



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Metabolismo da matriz extracelular e função diastólica em indivíduos com
síndrome metabólica**

Aluna: Ângela Barreto Santiago Santos

**Professores Orientadores:
Dr. Murilo Foppa
Dra. Nadine Clausell**

Porto Alegre, Setembro de 2010.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Agradecimentos

À professora Beatriz Seligman, pela oportunidade de contribuir para sua Tese de Doutorado, fazendo em conjunto o meu Mestrado. Sua dedicação, organização e persistência foram exemplos para início do meu trabalho.

Ao colega Maurício Junges, pela parceria de trabalho durante nossa formação na ecocardiografia e na construção do nosso trabalho de mestrado.

Aos queridos bolsistas, Adriana Macari e Bruno Schneider, sempre prontos a ajudar para que o nosso trabalho seguisse da melhor forma possível.

À bióloga Daiane Silvelo, pela grande ajuda nas necessidades do trabalho de bancada no Cardiolab.

Ao professor Bruce Duncan, que permitiu que o trabalho fosse logisticamente viável.

À querida professora Nadine Clausell, pelo estímulo a pesquisa como parte essencial da nossa profissão, feita com seriedade e competência.

Aos pacientes e participantes da nossa amostra, pela disponibilidade e por acreditarem no trabalho.

À minha família: minha mãe e ao Zé, pela minha formação pessoal e estímulo ao crescimento sempre presente, a Polyana, querida irmã companheira, ao meu pai pelo carinho e exemplo de pesquisa e capacidade intelectual.

E ao Murilo, pela orientação zelosa, rígida muitas vezes, aguçando o meu poder de crítica continuamente, na busca constante do melhor entendimento e participando ativamente para que o trabalho fosse factível. O respeito mútuo permitiu que essa parceria fosse possível. E por ele ser quem é na minha vida, me estimulando continuamente, acreditando sempre que eu sou

capaz, até mesmo quando nem eu acho e fazendo com que cada dia da minha vida seja mais especial que o anterior. Muito obrigada.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ABREVIATURAS..... | 5 |
| INTRODUÇÃO..... | 6 |
| Fisiopatologia da síndrome metabólica..... | 7 |
| Síndrome metabólica e doença cardiovascular..... | 8 |
| Disfunção diastólica..... | 10 |
| 1) <i>Injúria da matriz extracelular</i> | 11 |
| 2) <i>Estresse hemodinâmico</i> | 15 |
| 2.1) <i>Peptídeo atrial natriurético</i> | 16 |
| 3) <i>Ecocardiograma na avaliação da disfunção diastólica</i> | 17 |
| RACIONAL PARA O ESTUDO..... | 20 |
| REFERÊNCIAS..... | 21 |
| ARTIGO EM INGLÊS..... | 30 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 55 |
| ANEXOS..... | 57 |

ABREVIATURAS

| | |
|--------------------|---|
| SM | Síndrome metabólica |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| <i>NCEP/ATPIII</i> | <i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i> |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| RR | Risco relativo |
| IC | Insuficiência cardíaca |
| PCR | Proteína-C-reativa |
| IL-6 | Interleucina-6 |
| MEC | Matriz extracelular |
| PICP | Pró-peptídeo carboxi-terminal do procolágeno tipo I |
| MMP | Metaloproteinase |
| TIMP | Inibidor tecidual da metaloproteinase |
| HVE | Hipertrofia do ventrículo esquerdo |
| SRAA | Sistema renina-angiotensina-aldosterona |
| AII | Angiotensina II |
| SNS | Sistema nervoso simpático |
| BNP | Peptídeo natriurético tipo B |
| NT-proBNP | Pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal |
| IMC | Índice de massa corpórea |
| TD | Tempo de desaceleração |
| VE | Ventrículo esquerdo |

INTRODUÇÃO

Síndrome metabólica (SM) é uma condição multissistêmica, com alta prevalência e elevada mortalidade cardiovascular. Ainda é motivo de debate se as alterações cardíacas presentes nesta condição são secundárias às alterações hemodinâmicas sistêmicas ou correspondem a manifestações primárias da síndrome no coração.

Propagada por Reaven na década de 80 sob a denominação de Síndrome X (1), a SM corresponde a um somatório de fatores de risco para doença cardiovascular e diabetes tipo 2 (2).

Sua prevalência é estimada em 25% da população adulta em países industrializados (3,4) e em torno de 30% em estudos com a população brasileira (5,6). Há aumento da prevalência com a idade, menor nível sócio-econômico, em afro-americanos e hispânicos, sendo nesses últimos, principalmente no sexo feminino (3,4,6). Sua ascensão verificada nas últimas décadas pode ser explicada pela adoção de hábitos de dieta caracteristicamente urbanos, sedentarismo e aumento da prevalência da obesidade (7).

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu critérios diagnósticos de SM, sendo a resistência insulínica fator primordial para desenvolvimento da doença (2). Em 2001, o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII)* redefiniu a doença, não incluindo a resistência insulina como critério maior da síndrome (2,8). Em 2003, houve atualização do conceito *NCEP/ATP III* pela *American Association of Clinical Endocrinologists*, retornando o conceito da resistência insulínica como

pré-requisito diagnóstico (9). Em 2005, *International Diabetes Federation* enfatizou o papel fundamental da obesidade na síndrome e incluiu a obesidade visceral como pré-requisito diagnóstico (9). Em 2009, foi apresentado um novo consenso internacional, seguindo os critérios diagnósticos abaixo (2) (**Tabela 1**).

Tabela 1- Critérios para diagnóstico clínico da síndrome metabólica

| Medida | Pontos de Corte |
|--|---|
| Aumento da circunferência abdominal | Valor conforme a população |
| Aumento de triglicerídeos (ou uso de medicações para tratar essa condição) | >150 mg/dL (1,7 mmol/L) |
| Redução de HDL-colesterol (ou uso de medicações para tratar essa condição) | <40 mg/dL (1,0 mmol/L) para homens <50 mg/dL (1,3 mmol/L) para mulheres |
| Aumento de pressão arterial (ou uso de medicações para tratar essa condição) | Sistólica \geq 130 mmHg e/ou Diastólica \geq 85 mmHg. |
| Aumento de glicose em jejum (ou uso de medicações para tratar essa condição) | \geq 100 mg/dL |

SM definida pelo preenchimento de três dos cinco critérios acima (2).

Fisiopatologia da síndrome metabólica

Já na sua definição, fica claro que não há consenso sobre a contribuição dos componentes da SM na sua fisiopatologia. De acordo com a hipótese mais aceita atualmente, obesidade visceral e a atividade inflamatória associada são os fatores primordiais da SM, capazes de mediar resistência insulínica, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia (10). O tecido adiposo tem

como principal função o armazenamento de gordura. Além disso, é secretor de uma série de citocinas como Interleucina (IL)-6, leptina, adiponectina e fator de necrose tumoral tipo alfa, caracterizando-o como um órgão do sistema imune inato (10).

Citocinas pró-inflamatórias, liberadas do tecido adiposo, levam à resistência insulínica por alteração de vias de sinalização da insulina e por interferência na capacidade de acomodação dos ácidos graxos em seus depósitos usuais. O excesso de ácidos graxos circulantes inibe de forma direta a produção e liberação da insulina pelas células pancreáticas. Além disso, ocorre sua deposição ectópica em tecidos como fígado, músculo esquelético e células pancreáticas. Esses depósitos ectópicos produzem metabólitos de processos de oxidação mitocondrial que também interferem na efetividade periférica da insulina (7,10).

A associação entre obesidade e HAS é modulada pela hiperatividade do sistema nervoso simpático e sistema renina angiotensina aldosterona, com seus efeitos vasculares e de expansão volêmica. Hiperinsulinemia, níveis aumentados de leptina, hipercortisolemia, disfunção endotelial, apnéia obstrutiva do sono e compressão mecânica do rim são causas da hiperestimulação desses dois sistemas (7).

Marcadores inflamatórios podem estar associados ao aumento dos níveis séricos de triglicerídeos e diminuição dos níveis de HDL-colesterol contribuindo para o perfil pró-aterogênico presente na obesidade (7,10).

Síndrome metabólica e doença cardiovascular

A presença de SM determina um significativo aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (11). Uma metanálise, publicada em 2007, englobando 172 573 indivíduos, mostrou que a presença de SM associa-se a um risco relativo (RR) de eventos cardiovasculares e morte de 1,78 (IC 95% 1,58 a 2,00), sendo essa associação mais importante em mulheres, indivíduos de baixo risco cardiovascular (<10%) e nos estudos que usaram a definição da OMS para a síndrome. Após ajuste para fatores de risco tradicionais, como sexo, idade, pressão arterial, níveis de lipídeos e glicose, houve manutenção dessa associação (RR=1,54, IC 95% 1,32 a 1,79) (12).

