

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

TESE DE DOUTORADO

**Diabetes e estrutura ventricular esquerda em Afro-americanos:
Questões metodológicas em estudos epidemiológicos e dados do
Estudo ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities Study*)**

MURILO FOPPA

Orientador

Bruce B. Duncan

Porto Alegre, maio de 2004.

*“Per me si va nella città dolente,
Pe me si va nell’eterno dolore,
Per me si va tra la perduta gente.
Giustizia mosse il mio alto fattore:
Fecemi la divina potestate,
La somma sapienza e il primo amore.
Dinanzi a me non fur cose create,
Se non eterna, ed io eterna duro:
Lasciate ogni speranza, voi, ch’entrate!”*

*Inferno - Canto Terzo
Dante Alighieri. La Divina Commedia*

F691d Foppa, Murilo
Diabetes e estrutura ventricular esquerda em afro-americanos :
questões metodológicas em estudos epidemiológicos e dados do
estudo ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities Study*) / Murilo
Foppa ; orient. Bruce B. Duncan. – 2004.
117 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares. Porto Alegre, BR-RS,
2004.

1. Diabetes mellitus 2. Hipertrofia ventricular esquerda 3.
Características de estudos epidemiológicos 4. Afro-americanos I.
Duncan, Bruce Bartholow II. Título.

NLM: WG 220

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Índice

Índice.....	4
Resumo	6
Abstract.....	7
Preâmbulo	8
Marco Teórico.....	9
Aspectos Epidemiológicos da Miocardiopatia Diabética.....	9
Diabetes nos Mecanismos Compensatórios do Coração	9
Dilatação Ventricular e Hipocinesia	10
Hipertrofia e Remodelamento da Geometria Ventricular.....	10
Disfunção Diastólica.....	13
Fisiopatologia dos Efeitos do Diabetes e Glicose.....	14
Efeitos diretos da Glicose	15
Disfunção Endotelial e Resistência Insulínica.....	15
Obesidade – Inflamação - Resistência Insulínica –Remodelamento Ventricular.....	16
Resumo do Marco Teórico.....	19
Referências.....	21
Echocardiography-based Left Ventricular Mass Estimation:	26
What of that we measure is really hypertrophy?.....	26
ABSTRACT.....	26
Keywords:.....	26
Introduction.....	27
Left Ventricular Measurement.....	28
Imaging - Mode and Acquisition	28
Estimating Left Ventricular Volume	29
Defining Border Limits - Conventions of Layer Measurements	30
Calculating Mass (Left Ventricular Mass Formulas).....	32
Indexing for Body Size	33
Determining Cut-off Points.....	34
Evaluation of Left Ventricular Structure	36
Role of additional factors in left ventricular mass and hypertrophy determination	38
Clinical correlates of left ventricular hypertrophy.....	39
Comparison with other Imaging Methods	41
Conclusions.....	42
Reference List.....	43
Anexo 1: Ecocardiografia na Avaliação da Hipertrofia Ventricular Esquerda:	51
Quanto do que medimos é realmente hipertrofia? (Versão em Língua Portuguesa).....	51
Diabetes, gender, and left ventricular structure in African-Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.....	76
ABSTRACT.....	78
INTRODUCTION	80
METHODS	81
RESULTS	83
DISCUSSION.....	85
REFERENCES	89
Anexo 2: Diabetes, sexo e estrutura ventricular esquerda em Afro-americanos: O Estudo ARIC (Versão em Língua Portuguesa).....	99
Agradecimentos	118

Resumo

Diabetes e estrutura ventricular esquerda em Afro-americanos: Questões metodológicas em estudos epidemiológicos e dados do Estudo ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities Study*)

Autor: Dr. Murilo Foppa, ScM; Orientador: Prof. Dr. Bruce B. Duncan, PhD.

Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação: Ciências Cardiovasculares.

Universidade Federal Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2004.

Hipertrofia ventricular esquerda é um importante fator de risco em doença cardiovascular e pode ser responsável por parte do elevado risco cardiovascular associado a diabetes. Apesar de que o estresse hemodinâmico seja classicamente indicado como causa da injúria miocárdica que leva ao remodelamento, a injúria associada aos fatores neuro-humorais e a sinalização celular através da ativação imuno-inflamatória também desempenham um papel, acompanhando os mecanismos recentemente descritos na síndrome metabólica, particularmente na obesidade, onde a ativação do sistema imune inato leva a uma resposta inadequada crônica mediada por citocinas em diversos sistemas corpóreos. A ecocardiografia tem sido usada para identificar anormalidades da estrutura cardíaca, porém, variações metodológicas e os diversos ajustes para os determinantes da massa ventricular como idade, sexo, tamanho corporal e outros correlatos clínicos são motivo de debate, assim como a definição dos estados de anormalidade, tanto para hipertrofia ventricular esquerda, como para outras medidas da estrutura ventricular. Em uma amostra populacional de 1479 Afro-Americanos do Estudo ARIC, investigamos de forma estratificada e multivariada as associações independentes entre diabetes e as alterações estruturais do ventrículo esquerdo, definidas por hipertrofia ventricular, aumento da espessura relativa e padrões geométricos anormais. Encontramos prevalências elevadas de alterações estruturais nos indivíduos com diabetes. Diabetes associou-se com hipertrofia ventricular em ambos os sexos e com espessura parietal aumentada e padrões geométricos anormais nas mulheres. Na maior parte dos modelos, as associações com diabetes foram minimizadas com os ajustes para obesidade, sugerindo que o impacto da obesidade sobre as alterações estruturais vistas em diabetes pode ser mediado por fatores outros do que a hiperglicemia. Essas novas evidências estão em sintonia com o conhecimento contemporâneo descrito.

