecamente do cardiomiócito. Assim, as alterações cardíacas iniciais na SM parecem ter um impacto preferencial no relaxamento miocárdico e na tensão do cardiomiócito em repouso.

O aumento do rácio entre as gorduras abdominais visceral e subcutânea está associado a um aumento da mortalidade total e da incidência de eventos cardiovasculares major. Esta associação revelou-se independente dos fatores de risco cardiometabólicos tradicionais e do cálcio coronário, sugerindo que uma acumulação preferencial de gordura no componente visceral abdominal poderá promover um estado inflamatório crónico, de baixo grau, aumentando o risco de vulnerabilidade de placa, rotura e trombose.

Apesar das alterações mais significativas da função diastólica estarem presentes em indivíduos hipertensos, também estão já presentes em indivíduos pré-hipertensos, refletindo lesão de órgão subclínica nesta população. Para além disso, o aumento do *score* de gravidade de SM está associado a um aumento da insulinoresistência, de biomarcadores inflamatórios e a um perfil de citocinas metabolicamente desfavorável (aumento da leptina e diminuição da adiponectina). Assim, este *score* funciona como um índice integrado de disfunção metabólica. A sua elevação associou-se a uma diminuição da velocidade e' (perturbação do relaxamento miocárdico) e a um aumento do rácio E/e' (aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo), e os doentes com disfunção diastólica apresentaram um *score* de gravidade de SM superior.

Na revisão sistemática e meta-análise que avaliou a associação entre a DDVE e eventos cardiovasculares e morte, incluímos dados de 19 estudos com aproximadamente 63,000 indivíduos. Os critérios de diagnóstico e a classificação da disfunção diastólica encontrados foram muito diferentes entre os estudos. A maioria (17 estudos em 19) mostraram que a DDVE foi um preditor significativo de eventos cardiovasculares e morte. Na estimativa ponderada, a DDVE associou-se a um aumento de 3.53 vezes do risco de evento cardiovascular *major* ou morte e a um aumento de 3.13 vezes do risco de morte.

Finalmente, no ensaio clínico randomizado MET-DIME demonstrámos que o tratamento com metformina de doentes não diabéticos com SM está associada a uma melhoria da função diastólica (aumento da velocidade e'), independente de alterações da insulinoresistência. Esta melhoria não se associou a variações significativas da capacidade funcional ou qualidade de vida relacionada com a saúde.

CONCLUSÕES

Alinhado com uma visão centrada no doente e interpretando a SM no contexto do modelo de doença crónica de causa cardiometabólica, neste projeto propomos uma nova perspetiva para os fatores de risco tradicionais, com o objetivo de otimizar a avaliação do risco cardiovascular. Adicionalmente, o *score* contínuo de gravidade da SM está associado a DDVE, esta última um preditor significativo de doença cardiovascular e morte. Assim, em doentes com fatores de risco cardiometabólico, sugerimos a avaliação sistemática da função diastólica por ecocardiografia como parte de uma estratégia intensiva para identificação de casos de DDVE pré-clínica. Nesses doentes, a alteração do estilo de vida é muito importante, mas a metformina também parece ser útil para melhorar a função diastólica, independentemente da presença de DMT2.