Parte do aumento de eventos cardiovasculares na SM pode ser atribuída à exacerbação do processo aterotrombótico. Mediadores pró-inflamatórios ativados na SM estão envolvidos em mecanismos como formação e instabilidade da placa aterosclerótica, vasoconstrição, espasmos vasculares e trombose (10). Uma recente revisão sistemática de intervenções medicamentosas para redução de placa de ateroma avaliada por ultrassonografia intravascular mostrou maior progressão da placa aterosclerótica nos pacientes com SM (13). Desfechos pré-clínicos precoces de aterosclerose como distensibilidade carotídea, espessura médio-intimal e vasodilatação endotelial fluxo-mediada melhoram de forma significativa naqueles indivíduos que deixam de apresentar critérios diagnósticos de SM (14).

Pacientes com SM têm uma incidência duas vezes maior de insuficiência cardíaca (IC). Essa associação parece ser independente de cardiopatia isquêmica e diabetes (15-17). Na coorte do *Cardiovascular Health Study*, foi demonstrado que o diagnóstico de SM, quando associado a marcadores inflamatórios elevados (Proteína-C-reativa (PCR) e IL-6), aumenta a predição

de casos incidentes de IC, independentemente de hiperinsulinemia e aterosclerose. Os autores atribuíram essa associação à ação direta da inflamação e aumento da fibrose extracelular cardíaca, e/ou a mecanismos secundários à resistência vascular periférica por hiperatividade simpática (18).

Anormalidades estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo são identificadas precocemente em indivíduos com SM, cuja magnitude é proporcional ao número de componentes da síndrome (19). Um subestudo do *The Strong Heart Study*, com uma coorte de indígenas norte-americanos, comparou indivíduos com SM e um grupo controle sem SM, diabetes ou doença cardiovascular estabelecida. O grupo com SM apresentou maiores dimensões, espessura parietal relativa e massa do ventrículo esquerdo, maior dimensão do átrio esquerdo, menor fração de ejeção e piores índices de função diastólica avaliada pela relação E/A (20). Apesar de haver discordância em relação à presença de alterações da função sistólica relacionadas a SM, a presença de alterações na função diastólica é consistente e independente da massa de ventrículo esquerdo (21,22), presença de diabetes e de HAS (23).

Deve-se ressaltar que disfunção diastólica associa-se a piora da capacidade funcional (24) e a aumento na mortalidade de aproximadamente duas vezes, independentemente das comorbidades associadas (25).

Disfunção diastólica

O enchimento e esvaziamento ventricular é um complexo ciclo interdependente conceitualmente dividido em duas fases: a sístole e a diástole. Essas fases podem ser afetadas por doenças diferentes ou por estágios diferentes de uma mesma doença (26). A diástole do ventrículo esquerdo

começa com o fechamento da válvula aórtica. Então ocorre uma fase de relaxamento isovolumétrico até a abertura da válvula mitral, quando inicia uma fase de relaxamento ventricular ativo, conhecida como enchimento ventricular rápido, responsável pela maior parte do volume de enchimento ventricular. Segue-se uma fase de enchimento passivo, até a fase de sístole atrial, que contribui com até 15% do enchimento cardíaco em condições de normalidade (27). O término da diástole é marcado pelo fechamento da válvula mitral.

A avaliação da diástole permite inferência sobre o processo de relaxamento miocárdico, seu estado de complacência e sob qual pressão de enchimento esta fase ocorre. De uma forma geral, quanto maior o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, maior contração do músculo cardíaco e conseqüente volume ejetado. Em situações de sobrecarga hemodinâmica, onde é ultrapassado o limite compensatório de Frank-Starling, o ventrículo esquerdo passa a trabalhar sob uma pressão de enchimento elevada desencadeando o processo adaptativo de remodelamento cardíaco (28).

A instalação do remodelamento cardíaco conseqüente à disfunção diastólica poderia ser sistematizada de forma simplificada em dois mecanismos: 1) injúria da matriz extracelular (MEC) que modifica o estado de relaxamento/complacência miocárdica e, 2) estresse hemodinâmico sistêmico, através do aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.

1) Injúria da matriz extracelular

A MEC é uma estrutura dinâmica, formada por colágeno fibrilar e não-fibrilar, laminina, elastina, proteoglicanas e integrinas. O colágeno tipo I e III são os elementos predominantes no coração de um adulto. Além de servir

como arcabouço para os cardiomiócitos e a vasculatura intramiocárdica, o colágeno fibrilar impede a distorção do órgão durante os ciclos cardíacos e participa do mecanismo de contração cardíaca. O colágeno tipo I é secretado pelos fibroblastos e miofibroblastos no interstício tecidual como pró-colágeno tipo I, ocorrendo uma série de reações enzimáticas até a formação final da fibra. Um dos metabólitos desta reação, o pró-peptídeo carboxi-terminal do procolágeno tipo I (PICP), tem sido utilizado como marcador de fibrogênese. O colágeno tipo III tem produção semelhante, mas não existe um marcador acurado da sua síntese. A fibra de colágeno tipo I, por ser mais densa, determina a tensão e a rigidez no músculo cardíaco, enquanto a fibra de colágeno tipo III, com seu padrão entrelaçado, determina a elasticidade e a complacência do músculo (29).

Uma maior resposta imune-inflamatória pode levar à injúria da MEC (29). Esse processo promove o aumento da síntese e diminuição da degradação dos diferentes tipos de colágeno, aumentando a fração de colágeno tipo I e alterando a composição e organização da MEC.

A fisiopatologia dessas modificações na MEC não é completamente conhecida, mas sabe-se que são moduladas por um desequilíbrio entre metaloproteinases e seus inibidores (30).

As metaloproteinases (MMPs) são enzimas cuja principal função é degradar e remover componentes da MEC e modular a síntese do colágeno. São sintetizadas como pré-proenzimas transformadas em proenzimas durante a transcrição celular, momento em que uma série de sinais fisiológicos (citocinas, fatores de crescimento e matricinas) pode modificar sua expressão (30). Parte das MMPs é liberada como enzima ativa, mas aproximadamente a

metade delas é liberada na MEC como enzima quiescente. O mecanismo de ativação do zimogênio é um passo importante no mecanismo regulatório das MMPs. Existem 23 tipos de MMPs descritos em humanos, classificados de acordo com seu domínio catalítico e substratos de atuação. O controle principal da atividade das MMPs se faz por dois inibidores endógenos: alfa-2-macroglobulina, responsável por sua inibição plasmática, e os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs) (31,32).

As TIMPs são proteínas com 184-194 aminoácidos, subdivididas em quatro tipos (TIMP 1, 2, 3 e 4). A sua atividade inibitória ocorre ao ligar-se ao domínio catalítico das MMPs, impedindo o acesso dessas enzimas ao seu substrato. Além disso, podem ligar-se à forma inativa das MMPs, impedindo a sua transformação em enzima ativa e, ainda, atuar diretamente no estímulo à fibrogênese, independente da ação das MMPs, por propriedades antiapoptóticas ou como fatores de crescimento de fibroblastos (31,32).

A avaliação do comportamento das MMPs/TIMPs permite o melhor entendimento da dinâmica da MEC no processo de remodelamento cardíaco. Estudos com cardiopatia hipertensiva, modelo clássico de disfunção diastólica, têm mostrado medidas plasmáticas variáveis de MMPs e TIMPs e conforme a fase evolutiva da doença. Tayebjee *et al* mostraram aumento de MMP9 e TIMP1 em hipertensos comparados a controles sadios. Os valores de TIMP1 se correlacionaram aos parâmetros do Doppler de disfunção diastólica (33). Martos *et al* mostraram que marcadores diretos da fibrogênese, assim como MMP2 e TIMP1, tinham valores gradualmente elevados conforme a intensidade da disfunção diastólica em hipertensos (34). Ahmed *et al*, comparando quatro grupos: controles sadios, HAS sem hipertrofia ventricular esquerda (HVE), HAS

com HVE e HAS com HVE e IC, identificaram aumento de MMP 9 somente na presença de HVE e aumento de TIMP1 somente naqueles indivíduos com IC, sugerindo que TIMP1 poderia ser preditor da evolução da doença (35). Já Martos *et al*, em estudo mais recente, demonstraram elevação de MMP9 somente na HAS relacionada a IC, com valores de TIMP1 inalterados (36).

Em obesos existe um metabolismo anormal da MEC, expresso pelo aumento de MMP2 e MMP9 como mostrado por Derosa *et al* comparando obesos com controles saudáveis, sem diabetes, HAS, dislipidemia ou qualquer doença aterotrombótica (37). Indivíduos com diabetes tipo 2 também apresentam aumento de MMP2, MMP9, TIMP1 e TIMP2 (38,39).

Em estudo com indivíduos dislipidêmicos, sem outras comorbidades, comparados a controles saudáveis, verificou-se aumento de marcadores inflamatórios e pró-trombóticos concomitantemente ao aumento de 30% dos níveis circulantes de TIMP2, de duas vezes de MMP2, de três vezes de TIMP1 e de dez vezes de MMP9 (40).