Abstract

Diabetes and left ventricular structure abnormalities in African-Americans: Methodologic issues in epidemiologic studies and The ARIC Study (*The Atherosclerosis Risk in Communities Study*)

Author: Murilo Foppa, MD, ScM; Advisor: Bruce B. Duncan, MD, PhD.

Ph. D. Degree Thesis. Post-graduate Studies Program: Cardiovascular Sciences.

Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2004.

Left ventricular hypertrophy is an important risk factor in cardiovascular disease, which may respond for some of elevated cardiovascular risk associated with diabetes. Though hemodynamic stress has classically been indicated as a cause of myocardial injury that leads remodeling, injury associated with neuro-humoral factors and cellular signaling through an immune-inflammatory activation play a role. Much of that parallels mechanisms recently described in the Metabolic Syndrome, and particularly in obesity, where an innate immune system activation leads to a chronic inappropriate response mediated through cytokines in diverse bodily systems. Echocardiography has been used to identify structural abnormalities, but definition of methodologic and the adjustment for left ventricular mass determinants such as gender, age, body-size variables and other clinical correlates is matter of variability among studies, as so is the definition of of left ventricular structural abnormalities. In a population-based sample of 1479 African-Americans from The ARIC Study, we investigated in stratified and multiply-adjusted analyses the independent associations among diabetes and left ventricular structural abnormalities, defined by left ventricular hypertrophy, increased relative wall thickness and abnormal geometric patterns. We found higher prevalences of ventricular abnormalities in those with diabetes. Diabetes was associated with left ventricular hypertrophy in both genders, and with increased relative wall thickness and abnormal geometric patterns only in women. In most of analyses, associations with diabetes decreased considerably with adjustment for measures of obesity, suggesting that the impact of obesity on structural abnormalities seen in diabetes may be due to factors other than hyperglycemia. These additional evidences are in accordance with the contemporary knowledge stated.

Preâmbulo

É grande o impacto do diabetes e suas implicações na doença cardiovascular. Um dos reflexos disso pode ser identificado pela imensa produção da comunidade científica tentando identificar as intrincadas relações dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos, assim como as formas de aplicá-los na melhora da saúde. O caminho ainda é longo e novas hipóteses têm sido elaboradas, incorporando os conhecimentos da área básica à investigação clínica.

Utilizamos como base para nossas investigações o estudo ARIC, uma coorte de base populacional financiada pelo governo norte-americano da qual o Prof. Dr Bruce B. Duncan é um dos investigadores, possibilitando o acesso aos dados. Esse tipo de estudo é cada vez mais empregado para testar hipóteses desenvolvidas com o auxílio das ciências básicas e experimentais. Amostras de base populacional permitem melhor avaliar a simultaneidade dos diversos processos envolvidos e a magnitude deles, fora do ambiente experimental, acelerando a consolidação do conhecimento científico.

Compõe esta tese uma colaboração original, abordando as relações entre o fatores associados ao metabolismo da glicose e insulina com a hipertrofia e alterações estruturais do ventrículo esquerdo, um marcador prognóstico importante em doença cardiovascular. Abordamos também uma revisão sobre parte dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos nas hipóteses testadas e revisamos criticamente critérios técnicos e clínicos envolvidos na avaliação da hipertrofia ventricular esquerda pela ecocardiografia.

Marco Teórico

Aspectos Epidemiológicos da Miocardiopatia Diabética.

Estima-se que o diabetes seja um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular, pois está presente em aproximadamente 8% da população adulta brasileira, com uma proporção equivalente de pacientes com tolerância diminuída à glicose(1).

A associação entre diabetes e doença cardiovascular é mais forte quando observamos que a doença aterosclerótica macrovascular é responsável por aproximadamente 65% das mortes nos diabéticos(2), caracterizando a doença aterosclerótica como a principal causa de complicações clínicas em diabéticos(3).

Além da doença coronariana aterosclerótica, pode-se identificar disfunção miocárdica mesmo na ausência de lesões coronarianas epicárdicas como descrito por Rubler et al. em 1972(4). Quando da autopsia de 4 pacientes com nefropatia diabética, ele observou que os pacientes apresentavam dilatação e disfunção ventricular na ausência de obstruções coronarianas epicárdicas, sugerindo o envolvimento de outros mecanismos fisiopatogênicos. Dessa forma foi caracterizado este estado como miocardiopatia diabética.

Já no início da década de 70, grandes estudos populacionais, como o Estudo de Framingham, corroboraram estes achados. Identificou-se que pacientes com diabetes tinham de 4 a 8 vezes mais chances de apresentarem insuficiência cardíaca e que o prognóstico desses era pior(5). Estudos populacionais mais recentes mostram que a incidência de insuficiência cardíaca é 20% maior em diabéticos e, nos idosos com insuficiência cardíaca, a presença de diabetes aumenta em 10 vezes a mortalidade(6). O risco absoluto de mortalidade pelo diabetes é quase comparável ao risco associado à cardiopatia isquêmica(7;8).