O comportamento desses marcadores de remodelamento na SM é pouco conhecido, sem estudos mostrando associação com variáveis ecocardiográficas. Aquilante *et al* mostraram aumento de MMP8 em um grupo com SM em relação a controles saudáveis (41) e Cicero *et al* relataram aumento de MMP9, TIMP1 e TIMP2 e valores inalterados de MMP2 relacionados a presença de SM (42). Outro estudo, com amostra exclusivamente feminina, encontrou elevação dos níveis circulantes MMP2 no grupo com SM, mas sem diferença nos níveis de MMP9 (43). O mais recente estudo, em que foi avaliada uma série de marcadores de remodelamento (pró-MMP2, pró-MMP9, MMP3, MMP8, TIMP1 e TIMP2) em dois grupos: 25 indivíduos com SM e 25 indivíduos

sadios, houve aumento de pró-MMP9, MMP8 e TIMP1 relacionados à presença de SM, com associação desses valores ao aumento de mediadores pró-inflamatórios como a IL-6 (44).

A MMP9 ou gelatinase B foi bem estudada nos modelos de remodelamento miocárdico descritos acima. Essa MMP atua principalmente no processo de fibrinólise, embora também contribua, de forma paradoxal no processo de fibrogênese, sendo antes de tudo, um marcador de *turnover* de colágeno (29). Dentre seus inibidores endógenos, sua relação mais estudada é com a TIMP1.

2) Estresse Hemodinâmico

O sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) encontra-se hiperativado na obesidade e pode ser um elo de causalidade entre os componentes da SM. A angiotensina II (A-II), metabólito ativo desse sistema, além de produzida a partir do angiotensinogênio hepático, é expressa em outros tecidos como tecido adiposo, pancreático e cerebral. No pâncreas, a A-II interfere na síntese e liberação da insulina. No tecido adiposo, a A-II induz hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, efeitos pró-inflamatórios e angiogênicos. A A-II adipocitária, secretada na circulação, aumenta o estresse hemodinâmico sistêmico, por vasoconstrição e expansão volêmica. Esses mecanismos podem contribuir para a HAS e resistência insulínica induzidas pela obesidade (45).

A associação entre SM e hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) (46), também contribui para o maior estresse hemodinâmico nesta

condição, por mecanismos como aumento da frequência cardíaca e vasoconstrição periférica.

O aumento do estresse hemodinâmico reflete-se em aumento do estresse parietal diastólico no miocárdio por sobrecarga de pressão e/ou volume. Esse é o principal estímulo a síntese e liberação dos peptídeos natriuréticos (47) que são, assim, marcadores da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Seus valores aumentam de forma gradativa conforme a gravidade do processo (48).

2.1) Peptídeo atrial natriurético

O BNP, peptídeo natriurético tipo B, é produzido no miocárdio, com 2/3 dos seus níveis circulantes originados dos ventrículos, por sua maior massa tecidual. Durante a cardiogênese, o BNP é expresso nos miócitos, mas é pouco expresso ao longo da vida. Sua síntese e liberação podem ser estimuladas por estresse mecânico e hipertrofia muscular (47). Embora menos estudada, é descrita sua presença em fibroblastos cardíacos, onde participaria da dinâmica da MEC, com propriedades anti-fibróticas (49). É produzido de forma equimolar ao seu pro-hormônio, o pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP), cuja mensuração tem sido preferida pela sua maior estabilidade *in vitro* e *clearance* mais prolongado, além de refletir alterações do hormônio antes de sua ligação aos receptores (47,50).

Como um marcador da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, mostra boa correlação com parâmetros ecocardiográficos (51,52). Ceyhan *et al* mostraram que, em pacientes hipertensos ambulatoriais, valores de NT-ProBNP > 119 pg/mL tinha uma sensibilidade de 87% e especificidade de

100% em prever pressão elevada do ventrículo esquerdo estimada pela relação $E/E' > 15$ (53).

O BNP tem emergido como método simples de rastreamento na detecção de fases iniciais de aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (52) e é um estabelecido marcador prognóstico de morbimortalidade cardiovascular (54).

Na obesidade tem sido descrita uma associação inversa entre índice de massa corpórea (IMC) e BNP, atribuída inicialmente ao maior *clearance* do BNP pelos adipócitos e corroborada por estudos de intervenção sobre a obesidade, que mostram aumento do BNP a partir da regressão da obesidade (55,56). Como o NT-proBNP possui o mesmo comportamento do BNP na obesidade, as alterações presentes devem ser na fase de síntese e/ou liberação do peptídeo (57,58).

Olsen *et al* estudando 4807 indivíduos, dos quais 418 tinham SM, mostraram uma relação inversa entre SM e NT-proBNP, atribuída à relação inversa com IMC, insulina, colesterol e triglicérides (59).

3) Ecocardiograma na avaliação da disfunção diastólica

O ecocardiograma permite avaliação da morfologia e funcionamento das estruturas cardíacas, permitindo inferências diagnósticas, terapêuticas e prognósticas das doenças cardiovasculares. As modalidades estabelecidas para avaliação morfológica são o modo M e bidimensional (2D). O uso associado do Doppler permite avaliar o movimento do fluxo sanguíneo e das paredes do miocárdio.

A avaliação da função diastólica e pressão de enchimento do ventrículo esquerdo é parte fundamental do exame ecocardiográfico e pode ser quantificada por diferentes métodos descritos a seguir.

O Doppler transmitral permite identificar dois fluxos durante a diástole: a onda E, correspondente à fase de enchimento ventricular precoce que depende do gradiente pressórico entre o átrio e ventrículo esquerdos e a onda A, que representa a contração atrial. A relação entre onda E e onda A permite inferência sobre a diástole miocárdica e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. A grande limitação é o padrão em forma de “U” da relação E/A que é diminuída na fase inicial da disfunção diastólica e aumentada na disfunção diastólica grave, mas apresenta valores equivalentes aos normais na disfunção diastólica moderada (fenômeno chamado de pseudonormalização), não permitindo diferenciar indivíduos saudáveis daqueles com disfunção diastólica e aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Entretanto, em associação a outros parâmetros do Doppler, essa limitação é superada (60).

O fluxo sisto-diastólico venoso pulmonar detecta precocemente o aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, mas tem seu uso limitado pela difícil aquisição de imagem de alta qualidade pelo exame transtorácico (61,62). Descrições iniciais mostram aquisições adequadas em até 90% dos pacientes (63) com estudos posteriores mostrando percentuais entre 50 e 85% (64,65). A velocidade de propagação do fluxo intracavitário no ventrículo esquerdo pelo Color-M é outro método disponível, mas que se mostra inacurado em indivíduos com função sistólica preservada (61).

O Doppler tecidual do anel mitral avalia a movimentação do miocárdio durante a diástole, com inscrição de uma onda sistólica (onda S), um pico

precoce e outro tardio da diástole (onda E' e A'), permitindo inferências sobre a diástole miocárdica e em conjunto com dados do Doppler transmitral, sobre a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. É usualmente medido nas paredes septal e lateral, com valores menores na região septal. Variações de aquisição, como ângulo de incidência do Doppler, ganhos e filtros interferem na acurácia desse parâmetro (60). A facilidade de aquisição e altas taxas de reprodutibilidades do Doppler transmitral e tecidual, os tornam preferenciais na avaliação da função diastólica na rotina clínica (64).

Cabe lembrar que alterações significativas na função diastólica e na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo podem ser refletidas em alterações estruturais cardíacas. Os achados ecocardiográficos típicos dessas alterações são: aumento das espessuras parietais e da massa do ventrículo esquerdo, aumento do volume do átrio esquerdo e aumento da pressão sistólica na artéria pulmonar (60).

Os parâmetros ecocardiográficos mostram boa correlação com o padrão ouro para avaliação de função diastólica (cateterismo cardíaco), com a vantagem de ser um método não invasivo e com baixo custo (65).

RACIONAL PARA O ESTUDO

A alta prevalência da síndrome metabólica torna necessário o reconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no aumento do seu risco de cardiovascular. A disfunção diastólica é frequente nessa população e um fator de risco cardiovascular definido. O presente estudo pretende melhor entender os papéis relativos entre alterações intrínsecas teciduais e estresse hemodinâmico sistêmico no desenvolvimento da disfunção diastólica na SM, avaliados através de mediadores e marcadores séricos de remodelamento paralelamente a alterações na morfologia e no funcionamento cardíaco obtidas pelo ecocardiograma (**Figura 1**).

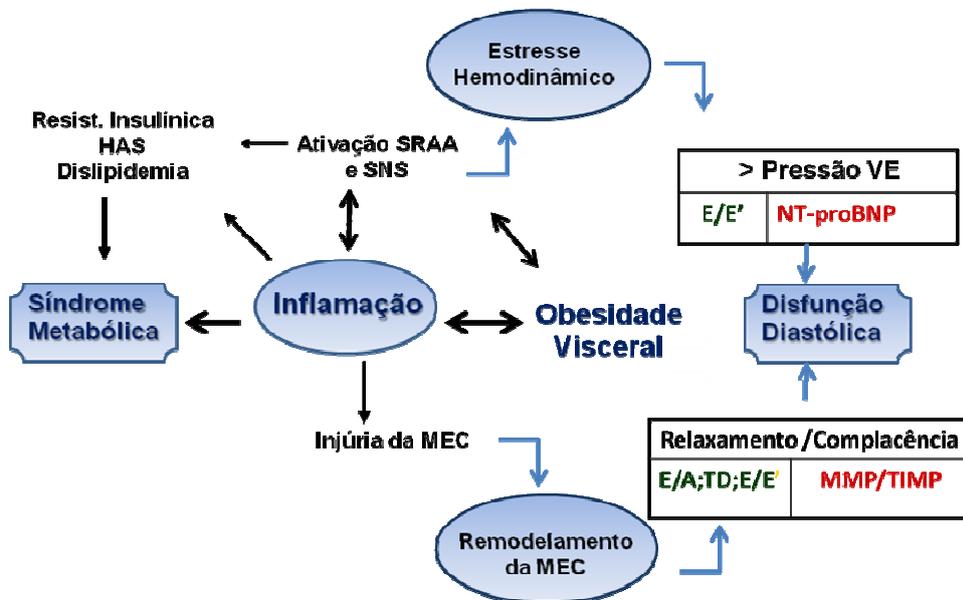


Figura 1 - Esquema conceitual da associação entre síndrome metabólica e disfunção diastólica.

REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
2. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *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.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
4. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-2449.
5. Oliveira EPD, Souza MLAD, Lima MDDAD. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano [Prevalence of metabolic syndrome in a semiarid rural area in Bahia]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:456-465.
6. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil [Prevalence of metabolic syndrome in population based study, Vitória, ES - Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:1143-1152.
7. Lois K, Young J, Kumar S. Obesity; epiphenomenon or cause of metabolic

- syndrome? *Int J Clin Pract* 2008;62:932-938.
8. ATP III. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
 9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
 10. Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1120-1130.
 11. Lakka H, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, *et al.* The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
 12. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, *et al.* Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-414.
 13. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, *et al.* The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010;170:478-484.
 14. Koskinen J, Magnussen CG, Taittonen L, Räsänen L, Mikkilä V, Laitinen T, *et al.* Arterial structure and function after recovery from the metabolic syndrome: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010;121:392-400.

15. Wang J, Sarnola K, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, *et al.*
The metabolic syndrome predicts incident congestive heart failure: a 20-year follow-up study of elderly finns. *Atherosclerosis* 2010;210:237-242.
16. Ingelsson E, Arnlöv J, Lind L, Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006;92:1409-1413.
17. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, *et al.* Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1775-1783.
18. Suzuki T, Katz R, Jenny NS, Zakai NA, LeWinter MM, Barzilay JI, *et al.* Metabolic syndrome, inflammation, and incident heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail* 2008;1:242-248.
19. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Fang ZY, Haluska B, Leano R, Marwick TH. Myocardial and Vascular Dysfunction and Exercise Capacity in the Metabolic Syndrome. *The American Journal of Cardiology* 2005;96:1686-1691.
20. 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) , *The American Journal of Cardiology* 2004;93:40-44.
21. Masugata H, Senda S, Goda F, Yoshihara Y, Yoshikawa K, Fujita N, *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:897-903.
22. de las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, Waggoner AD, Soto PF, Gropler RJ, *et al.* Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular

- diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J* 2007;28:553-559.
23. 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;83:1350-1357.
24. Poirier P, Gameau C, Bogaty P, Nadeau A, Marois L, Brochu C, *et al.* Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000;85:473-477.
25. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart* 2009;95:813-818.
26. Otto, Catherine M. CM. Ventricular Diastolic Filling and Function. In: *Textbook of Clinical Echocardiography*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2009:157-181.
27. Alnabhan N, Kerut EK, Geraci SA, McMullan MR, Fox E. An approach to analysis of left ventricular diastolic function and loading conditions in the echocardiography laboratory. *Echocardiography* 2008;25:105-116.
28. Opie LH. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxion. In: *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Elsevier/ Saunders; 2005:473-482.
29. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation* 2010;121:1645-1654.
30. Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovasc Res* 2000;46:214-224.

31. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006;69:562-573.
32. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007;87:1285-1342.
33. Tayebjee MH, Nadar SK, MacFadyen RJ, Lip GY. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 levels in patients with hypertension: Relationship to tissue Doppler indices of diastolic relaxation. *American Journal of Hypertension* 2004;17:770-774.
34. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, *et al.* Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007;115:888-895.
35. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, *et al.* Matrix Metalloproteinases/Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Relationship Between Changes in Proteolytic Determinants of Matrix Composition and Structural, Functional, and Clinical Manifestations of Hypertensive Heart Disease. *Circulation* 2006;113:2089-2096.
36. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Murphy NF, Conlon C, *et al.* Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail* 2009;11:191-197.
37. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, Tinelli C, Salvadeo SAT, Ciccarelli L, *et al.* Matrix Metalloproteinase-2 and -9 Levels in Obese Patients. *Endothelium* 2008;15:219-224.
38. Derosa G, D'Angelo A, Scalise F, Avanzini MA, Tinelli C, Peros E, *et al.*

- Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2007;22:361-370.
39. Lee SW, Song KE, Shin DS, Ahn SM, Ha ES, Kim DJ, *et al.* Alterations in peripheral blood levels of TIMP-1, MMP-2, and MMP-9 in patients with type-2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:175-179.
40. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Salvadeo SAT, Ferrari I, Fogari E, *et al.* Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in combined dyslipidemia. *Clin Invest Med* 2009;32:124-132.
41. Aquilante CL, Beitelshes AL, Zineh I. Correlates of serum matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) concentrations in nondiabetic subjects without cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2007;379:48-52.
42. Cicero AFG, Derosa G, Manca M, Bove M, Borghi C, Gaddi AV. Vascular remodeling and prothrombotic markers in subjects affected by familial combined hyperlipidemia and/or metabolic syndrome in primary prevention for cardiovascular disease. *Endothelium* 2007;14:193-198.
43. Miksztowicz V, Muzzio ML, Royer M, Prada M, Wikinski R, Schreier L, *et al.* Increased plasma activity of metalloproteinase 2 in women with metabolic syndrome. *Metab Clin Exp* 2008;57:1493-1496.
44. Gonçalves FM, Jacob-Ferreira ALB, Gomes VA, Casella-Filho A, Chagas ACP, Marcaccini AM, *et al.* Increased circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2009;403:173-177.
45. de Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2010;100:525-534.

46. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DASG. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004;44:847-852.
47. Omland T, Hagve T. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. *Heart Fail Clin* 2009;5:471-487.
48. Grewal J, McKelvie R, Lonn E, Tait P, Carlsson J, Gianni M, *et al.* BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur. J. Heart Fail* 2008;10:252-259.
49. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, *et al.* Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002;91:1127-1134.
50. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clin. Chem Lab Med* 2008;46:1507-1514.
51. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J* 2004;148:895-902.
52. Dokainish H. Combining tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular filling pressures: review of the literature and clinical recommendations. *Can J Cardiol* 2007;23:983-989.
53. Ceyhan C, Unal S, Yenisey C, Tekten T, Ceyhan FBO. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:253-259.

54. Rogers RK, May HT, Anderson JL, Muhlestein JB. Prognostic value of B-type natriuretic peptide for cardiovascular events independent of left ventricular end-diastolic pressure. *Am Heart J* 2009;158:777-783.
55. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, *et al.* Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594-600.
56. St Peter JV, Hartley GG, Murakami MM, Apple FS. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in obese patients without heart failure: relationship to body mass index and gastric bypass surgery. *Clin Chem* 2006;52:680-685.
57. Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL. Understanding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol* 2008;101:89-94.
58. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006;152:1071-1076.
59. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, *et al.* N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005;46:660-666.
60. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-133.
61. Nagueh SF. Echocardiographic assessment of left ventricular relaxation and cardiac filling pressures. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:154-159.

62. Tabata T, Thomas JD, Klein AL. Pulmonary venous flow by doppler echocardiography: revisited 12 years later. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1243-1250.
63. Jensen JL, Williams FE, Beilby BJ, Johnson BL, Miller LK, Ginter TL, *et al.* Feasibility of obtaining pulmonary venous flow velocity in cardiac patients using transthoracic pulsed wave Doppler technique. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:60-66.
64. Bess RL, Khan S, Rosman HS, Cohen GI, Allebban Z, Gardin JM. Technical aspects of diastology: why mitral inflow and tissue Doppler imaging are the preferred parameters? *Echocardiography* 2006;23:332-339.
65. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, *et al.* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794.

ARTIGO EM INGLÊS

Increased circulating levels of MMP-9 and changes in
echocardiographic indexes of cardiac relaxation and compliance in
metabolic syndrome

Abstract

Background: Diastolic dysfunction is prevalent in patients with metabolic syndrome, potentially attributed to increased hemodynamic stress, or to direct effects of the syndrome on cardiac extracellular matrix.