Cabe ressaltar que freqüentemente os indivíduos com diabetes apresentam uma prevalência elevada de múltiplos fatores de risco para doença aterosclerótica, podendo esses responder por parte das alterações encontradas no coração.

Diabetes nos Mecanismos Compensatórios do Coração

Fatores que levam à injúria cardíaca desencadeiam o processo de remodelamento, com alterações funcionais concomitantes. Através de métodos diagnósticos não-invasivos, como a ecocardiografia, é possível identificar estágios diversos desse processo. Já foi

demonstrada a associação de diabetes com vários desses estágios, dentre eles, além da disfunção sistólica inicialmente referida, hipertrofia(9) e disfunção diastólica(10) são achados que quando presentes, estão associados a um aumento da mortalidade em outras situações clínicas. Achados mais sutis, como disfunção contrátil subclínica e alterações da composição da matriz extracelular podem ter uma relação mais específica com diabetes, mas ainda se encontram em fase investigacional e não têm um papel definido na prática clínica.

Dilatação Ventricular e Hipocinesia

Dilatação e disfunção ventricular esquerda representam o resultado final da falha dos mecanismos cardíacos de adaptação, tendo como desfecho clínico final insuficiência cardíaca. Geralmente não é possível identificar achados específicos que caracterizem o diabetes como fator causal nesse estágio. Entretanto, a ausência de outras etiologias que sejam claramente associadas à miocardiopatia, como doença valvular, hipertensão arterial ou coronariopatia, permite aumentar o grau de suspeição que o diabetes possa ser um fator etiológico associado às alterações encontradas.

Hipertrofia e Remodelamento da Geometria Ventricular

A hipertrofia é caracterizada pelo aumento inapropriado da massa ventricular esquerda. Este aumento da massa ventricular está relacionado ao diabetes, mas também à idade, sexo masculino, etnias negras e hispânicas, hipertensão arterial, obesidade, obesidade central, dislipidemia, tabagismo, ingestão aumentada de sal e atividade física(11). A presença de hipertrofia ventricular esquerda associa-se a um aumento de aproximadamente duas vezes no risco de desfecho cardiovascular e de mortalidade total(9).

Nos pacientes diabéticos a hipertrofia ventricular esquerda é mais freqüente, como demonstrado em diversos estudos de base populacional (12-16). Entretanto, Galderisi et al.(12), estudando pacientes da coorte de Framingham, identificou que o aumento da massa ventricular em diabéticos deu-se às custas do espessamento parietal e não do tamanho do ventrículo. Estudos ressaltam a associação entre o aumento da espessura parietal com hiperinsulinemia(17), resistência insulínica(18;19), IGF-1 (*insulin growth factor-1*)(20) e em menor grau com diabetes (15). Já a hipertrofia concêntrica é mais pronunciada naqueles pacientes apresentando microalbuminúria(21;22), podendo representar um processo progressivo.

São sugeridas diferenças relacionadas ao sexo na resposta ventricular esquerda ao diabetes, com um aumento da espessura parietal, ao invés de hipertrofia, proeminentemente em mulheres(12;19;23).

O aumento da massa ventricular também é visto em indivíduos com outros fatores de risco relacionados à síndrome metabólica (16;24), onde aspectos fisiopatológicos relacionados a esta síndrome podem diretamente afetar os mecanismos de adaptação ventricular.

Fisiopatologia da Hipertrofia Ventricular Esquerda.

A manutenção da homeostase hemodinâmica depende da pré-carga, pós-carga e do estado de contratilidade miocárdica. O fator mais importante para acionamento dos mecanismos compensatórios está relacionado aos estados hemodinâmicos anormais. De uma forma geral o miocárdio responde com hipertrofia às sobrecargas de pressão, como hipertensão arterial e estenose aórtica e com dilatação às sobrecargas de volume, como gestação, obesidade e insuficiência aórtica (25). Além dos fatores mecânicos, outras condições clínicas contribuem ao estímulo dos processos adaptativos através de mecanismos locais e sistêmicos, como diabetes e obesidade.

O objetivo da ativação desses mecanismos compensatórios é evitar o aumento do estresse parietal no miocárdio, que aumenta com o diâmetro e é repartido com a presença de um número maior de miofibrilas em determinada área. Esses mecanismos muitas vezes sobrepujam as necessidades para manter o estado de homeostase, trazendo conseqüências desfavoráveis à saúde.

A hipertrofia ventricular esquerda dá-se às custas de hipertrofia dos miócitos com aumento do número de sarcômeros. Esses sarcômeros podem distribuir-se em série, aumentando o comprimento, ou em paralelo, aumentando a espessura dos miócitos, que passam a apresentar características fenotípicas diversas. Simultaneamente ocorre um desequilíbrio na matrix extracelular, uma estrutura dinâmica que mantém a arquitetura entre os miócitos e o estroma, diminuindo a complacência do ventrículo e causando remodelamento pela desintegração da arquitetura tecidual(26).