Objectives: To compare diastolic function measured by echocardiography and circulating levels of metalloproteinase-9 (MMP9), plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP1), and natriuretic peptides (NT-proBNP) in patients with metabolic syndrome, diabetes and in healthy volunteers.

Methods: We enrolled subjects between 30-55 years old in three distinct groups: obese with metabolic syndrome (MS, n=76), type 2 diabetes (Diab, n=17) and healthy controls (CTR, n=30). We performed clinical evaluation, functional and structural measurements by echocardiography, biochemical analysis including ultra-sensitive plasma-C-reactive protein (us-CRP), and ELISA assays to measure MMP9, TIMP1 and NT-proBNP levels.

Results: There was a progressive pattern of diastolic dysfunction across the three groups from healthy controls to diabetic patients, as showed by increasing peak mitral A wave velocities ($P < 0.0001$) and reducing tissue Doppler peak E' wave velocities ($P < 0.0001$) among groups. Levels of MMP9 were higher in MS and Diab ($P = 0.002$), while TIMP1 levels were higher only in Diab ($P = 0.003$). Levels of MMP9 correlated with increased us-CRP and body mass index ($r = 0.21$; $P = 0.02$ and $r = 0.22$, $P = 0.012$ respectively). Levels of NT-proBNP were not different among groups.

Conclusions: Our data suggest that there are changes in echocardiographic indexes of relaxation and compliance in the metabolic syndrome and that there are too direct effects of metabolic syndrome on cardiac extracellular matrix,

possibly mediated by mechanisms such as obesity and inflammatory activity, resulting in increased MMP9 levels.

Introduction

Metabolic syndrome is considered a combination of several risk factors associated with cardiovascular disease and type 2 diabetes, showing an elevated (around 30%) and growing prevalence in the Brazilian population (1,2) How these different factors contribute to the physiopathology of the development of the syndrome remains controversial (3). More recently, visceral obesity and underlying inflammation state have emerged as central determinants of the syndrome (4). Whether cardiovascular adaptive mechanisms are exclusively a consequence of each component of the metabolic syndrome or if there are direct myocardial effects through common mechanisms is unclear.

Diastolic dysfunction is prevalent in patients with metabolic syndrome, even in the absence of hypertension and diabetes (5), regardless of left ventricular mass (6,7). It predicts worse outcomes independently of other comorbidities (8). In metabolic syndrome, abnormalities in diastole are mainly attributed to increased hemodynamic stress, which are particularly driven by sympathetic activity and renin-angiotensin-aldosterone system (9,10). This would increase cardiac injury through high hemodynamic stress, high left filling pressures and consequent increased natriuretic peptides (NT-proBNP) synthesis (11).

Furthermore, diastolic dysfunction could be also secondary to a sustained inflammatory activity leading to changes in the cardiac extracellular matrix, contributing to adverse ventricular remodeling (12). Matrix metabolism is tightly regulated by the interaction of enzymes called metalloproteinases (MMPs) and plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMPs), which will

govern collagen turnover, influencing ventricular relaxation and complacence accordingly (13).

Concomitant analysis of clinically-used echocardiographic parameters of diastolic function and of biological markers of remodeling such as MMPs and TIMPs, as well as mediators such as NT-proBNP, in the setting of metabolic syndrome may help to better understand how these players are involved in the progression of cardiovascular abnormalities associated with metabolic syndrome. This approach may also provide insights into potential therapeutic interventions. The balance between MMP9 and TIMP1 and its association with ventricular remodeling has been extensively studied in different settings (14,15). Presently, such interactions involving the cardiac role of MMP/TIMPs and NT-proBNP in the context of metabolic syndrome are unclear; in particular, the pattern of echocardiographic parameters of diastolic dysfunction with regards to these factors remains poorly explored.

Thus, in this study we investigated cardiac remodeling parameters measured by echocardiography in patients with metabolic syndrome compared to patients with diabetes and healthy volunteers and its association with circulating levels of MMP9, TIMP1 and NT-proBNP.

Methods

Patients

In this cross-sectional study we enrolled subjects between 30-55 years old in three distinct groups: metabolic syndrome, type 2 diabetes and healthy controls. The metabolic syndrome group consisted of patients with body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ and $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ plus waist circumference $\geq 95 \text{ cm}$ and at least two other metabolic syndrome criteria according to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) (16). The type 2 diabetes group consisted of patients under oral hypoglycemic treatment free of established cardiovascular disease, recruited in the endocrinology outpatient clinic of the institution. Controls consisted of healthy subjects recruited locally. These groups were matched for age-group and gender to the metabolic syndrome group. Exclusion criteria were pregnancy, lactation, creatinine $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$, musculoskeletal, inflammatory or chronic diseases, liver or thyroid dysfunction, corticosteroid or use of anorectics. The study was approved by the Institutional Ethics and Research Committee and all participants gave written informed consent prior to enrolment.

Clinical assessment

Blood pressure was measured in triplicate after five minutes at rest with an aneroid sphygmomanometer (Tykos, Welch Allyn, USA), and the average was taken as well as heart rate. Height was measured with a wall mounted stadiometer, and weight was measured on electronic scale with light clothes and no shoes on. Waist was measured between the last rib and iliac crest.

Biochemical analysis

Blood samples were collected in fasting state. Insulin was measured by electrochemiluminescence (Roche, Switzerland). Ultra-sensitivity plasma-C-reactive protein (us-CRP) was measured by immunonephelometry (Roche, Switzerland). Lipid profile was enzymatically measured (Roche, Switzerland), and LDL cholesterol was calculated according to Friedewald formula whenever triglycerides were below 400 mg/dL. Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated according to the formula: $\text{insulin fasting (mU/L)} \times \text{glucose fasting (mmol/L)} / 22,5$, and was used to determine insulin resistance (17). All coefficients of variation were below 6% range across measured results.

Echocardiographic study

Images were obtained using an EnVisor C HD ultrasound system (Philips Medical, Andover, MA, USA), equipped with a 4 to 2 MHz sectorial transducer. Sampling cine loops and static images were digitally recorded according to a specific protocol, including M-mode, 2-dimensional, and Doppler modalities. Images were read off-line in a dedicated workstation (ComPACS, Medimatic Srl, Italy) by a single investigator.

Left ventricle (LV) internal dimension, septum and posterior wall thicknesses were measured on paraesternal longitudinal bidimensional images. Left atrial (LA) volume was measured at the end-ventricular systole from apical 4-chamber views just before the mitral valve opening and it was indexed to the body surface area to obtain the LA volume index (LAVI).

Diastolic function was evaluated from mitral inflow Doppler measurements which included maximum early flow velocity in diastole (E), maximum late velocity flow in diastole (A) and the deceleration time of the early mitral filling wave (DT). Peak Tissue Doppler velocities from early (E') and late (A') mitral annulus were assessed, considering values as the average of septal and lateral wall measurements. From these measurements, we calculated the E/A ratio (18) and also the E/E' ratio to estimate mean left atrial pressure (19).

Left ventricle volumes and ejection fraction were calculated by Teichholz formula. Left ventricle mass was calculated according the American Society Echocardiography formula (20) and indexed to body height to the power of 2.7 to assess the impact of obesity on LV mass (21). Relative wall thickness (RWT) was defined as (septum + posterior wall thickness)/LV diastolic diameter. We also performed additional LV functional analysis calculating Doppler derived cardiac index from the LV outflow tract stroke volume. In order to estimate afterload, we calculated end-systolic stress and stroke work (22).

All measurements were performed according to recommendations from the American Society of Echocardiography using an average of up to 3 consecutive cardiac cycles (20,23). Intrareader coefficients of variation of echocardiographic measurements ranged from 8% to 13%.

ELISA assays

Fasting venous blood samples (15 mL) were collected into ethylenediamine tetraacetic acid-containing tubes. Samples were immediately cold centrifuged at 4°C at 3,000 g during 20 min and plasma was stored frozen

at -70°C for subsequent blind analyses performed simultaneously for all samples.

Levels of MMP9 and of TIMP1 were measured in duplicate using commercially available ELISA kits (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA). Sensitivity for the MMP9 assay was < 0.156 ng/mL and TIMP1 assay was < 0.08 ng/mL, with mean intra- and interassay coefficients of variation of 6% and 10% respectively. Levels of NT-proBNP were measured using ELISA kits (Roche Diagnostic, France). Sensitivity for this assay was < 0.6 pmol/L.

Statistical analysis

Results were expressed as mean and SD, or percentages. Groups were compared using Chi-square or ANOVA with Tukey ad-hoc test when appropriate. Pearson linear correlation was used to investigate bivariate associations in continuous variables.

Sample size was estimated in 72 metabolic syndrome patients and 36 controls, using a P alpha <0.05 and P -Beta >0.8 , considering an effect size of 0.5 standard deviation, close to that found in two related studies: Tayebjee *et al* (14) which compared MMP9 and diastolic function in hypertensive and control patients and de las Fuentes *et al.* (6) that compared diastolic function by echocardiography between metabolic syndrome and control subjects. P values of <0.05 were considered of statistical significance across the analysis. Statistical analysis was performed using SPSS software package (SPSS 15.0 Inc USA).