O processo de remodelamento ocorre quando determinada injúria, seja ela aguda ou crônica, é capaz de ativar mecanismos com capacidade de desencadear as alterações que objetivam manter a homeostase, seja por hipertrofia ou dilatação. O rápido aumento da síntese de proteínas contráteis(27) e redução da proteólise(28) são evidenciados nas sobrecargas pressóricas, mas também ocorre em menor grau nas sobrecargas de volume.

Entretanto, esse mecanismo tem efeito limitado, logo ocorrendo sinalização intracelular para o aumento da transcrição gênica, com a produção de novos sarcômeros cujas características diferem dos normais.

Além dos estímulos mecânicos, mediadores neuro-humorais levam à ativação dessas cascatas de sinalização intracelular, estimulando a síntese de proteínas contráteis, a proliferação dos fibroblastos e afetando o equilíbrio entre produção e degradação de colágeno. A angiotensina-II e citocinas como TNF- α (*tumor necrosis factor- α*), interleucina-1, interleucina-6 têm um papel importante na modulação dos mecanismos celulares de promoção de hipertrofia. Outras substâncias como endotelina-1, neurotransmissores adrenérgicos, FGF (*fibroblast growth factor*), IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), angiotensina-II, e cardiotropina mediam essa resposta independentemente dos seus efeitos hemodinâmicos(29).

Outro mecanismo é baseado em sistemas de mecanotransdução, quando integrinas e anexinas são ativadas com movimentos da estrutura do citoesqueleto. Essas proteínas, sem atividade enzimática definida, localizadas junto à membrana celular e ligadas ao colágeno, quando estimuladas, aumentam a fosforilação de outros mensageiros secundários, com conseqüente ativação de vias de crescimento celular(30).

A maior parte dos efetores mecânicos e neuro-humorais têm como mensageiros secundários proteínas G, que atuam na fosforilação de diferentes famílias de proteinoquinasas, como MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), responsáveis pelo estímulo gênico final da expressão das proteínas contráteis(29).

As proteínas G estimulantes provocam o aumento da concentração e atividade do cálcio citosólico, favorecendo a contratilidade. Entretanto o aumento do cálcio e a ativação da calcineurina levam à desfosforilação de fatores de transcrição que induzem a expressão gênica no núcleo(29). Além do estímulo à hipertrofia, alterações do metabolismo intracelular do cálcio também afetam o desempenho contrátil, particularmente na fase ativa do relaxamento(31), comprometendo funcionalmente o miocárdio.

A resposta adaptativa de hipertrofia dos cardiomiócitos é caracterizada pela expressão de isoformas protéicas de características fetais. A proteína da miosina é constituída por um par de cadeias pesadas (MHC – *myosin heavy chain*) e dois pares de cadeias leves (MLC – *myosin light chain*). Na hipertrofia, a expressão das proteínas de cadeia pesada é modificada. observa-se o aumento das isoforma V3, ou isoforma lenta constituída por cadeias β - β , em relação às isoformas de miosina constituídas por cadeias α , presentes no coração normal. As isoformas lentas têm características onto-filogenéticas mais antigas e,

teoricamente, são capazes de obter um rendimento energético mais eficiente, porém, às custas de um desempenho contrátil pior(32). A continuidade do estímulo também aumenta a expressão gênica de formas de cadeias leves características do período fetal.

Além das proteínas contráteis, há uma expressão aumentada dos receptores e componentes dos sistemas renina-angiotensina, peptídeos natriuréticos, diminuição da expressão dos sistemas ATP-ase do retículo sarcoplasmático (SERCA) e *down-regulation* dos receptores β -1 adrenérgicos, facilitando os efeitos dos efetores neuro-humorais(33). O objetivo de todo este processo de resposta à injúria é a utilização de mecanismos funcionalmente mais eficientes do ponto de vista mecânico e metabólico, porém essas alterações progressivamente levam a uma deterioração do desempenho celular(34) e à insuficiência cardíaca(35), mecanismos estes ainda em investigação.

Disfunção Diastólica

Alterações do desempenho diastólico podem ser identificadas de forma não-invasiva pela dopplerecardiografia, sendo os índices derivados do fluxo diastólico transmitral, os critérios mais utilizados na sua avaliação. Os índices de função diastólica alteram-se com a idade e na presença de fatores de risco como hipertensão arterial e obesidade. Entretanto, apesar de bastante prevalente nesses grupos, a presença de disfunção diastólica medida pelo fluxo transmitral ainda é um fator capaz de identificar indivíduos com maior mortalidade na população (10). A disfunção diastólica apresenta um caráter evolutivo, classificados em graus de 1 a 4 também denominados respectivamente como déficit de relaxamento, relaxamento pseudonormal e padrão restritivo reversível e padrão restritivo.

A disfunção diastólica é muitas vezes caracterizada como a manifestação inicial da miocardiopatia diabética. Diversos estudos transversais demonstram que pacientes diabéticos apresentam-se com piores índices relacionados à disfunção diastólica (redução do enchimento rápido e aumento do enchimento dependente da contração atrial)(36-46). Sinais de disfunção diastólica já podem estar presentes em diabéticos de início recente (1,8 anos em média) (36) e em crianças e adolescentes(42). Este surgimento precoce pode indicar que não seja propriamente o diabetes o fator causal dessa disfunção, mas sim um processo fisiopatológico comum às duas condições clínicas.

Entretanto, disfunção diastólica está quase ausente em diabéticos normoalbuminúricos(43) e é mais evidente naqueles com microalbuminúria(44;45) ou com pior controle metabólico(46). Mais do que isso, a melhora do controle glicêmico é capaz de reverter parcialmente esta disfunção diastólica(47). Assim sendo, independente dos

mecanismos subjacentes, o grau de disfunção diastólica associa-se com a evolução clínica do diabetes, podendo somar o potencial risco de duas condições relacionadas com pior prognóstico cardiovascular.

Poucos estudos falharam em demonstrar associação entre diabetes e disfunção diastólica(48). Esses achados devem-se, em parte, a alterações diastólicas mais avançadas, que não podem ser adequadamente avaliadas durante a avaliação convencional do fluxo transmitral (padrão pseudonormal). A utilização de técnica cuidadosa durante o exame, como o emprego da Manobra de Valsalva, identificou um padrão diastólico pseudonormal em até 28% dos diabéticos (39;49)

Estudos com amostras populacionais maiores permitem avaliar concomitantemente a associação independente de vários fatores de risco e sua implicação na disfunção diastólica. Alguns desses estudos(50;51) mostraram que grande parte da associação entre diabetes e disfunção diastólica poderia ser explicada por fatores concomitantes, como idade, obesidade, hipertensão arterial e presença de doença cardiovascular definida.

Dessa forma, concluí-se que disfunção diastólica é bastante prevalente nos diversos estágios de diabetes, mas sua forma de avaliação atual não permite de modo suficientemente acurado identificar alterações especificamente relacionadas ao diabetes, pois outros fatores podem explicar parte da disfunção diastólica nesses pacientes. Ainda que não existam informações conclusivas sobre a importância prognóstica da disfunção diastólica, especificamente em diabéticos, sabe-se que diabéticos nessa condição apresentam uma pior capacidade funcional (9,5 METs vs. 11,4 METs; $p < 0,05$)(52).

Fisiopatologia dos Efeitos do Diabetes e Glicose

O diabetes é uma parte dos estados de metabolismo alterado dos carboidratos, onde a glicose, a insulina e suas inter-relações com os demais sistemas proporcionam a ativação de mecanismos locais e sistêmicos de que levam à injúria do miocárdio ou são capazes de ativar os sistemas de sinalização de remodelamento. Cabe ressaltar a grande afinidade entre os mecanismos fisiopatogênicos do diabetes com a ativação mecanismos compensatórios do miocárdio descritos.

Efeitos diretos da Glicose

A maior parte do substrato energético no miocárdio advém normalmente da degradação mitocondrial de ácidos graxos livres e uma menor parte da glicólise(53). Nos estados de resistência insulínica, observa-se concentrações plasmáticas aumentadas de glicose e de ácidos graxos livres mas, embora no músculo esquelético ocorra alteração da captação de ambos substratos, no miocárdio observa-se uma deterioração maior do metabolismo da glicose (54-56) cujo rendimento energético seria mais eficiente que o consumo de ácidos graxos(57). Esse distúrbio do substrato energético pode levar à disfunção contrátil (58). No outro extremo, achados experimentais recentes sugerem a presença de um estado de resistência insulínica no coração ocasionado pela própria miocardiopatia dilatada onde, nos estágios de disfunção avançada, observa-se uma redução da captação miocárdica de glicose (59).

A hiperglicemia está associada ao aumento do estresse oxidativo(60;61). Além do aumento dos radicais livres, esse estado propicia o aumento do processo espontâneo de glicação não-enzimática de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. O processo de glicação é progressivo e irreversível, transformando essas substâncias nos chamados produtos finais da glicação não-enzimática (PFG)(62). Concentrações elevadas de PFGs estão associadas à diminuição da degradação do colágeno e um aumento do conteúdo extracelular, afetando a propriedade de complacência do ventrículo(63). Além dos efeitos no estroma miocárdico, existem receptores celulares para os PFGs que, juntamente ao estado de estresse oxidativo aumentado, são capazes de ativar citocinas, moléculas de adesão, endotelina-1, fatores teciduais, além de reduzir a disponibilidade de óxido-nítrico dependente de endotélio (62). Portanto os PFGs representam um dos mecanismos da ativação do processo inflamatório crônico de baixo grau no pacientes com diabetes.

O estresse oxidativo e a glicólise intracelular aumentada levam ao acúmulo de diacilglicerol, co-fator na ativação das proteínas de sinalização intracelular da família das proteinoquinasas C. A família das proteinoquinasas C têm resultados finais semelhantes aos PFGs, com diminuição da vasodilatação endotélio-dependente, estímulo à produção de citocinas e modulação das metaloproteinases da matrix extracelular(64).

Disfunção Endotelial e Resistência Insulínica

O endotélio tem um papel importante no controle da vasodilatação, através da produção substâncias, como o Fator de Von Willebrand e a endotelina-1, que se encontram elevados naqueles estados onde há redução da vasodilatação mediada pelo endotélio.

No diabetes e nos estados de resistência insulínica observa-se uma redução da vasodilatação mediada pelo endotélio, particularmente no músculo esquelético (65), e o aumento dos marcadores séricos de disfunção endotelial(66). A hiperglicemia e o aumento do estresse oxidativo são os potenciais mecanismos envolvidos nesse estado de vasoconstrição periférica que, além dos efeitos hemodinâmicos resultantes, está associado à acentuação da resistência insulínica periférica(67), levando a um efeito de retroalimentação.