Results

Clinical characteristics

We enrolled 123 individuals in the study: 76 patients with metabolic syndrome (43.3 ± 7.9 y, 65% male); 17 with type 2 diabetes (54.2 ± 7.2 y, 53% male) and 30 control subjects (40.9 ± 6.6 y, 63% male). Clinical and laboratorial characteristics of the three groups are shown in **Table 1**. Overall, patients with diabetes were older and the metabolic syndrome group had increased weight and heart rate. Metabolic syndrome individuals had intermediate values of systolic blood pressure and insulin resistance (HOMA-IR) between controls and patients with diabetes. Inflammatory activity as measured by us-CRP was higher in metabolic syndrome and type 2 diabetes groups.

Table 1 - Clinical and laboratory characteristics of healthy controls, metabolic syndrome and diabetes groups.

| | CTR | MS | Diab |
|---------------------------|---------------|---------------|----------------|
| | (n=30) | (n=76) | (n=17) |
| Male (%) | 63.3 | 65.3 | 52.9 |
| Age (y) | 40.9(6.6) | 43.3(7.9) | 54.2(7.4) †§ |
| BMI (kg/m ²) | 24.9(2.6) | 34.7(2.8) * | 30.7(4.4) †§ |
| Waist (cm) | 86.1(8.9) | 106.7(7.3) * | 104.4(18.6) † |
| SBP (mmHg) | 115.8(10.2) | 128.0(12.7) * | 136.8(11.8) †§ |
| DBP (mmHg) | 76.3(9.1) | 81.2(9.7) * | 82.6(9.3) |
| Heart rate (bpm) | 69.9(11.0) | 86.6(10.4) * | 76.9(14.4) § |
| Total cholesterol (mg/dL) | 194.1(31.8) | 215.8(38.9) | 197.7(41.3) |
| HDL cholesterol (mg/dL) | 49.2(14.4) | 45.6(10.9) | 46.6(10.0) |
| LDL cholesterol (mg/dL) | 120(27.4) | 137.4(34.9) * | 112.8(33.2) § |
| TG (mg/dL) | 124.7(80.2) | 189.6(224) | 196.4(125) |
| Glucose (mg/dL) | 86.7(7.4) | 93.8(8.45) | 187.6(71.2) †§ |
| HOMA IR units | 1.6(0.8) | 3.4(1.6) * | 6.8(6.4) †§ |
| us-CRP (mg/dL) | 1.5(1.5) | 3.9(3.6) * | 3.7(2.9) † |

Values are mean (SD).

CTR, healthy control; MS, metabolic syndrome; Diab, type 2 diabetes

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure;

TG, triglycerides HOMA-IR, Homeostasis model assessment for insulin resistance; us-

CRP, ultrasensitive C-reactive protein;

*P<0.05 between CTR and MS; †P<0.05 between CTR and Diab; § P<0.05 between

MS and Diab

Echocardiographic parameters

Unindexed left ventricle diastolic diameter was higher in metabolic syndrome, while septum thickness and RWT were higher in patients with diabetes. Height indexed LV mass was increased in both metabolic syndrome and diabetes groups (**Table 2**).

Table 2- Cardiac structure and performance of healthy controls, metabolic syndrome and diabetes groups

| | CTR | MS | Diab |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | (n=30) | (n=76) | (n=17) |
| LVDD (cm) | 4.65(0.38) | 4.81(0.40) | 4.53(0.41) § |
| LVDS (cm) | 2.92(0.43) | 2.95(0.31) | 2.90(0.45) |
| Septum (cm) | 0.88(0.14) | 0.94(0.14) | 0.99(0.07) † |
| PW (cm) | 0.82(0.12) | 0.90(0.14) * | 0.88(0.09) |
| LAVI (ml/m ²) | 25.6(5.9) | 24.3(6.0) | 25.9(4.0) |
| LVMI (g/m ^{2.7}) | 32.4(7.2) | 37.8(7.5) * | 39.1(5.7) † |
| RWT | 0.36(0.05) | 0.39(0.07) | 0.41(0.04) † |
| LVEF (%) | 66.9(7.1) | 68.5(5.4) | 65.7(7.4) |
| CI (L/min/m ²) | 2464(454) | 2619(581) | 2456(421) |

Values are mean (SD).

CTR, healthy control; MS, metabolic syndrome; Diab, type 2 diabetes

LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVDS, left ventricular systolic diameter; PW, posterior wall thickness; LAVI, left atrial volume index; LVMI, left ventricular mass index; RWT, relative wall thickness; LVEF, left ventricular ejection fraction; CI, cardiac index.

*P<0.05 between CTR and MS; †P<0.05 between CTR and Diab; § P<0.05 between MS and Diab

There was a progressive pattern of diastolic dysfunction across the three groups. Although peak mitral E wave velocity and deceleration time were not different among them, peak mitral A wave velocity showed increasing values (controls = 53.1 ± 9 cm/s; metabolic syndrome = 63.4 ± 14 cm/s; type 2 diabetes = 81.4 ± 16 cm/s; $P < 0.0001$) and tissue Doppler peak E' wave velocities showed reducing values in controls, metabolic syndrome and in type 2 diabetes individuals, respectively (14.35 ± 2.98 cm/s; 12.54 ± 3.1 cm/s; 10.45 ± 1.45 cm/s; $P < 0.0001$). Peak mitral A wave velocity and E/E' ratio remained significant even after adjustment for age (**Figure 1**).

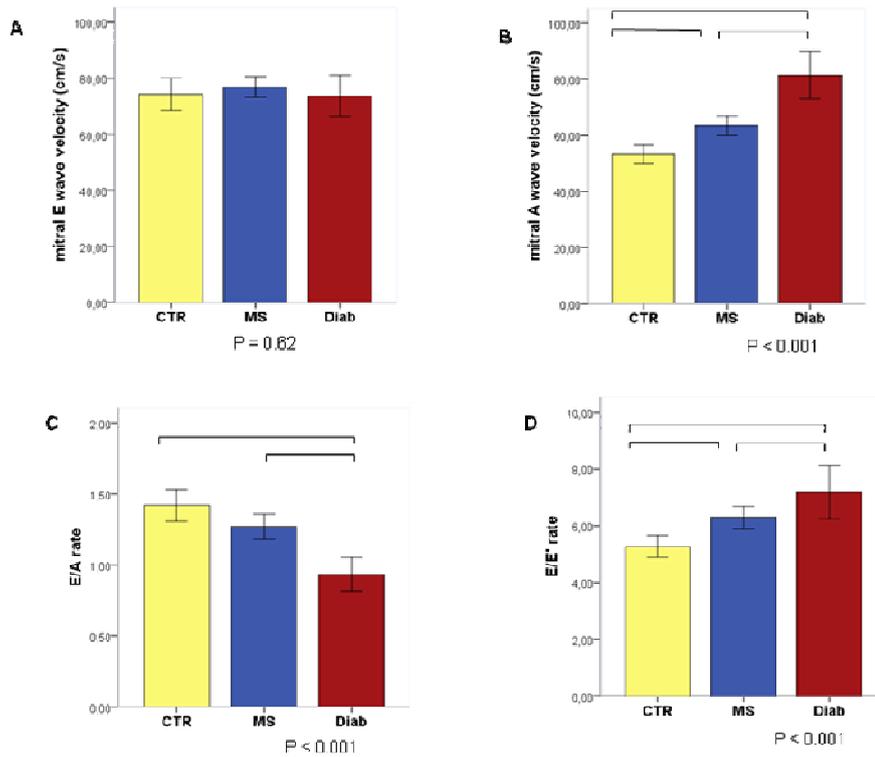


Figure 1. Echocardiographic parameters of diastolic dysfunction in healthy controls, metabolic syndrome and type 2 diabetes groups. **A.** Mitral E wave velocity. **B.** Mitral A wave velocity **C.** E/A ratio and **D.** E/E' ratio. CTR: controls; MS: metabolic syndrome; Diab: type 2 diabetes. Bars indicate differences between groups with $p < 0.05$.

Systolic function measured by ejection fraction and cardiac index was not different among groups (**Table 2**). Stroke work was increased in metabolic syndrome compared to other groups (controls = 108.7 ± 21.7 g*m; metabolic syndrome = 136.1 ± 33.7 g*m; type 2 diabetes = 118.5 ± 23.2 g*m; $P < 0.0001$), while end systolic stress was increased in both metabolic syndrome and type 2 diabetes (controls = 117.3 ± 19.0 dynes/cm²; metabolic syndrome = 122.4 ± 16.1 dynes/cm²; type 2 diabetes = 133.1 ± 17.9 dynes/cm²; $P = 0.012$).