A resistência insulínica é um estado onde há diminuição da capacidade da insulina em reduzir os níveis de glicose, causando com isso, hiperinsulinemia(68).

A investigação da resistência insulínica teve grande impulso no final da década de 80, através de testes funcionais empregando um circuito medindo o consumo de glicose em um estado de hiperinsulinemia (*clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico).

Dentre as causas relacionadas à resistência insulínica, podemos ressaltar defeitos primários na captação periférica de glicose e rarefação capilar, além de mecanismos compensatórios adquiridos como a disfunção endotelial (67) e a ativação imuno-inflamatória(69). Essas citocinas pró-inflamatórias têm a capacidade de bloquear os efeitos favoráveis da insulina em rotas intracelulares de sinalização.

Este estado de resistência insulínica está intimamente relacionado com os demais achados da Síndrome Metabólica como obesidade visceral, dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia e HDL-C reduzido), hipertensão arterial, diabetes, aumento de PAI-1 e hiperuricemia(70). Observa-se que muitos dos achados da Síndrome Metabólica têm sido implicados como determinantes de remodelamento ventricular, como hipertensão arterial, obesidade, diabetes, assim como a presença simultânea deles, caracterizando a Síndrome metabólica (16;24). Entretanto, é difícil a determinação da magnitude de cada um desses fatores individualmente. Cada vez mais tem-se identificado e dado a devida importância aos mecanismos comuns dessas alterações e aos novos fatores a ela identificados.

Obesidade – Inflamação - Resistência Insulínica –Remodelamento Ventricular

Revisão de estudos recentes conclui que o impacto da hiperinsulinemia sobre a remodelamento ventricular é menor que o previamente esperado, devendo-se em grande parte, aos efeitos da obesidade (71).

O paradigma atual incorpora o conceito de um “solo comum” para o desenvolvimento de diabetes e doença cardiovascular que transcende a dúvida anterior entre a hiperinsulinemia e a resistência insulínica como ponto-chave no desenvolvimento da Síndrome Metabólica. O reconhecimento dos efeitos antiinflamatórios da insulina(69) e as

evidências mostrando a ativação do sistema imune inato nas condições de resistência insulínica parecem ser o elo para o compartilhamento de estados fisiopatológicos comuns (72).

A obesidade tem-se mostrado uma situação clínica onde também há um aumento de mediadores inflamatórios como TNF- α e interleucina-6. Estudando mulheres normais e mulheres com síndrome de ovários policísticos, observou-se uma relação inversa entre sensibilidade insulínica e níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios como proteína-C-reativa, TNF- α , interleucina-6, receptor solúvel-2 do fator de necrose tumoral e moléculas solúveis de células de adesão -1 (ICAM-1). Após correção para obesidade, somente a proteína-C-reativa manteve a associação com a sensibilidade insulínica(73), sugerindo que a obesidade seja um fator determinante na modulação das citocinas.

Os adipócitos comportam-se como glândulas, sendo responsáveis por aproximadamente um terço dos níveis plasmáticos de interleucina-6(74). Outras substâncias têm sido identificadas em adipócitos e suas funções e mecanismos regulatórios não estão plenamente estabelecidos. Entre eles estão a leptina, associada ao controle do apetite, a resistina, com potenciais implicações na resistência insulínica e a adiponectina.

A leptina tem sido relacionada mais intensamente aos mecanismos de controle do apetite. Estudos experimentais em ratos mostram que a deficiência de leptina induz obesidade e hipertrofia ventricular. Nesse estudo, a reposição de leptina foi capaz de produzir uma reversão maior da hipertrofia celular do que aquela produzida somente pela restrição calórica, sugerindo que a leptina também possa interferir nas vias de sinalização intracelular de hipertrofia, independentemente da obesidade(75).

A adiponectina tem assumido um papel importante como elo entre inflamação, obesidade e resistência insulínica. A adiponectina parece ter um efeito antiinflamatório e protege contra a resistência insulínica, enquanto níveis elevados de outras adipocitocinas, como TNF- α e interleucina-6 estão associados a uma maior resistência insulínica (74).

Níveis baixos de adiponectina associam-se com maior resistência insulínica e maior expressão de proteína-C-reativa e interleucina-6(76). Níveis baixos de adiponectina também estão associados a níveis elevados de TNF- α , que persiste mesmo após correção para obesidade, sugerindo a existência de um mecanismo direto de inibição dos mediadores inflamatórios pela adiponectina independentemente da obesidade(77).

Neste paradigma a obesidade transforma-se em um importante modulador da resposta imuno-inflamatória, junto ao aumento do estresse oxidativo associado ao estado

hiperglicêmico do diabetes. Essas formas de ativação imuno-inflamatória ativa são capazes de comumente expressar-se com resistência insulínica e remodelamento ventricular(34;35).

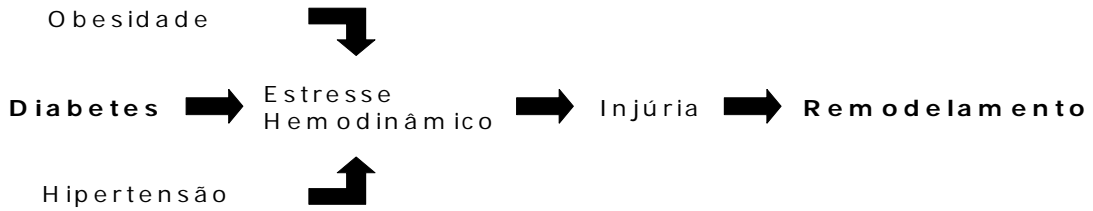
Resumo do Marco Teórico

Diversos estudos demonstram a associação entre diabetes e alterações inapropriadas da estrutura ventricular. A partir dessas evidências, inferências causais identificaram diversos mecanismos relacionados ao diabetes que podem desencadear o remodelamento ventricular, da mesma forma que outros fatores de risco reconhecidos para tal, como hipertensão e obesidade, baseado principalmente no paradigma da injúria causada pelo estresse hemodinâmico dessas condições. (Quadro 1)

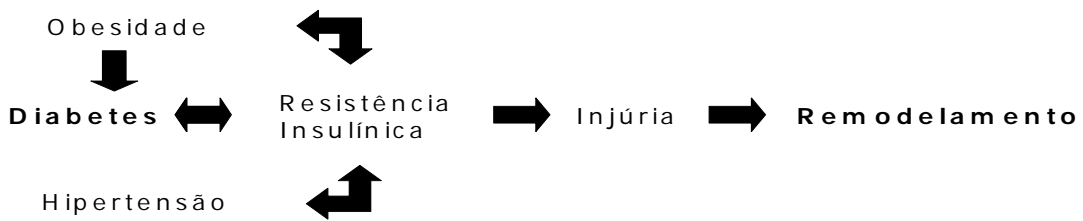
Progressivamente foi-se identificando que muitos desses fatores de risco compartilham mecanismos fisiopatogênicos comuns, agrupados na Síndrome Metabólica. Mecanismos esses que em grande parte correspondem às mesmas vias neuro-humorais de ativação da resposta miocárdica à injúria, sugerindo que o remodelamento seja o resultado desse estado metabólico desfavorável (Quadro 2).

Evidências recentes sugerem que, a ativação inapropriada do sistema imune inato, sobrepujando seu objetivo básico de proteção à injúria, seja o fator primordial no desenvolvimento tanto dos processos relacionados à Síndrome Metabólica como em relação ao remodelamento ventricular e, mais do que isso, a própria presença de condições clínicas comuns, como obesidade, são capazes de servir de estímulo a esse estado de ativação imuno-inflamatória(Quadro 3).

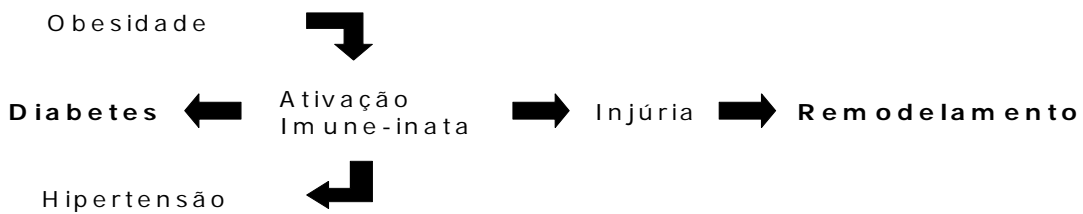
Quadro Teórico 1: Estresse Hemodinâmico



Quadro Teórico 2 : Síndrome Metabólica / Resistência Insulínica



Quadro Teórico 3: Ativação Imune-inflamatória



Referências

- (1) Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 1992; 15(11):1509-1516.
- (2) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4):1348-1359.
- (3) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S15-35.:S15-S35.
- (4) Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30(6):595-602.
- (5) Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23(2):105-111.
- (6) Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC, Jr. Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly With Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3):699-703.
- (7) Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109(7):855-860.
- (8) Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, Manson JE. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161(2):242-247.
- (9) Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141(3):334-341.
- (10) Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105(16):1928-1933.
- (11) Holthausen RS, Gus M, Fuchs FD. Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensao. *Hipertensao* 2002; 5(3):100-102.
- (12) Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D. Echocardiographic evidence for a existence of a distinct cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68:85-89.
- (13) Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith V-E, Tracy RP, Savage PJ, Szklo M, Ward BJ. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997; 133:36-43.
- (14) Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101(19):2271-2276.
- (15) Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC, Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001; 103(1):102-107.
- (16) De Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002; 20(2):323-331.