Circulating biomarkers

Levels of NT-proBNP were similar among groups (controls = 23.6 ± 21.7 pg/mL; metabolic syndrome = 29.9 ± 21.9 pg/mL; type 2 diabetes = 35.8 ± 24.7 pg/mL; $P = 0.187$). Levels of MMP9 were higher in metabolic syndrome and diabetes (controls = 330 ± 162 ng/mL; metabolic syndrome = 503 ± 237 ng/mL; type 2 diabetes = 476 ± 219 ng/mL; $P = 0.002$), while TIMP1 levels were increased only in patients with diabetes (controls = 220 ± 57 ng/mL; metabolic syndrome = 210 ± 55.5 ng/mL; type 2 diabetes = 262 ± 58 ng/mL; $P = 0.003$). **(Figure 2).**

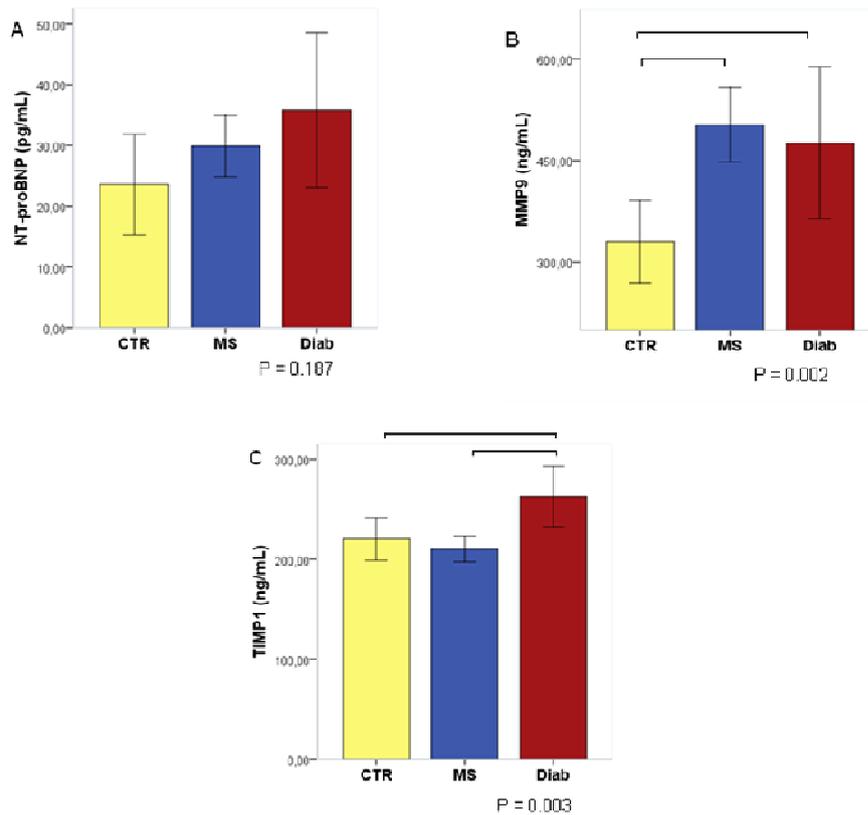


Figure 2. Biological markers circulating of cardiac remodeling in healthy controls, metabolic syndrome and type 2 diabetes groups. **A.** Levels of serum NT-proBNP. **B.** Levels of MMP9. **C.** Levels of TIMP1. CTR: healthy controls; MS: metabolic syndrome; Diab: type 2 diabetes. Bars indicate differences between groups with $p < 0.05$.

Levels of MMP9 correlated with increased us-CRP concentrations ($r = 0.21$; $P = 0.02$) and body mass index values ($r = 0.22$, $P = 0.012$). Levels of TIMP1 correlated with increased height indexed LV mass ($r = 0.19$, $P = 0.04$). No correlation was found between cardiac extracellular matrix activity markers and NT-proBNP levels, neither with echocardiographic parameters of diastolic function. Concentrations of us-CRP were also associated with height-indexed

LV mass and peak mitral A wave velocity ($r = 0.221$; $P = 0.016$ and $r = 0.199$; $P = 0.032$, respectively).

Discussion

In this study, we demonstrated that in patients with metabolic syndrome there are changes in echocardiographic parameters of diastolic function, at an intermediate degree compared to those present in patients with diabetes and normal controls. We also found that cardiac extracellular matrix activity, measured by MMP9 and TIMP1 levels, may play a role in this adaptive process, independently of the predominantly hemodynamic-driven factors, expressed by NT-proBNP.

Our results are in accordance with previous studies which showed that metabolic syndrome is associated with increased LV mass and LV diastolic dysfunction, while maintaining preserved LV systolic function (6,7,24). The observed progressive pattern of increasing peak mitral A wave velocity and decreasing tissue Doppler E' wave, with no difference in the peak mitral E velocity related to the degree of metabolic dysfunction was similar to that showed by de las Fuentes *et al.*(6). Although these altered parameters appeared predominantly related to LV compliance and relaxation components of diastole, these investigators suggested that the mechanisms by which metabolic syndrome leads to impaired LV diastolic function remain unclear. Thus, the concomitant analysis of clinically-used echocardiographic parameters of diastolic function with biological markers and mediators of remodeling could help to better understand the role of metabolic syndrome in the pathogenesis of diastolic function.

The increased hemodynamic stress described in metabolic syndrome could be underlined in our study by the differences observed in heart rate, blood pressure, systolic work and end-systolic stress among study groups. The progressive pattern of E/E' ratio among groups could indicate increase in preload. Nevertheless, the magnitude of the differences found seemed to be not fully sufficient to lead to an increase in diastolic parietal stress and consequently higher NT-proBNP levels. This aspect reinforces the hypothesis that adaptive mechanisms beyond hemodynamics may play a role on the altered diastolic function demonstrated in this study.

Metabolism of extracellular matrix is an important determinant of relaxation and LV stiffness. Since an isolated echocardiographic marker of these diastolic properties is lacking (23). We also measured plasma levels of MMP9 and of TIMP1. We found increased levels of MMP9 in metabolic syndrome and in type 2 diabetes groups, while TIMP1 was increased only in the latter. This could indicate a progressive pattern among groups. Activity of MMP-9 could favor the degradation of other extracellular matrix components (i.e. gelatin, proteoglycans collagens IV, V, VII fibronectin, elastin) over collagen type I, increasing tissue concentration of the latter, contributing to increase cardiac extracellular matrix stiffness. The finding of increased TIMP-1 levels (an endogenous inhibitor of MMP-9) only in the type 2 diabetes group could represent a further advanced stage of extracellular matrix remodeling where TIMP-1 prevents type I collagen breakdown by MMPs (14). Levels of TIMP1 have been associated with echocardiographic evidence of diastolic dysfunction (25). Gonçalves *et al* (26) studied 25 patients with metabolic syndrome and 25 healthy controls and found increased levels of both MMP9 and TIMP1 in the

first group; however, metabolic syndrome patients in their study seemed to present a further advanced dysmetabolic status, which could explain the differences from our study. Moreover we found a positive correlation between levels of MMP9 with body mass index and with us-CRP, reinforcing the notion that obesity and the associated inflammatory status could act directly in cardiac relaxation and compliance, independently of hemodynamic mechanisms.

The study has some limitations. We intended to interpret multifactorial mechanisms based on a strict subset of noninvasive markers, which showed a relatively narrow difference between groups; however, this could be viewed as a study strength since findings from this limited set of variables was consistent with our hypothesis. Also, we aimed to study patients across a wide range of metabolic dysfunction including diabetic patients, however, due to inherent characteristics of the disease, the achieved type 2 diabetes group sample size was limited and patients were older. Age is known to influence echocardiographic parameters of diastolic function (27); nonetheless, our main findings of mitral A wave velocity and E/E' ratio remained significant after age adjustment. To further assess this potential limitation we also performed additional analysis excluding the diabetes group, reaching similar results (data not shown). Finally, although echocardiographic acquisition was not group blinded, measurements were made off-line, minimizing potential bias.

In conclusion, in this study we showed that changes in diastolic function described in metabolic syndrome as assessed by indexes of relaxation and compliance may be secondary to changes in cardiac extracellular matrix, possibly mediated by mechanisms such as obesity and inflammatory activity, resulting in increased levels of MMP9. A minor role of hemodynamic effects

could not be excluded, as indexes of increased wall stress were observed, even though its magnitude was not capable to trigger increased NT-proBNP synthesis. Identification of direct effects of metabolic syndrome on the heart within the continuum of its pathogenesis may help to plan focused interventions to prevent full development of cardiovascular clinically relevant events.

References

1. Oliveira EPD, Souza MLAD, Lima MDDAD. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano [Prevalence of metabolic syndrome in a semiarid rural area in Bahia]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:456-465.
2. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil [Prevalence of metabolic syndrome in population based study], Vitória, ES - Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:1143-1152.
3. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, 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.
4. Schmidt MI, Duncan BB. Diabesity: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1120-1130.
5. 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;83:1350-1357.
6. de las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, Waggoner AD, Soto PF, Gropler RJ, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J* 2007;28:553-559.

7. Masugata H, Senda S, Goda F, Yoshihara Y, Yoshikawa K, Fujita N, *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:897-903.
8. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart* 2009;95:813-818.
9. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DASG. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004;44:847-852.
10. de Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2010;100:525-534.
11. Ceyhan C, Unal S, Yenisey C, Tekten T, Ceyhan FBO. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:253-259.
12. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*. 2010;121:1645-1654.
13. Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovasc Res* 2000;46:214-224.
14. Tayebjee MH, Nadar SK, MacFadyen RJ, Lip GY. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 levels in patients with hypertension: Relationship to tissue Doppler indices of diastolic relaxation. *American Journal of Hypertension* 2004;17:770-774.
15. Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, *et al.* Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular

- risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109:2850-2856.
16. ATP III. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
 17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
 18. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:271-292.
 19. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000 Oct;102:1788-1794.
 20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.

21. De Simone G, Devereux R, Daniels S, Koren M, Meyer R, Laragh J. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *JAmCollCardiol* 1995;25:1056-1062.
22. de Simone G, Chinali M, Galderisi M, Benincasa M, Girfoglio D, Botta I, et al. Myocardial mechano-energetic efficiency in hypertensive adults. *J.Hypertens* 2009;27:650-655.
23. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-133.
24. Grandi AM, Maresca AM, Giudici E, Laurita E, Marchesi C, Solbiati F, et al. Metabolic Syndrome and Morphofunctional Characteristics of the Left Ventricle in Clinically Hypertensive Nondiabetic Subjects. *American Journal of Hypertension* 2006;19:199-205.
25. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002;40:136-141.
26. Gonçalves FM, Jacob-Ferreira ALB, Gomes VA, Casella-Filho A, Chagas ACP, Marcaccini AM, et al. Increased circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2009;403:173-177.
27. Pearson AC, Gudipati CV, Labovitz AJ. Effects of aging on left ventricular structure and function. *Am Heart J* 1991;121:871-875.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome metabólica é uma condição inflamatória e está associada a um maior risco cardiovascular. A identificação precoce de alterações em órgãos-alvo, pode ajudar na redução desse risco, a partir do reconhecimento de novos alvos terapêuticos, como os mecanismos mediados pela inflamação.

A disfunção diastólica é prevalente na SM e um marcador de morbidade e mortalidade cardiovascular. Esta condição pode representar uma via inicial de alteração cardíaca na SM. A associação entre disfunção diastólica e inflamação seria consistente com o achado de um solo comum entre os componentes da SM e suas consequências, sobrepondo-se a influência de consequências hemodinâmicas coexistentes nesta condição.

Nesse contexto, foi estudada uma população com SM de baixo risco cardiovascular, no espectro inicial da doença, mas com grande potencial inflamatório advinda da obesidade visceral. O achado de um efeito direto da SM na matriz extracelular cardíaca, identificada por elevação dos níveis de MMP9, como marcador de fibrogênese e por parâmetros ecocardiográficos de complacência e relaxamento ventricular, com correlação positiva com os níveis de proteína-C-reativa, é condizente com a nossa hipótese inicial. Isso é reforçado pela inalteração dos níveis séricos de NT-proBNP, que mostra menor contribuição do aspecto hemodinâmico presente nesta condição.

Novos estudos devem continuar a busca de evidências mais diretas de fibrose cardíaca e sua associação com inflamação, seja por análise de amostras teciduais ou por marcadores mais diretos de fibrogênese, como o pró-peptídeo carboxi-terminal do procolágeno tipo I (PICP). Além disso, ainda é necessário esclarecer se a reversão do maior potencial inflamatório traduz-se

em melhora da função diastólica e real diminuição do risco cardiovascular atribuído a síndrome metabólica.

ANEXOS**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**
Termo de Consentimento Livre e EsclarecidoCódigo ID

Projetos Conjuntos de Pesquisa:

Efeitos da orientação alimentar e exercícios físicos nas medidas ecocardiográficas da gordura epicárdica em pacientes com síndrome metabólica. Pesquisador Responsável: Murilo Foppa – Tel (051) 2101-8287 e Pesquisador executor: Maurício Junges – Tel. (051) 9822-2034;

Relação da composição e metabolismo da matrix extracelular com a função diastólica em indivíduos com síndrome metabólica. Pesquisadora Responsável: Nadine Clausell – Tel (51)2101-8344 e Pesquisadora executora: Ângela Santos –Tel (051) 9328-4757;

Comitê de Ética em Pesquisa HCPA -2101 -8308

Prezado

Sr(a): _____:

Estamos lhe convidando para participar de uma pesquisa científica da área médica que está sendo conduzida nesta instituição. O(A) Sr(a). é livre para decidir por participar ou não do estudo após ler o restante do termo e sua recusa não implicará em nenhum prejuízo do atendimento neste hospital. Todas as informações obtidas estarão à sua disposição ou de seu médico se assim desejar. Todos os resultados referentes ao estudo serão utilizados para fins exclusivos de pesquisa, sendo resguardada total confidencialidade e anonimato. O Sr.(a) está sendo convidado para este estudo por ser

considerado(a) uma pessoa não portadora da chamada Síndrome Metabólica, permitindo a comparação dos dados e melhor entender as alterações presentes na Síndrome Metabólica.

Objetivos: Avaliar a quantidade de gordura acumulada ao redor do coração e outras medidas relativas ao tamanho e funcionamento do coração dos seus vasos sanguíneos; Determinar a presença e o nível de substâncias na circulação sanguínea referentes ao funcionamento do coração, marcadores de inflamação e do metabolismo; Obter medidas de peso, altura, quantidade de gordura corporal, circunferência da cintura e da pressão arterial. As avaliações e exames serão realizados em duas oportunidades com o intervalo de 12 semanas

Método: Parte dos objetivos acima expostos será avaliada através de um exame de ultrassonografia, tanto do coração como de uma artéria do braço. Durante o exame será inflado um aparelho de medida de pressão no antebraço por alguns minutos e será administrado um jato de nitroglicerina embaixo da língua naqueles pacientes sem pressão baixa. O exame dura cerca de 30 minutos e durante o exame o (a) Sr (a) permanecerá deitado (a). Também será realizada a coleta de aproximadamente 15 mL de sangue de uma veia do braço através de uma picada de agulha.

Riscos: A ultrassonografia é um exame não invasivo e que não causa dor que pode lhe acarretar um leve desconforto passageiro por permanecer deitado na mesma posição, pela pressão do manguito inflado no antebraço e pelo contato

do sensor do aparelho com o tórax. O uso de nitroglicerina sublingual pode causar queda transitória da pressão arterial e sensação de tontura ou dor de cabeça. A picada de agulha para coleta de sangue pode causar uma dor leve e uma mancha roxa passageira no local da picada.

Se estiver de acordo participar deste estudo, por favor assine na linha abaixo:

Local e Data:

Assinatura do paciente:

Assinatura do pesquisador:

Testemunha:

Questionário de coleta de dados

Número do participante: _____ Data da visita: _____

Nome: _____

Endereço: _____ CEP _____

Telefones _____

Prontuário no HCPA: _____ Etnia: _____

Idade: _____ Sexo F() M () Profissão: _____

HF de DM2 ? S () N ()

HF coronariopatia (< 55 homens, < 65 mulheres) S () N ()

Fumo? N () S () Há quanto tempo? _____ Ex – fumante?

_____ tempo de fumo _____ tempo de suspensão

Fumante atual maior ou igual a 20 cig ao dia: _____

Fármacos em uso: _____

Hábitos: German Diabetes Risk Score Escore : _____

Carne vermelha > 150 g ao dia S () N ()

Café < 1 xícara ao dia 1-3 xícaras () > 3 xícaras () Não toma ()

Álcool entre 10-40 g ao dia S () Não bebe ou menos () mais ()

Pão integral ou preto 1 fatia ao dia ou mais S () quantas ? ____ N ()

Horas de caminhada, ciclismo, jardinagem, natação por semana

_____ h/semana

Exercício habitual: Não faz () Sim: ()

- A. Leve menor que duas vezes por semana, irregular
- B. Leve, até duas vezes por semana há menos de 3 meses
- C. Leve, até duas vezes por semana há mais de 3 meses
- D. Regular, moderado, 3 ou mais vezes por semana há menos de 3 meses
- E. Regular, moderado, 3 ou mais vezes por semana há mais de 3 meses
- F. Regular a intenso com treino mais que 3 vezes por semana há mais de 3 meses

Medidas antropométricas:

Peso _____ Alt: _____ IMC: _____ Cintura _____ Quadril _____

Bioimpedância: _____ % gordura _____ kg de gordura

PA 1 _____ PA 2 _____ PA3 _____ FC _____

Exames laboratoriais:

Colesterol total _____ HDL _____ TG _____ LDL _____

Glicose _____ Insulina _____ HbA1C _____ Homa : _____

PCR _____ NT-Pro – BNP _____

MMP9 _____ TIMP1 _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)