- (17) Ohya Y, Abe I, Fujii K, Ohmori S, Onaka U, Kobayashi K, Fujishima M. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension* 1996; 27(3 Pt 2):729-734.
- (18) Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, Zethelius B, Andren B, Hales CN, Lithell HO. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000; 101(22):2595-2600.
- (19) Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(3):448-454.
- (20) Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100(17):1802-1807.
- (21) Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Bella JN, Aalto T, Dahlof B, Gerds E, Wright JT, Jr., Papademetriou V, Mogensen CE, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Devereux RB. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Losartan Intervention for Endpoint Reduction. Am Heart J* 2002; 143(2):319-326.
- (22) Picca M, Agozzino F, Pelosi G. Influence of microalbuminuria on left ventricular geometry and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Ital Heart J* 2003; 4(1):48-52.
- (23) Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* 2002; 51(5):1543-1547.
- (24) Chinali M, Devereux RB, Howard BV, Roman MJ, Bella JN, Liu JE, Resnick HE, Lee ET, Best LG, De Simone G. 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):40-44.
- (25) Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 394-420.
- (26) Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90(5):520-530.
- (27) Imamura T, McDermott PJ, Kent RL, Nagatsu M, Cooper G, Carabello BA. Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. *Circ Res* 1994; 75(3):418-425.
- (28) Matsuo T, Carabello BA, Nagatomo Y, Koide M, Hamawaki M, Zile MR, McDermott PJ. Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload. *Am J Physiol* 1998; 275(1 Pt 2):H65-H74.
- (29) Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ, Doevendans PA. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24(10):883-896.
- (30) Janmey PA. The cytoskeleton and cell signaling: component localization and mechanical coupling. *Physiol Rev* 1998; 78(3):763-781.
- (31) Zemel MB, Johnson BA, Ambrozy SA. Insulin-mediated vascular relaxation. Role of Ca^{2+} -ATPase. *Am J Hypertens* 1992; 5:637-641.
- (32) Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev* 1986; 66(3):710-771.
- (33) Mill JG, Vassallo DV. Hipertrofia cardiaca. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8(1):63-75.

- (34) Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:81-101. Epub; %2002 May 1.:81-101.
- (35) Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW, D'Agostino RB. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(11):1486-1491.
- (36) Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, Sibilio G, Sabatini D, Quattrin S, Capaldo B. Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 1996; 13(4):321-324.
- (37) Hara-Nakamura N, Kohara K, Sumimoto T, Lin M, Hiwada K. Glucose intolerance exaggerates left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7:1110-1114.
- (38) Nicolino A, Longobardi G, Furgi G, Rossi M, Zoccolillo N, Ferrara N, Rengo F. Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8(4 Pt 1):382-389.
- (39) Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 87(3):320-323.
- (40) Albanna II, Eichelberger SM, Khoury PR, Witt SA, Standiford DA, Dolan LM, Daniels SR, Kimball TR. Diastolic dysfunction in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus as determined by automated border detection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11(4):349-355.
- (41) Fischer VW, Barner HB, Larose LS. Pathomorphologic aspects of muscular tissue in diabetes mellitus. *Hum Pathol* 1984; 15(12):1127-1136.
- (42) Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990; 65(13):899-902.
- (43) Azevedo MJ, Pinotti AF, Gross JL, Stumpf AG, Ribeiro JP. Preserved left ventricular systolic and diastolic function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetic patients with glomerular hyperfiltration. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 25(2):103-110.
- (44) Astorri E, Fiorina P, Contini GA, Albertini D, Magnati G, Astorri A, Lanfredini M. Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 1997; 20:536-540.
- (45) Watschinger B, Brunner Ch, Wagner A, Schnack Ch, Prager R, Weissel M, Burghuber OC. Left ventricular diastolic impairment in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron* 1993; 63:145-151.
- (46) Sanchez-Barriga JJ, Rangel A, Castaneda R, Flores D, Frati AC, Ramos MA, Amato D. Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes. *Arch Med Res* 2001; 32(1):44-47.
- (47) Hiramatsu K, Ohara N, Shigematsu S, Aizawa T, Ishihara F, Niwa A, Yamada T, Naka M, Momose A, Yoshizawa K. Left ventricular filling abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glycemic control. *Am J Cardiol* 1992; 70(13):1185-1189.
- (48) Romanens M, Fankhauser S, Saner B, Michaud L, Saner H. No evidence for systolic or diastolic left ventricular dysfunction at rest in selected patients with long-term type I diabetes mellitus. *Eur J Heart Fail* 1999; 1(2):169-175.
- (49) Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24(1):5-10.

- (50) Chen L, Benjamin EJ, Larson MG, Evans JC, Levy D. Doppler diastolic filling indexes in relation to disease states. *Am Heart J* 1996; 131(3):519-524.
- (51) Gardin JM, Arnold AM, Bild DE, Smith VE, Lima JA, Klopfenstein HS, Kitzman DW. Left ventricular diastolic filling in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Cardiol* 1998; 82(3):345-351.
- (52) Poirier P, Garneau C, Bogaty P, Nadeau A, Marois L, Brochu C, Gingras C, Fortin C, Jobin J, Dumesnil JG. 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(4):473-477.
- (53) Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14(4):263-283.
- (54) Nuutila P, Knuuti J, Ruotsalainen U, Koivisto VA, Eronen E, Teras M, Bergman J, Haaparanta M, Voipio-Pulkki LM, Viikari J, . Insulin resistance is localized to skeletal but not heart muscle in type 1 diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264(5 Pt 1):E756-E762.
- (55) Turpeinen AK, Takala TO, Nuutila P, Axelin T, Luotolahti M, Haaparanta M, Bergman J, Hamalainen H, Iida H, Maki M, Uusitupa MI, Knuuti J. Impaired free fatty acid uptake in skeletal muscle but not in myocardium in patients with impaired glucose tolerance: studies with PET and 14(R,S)-[18F]fluoro-6-thia-heptadecanoic acid. *Diabetes* 1999; 48(6):1245-1250.
- (56) Yokoyama I, Yonekura K, Ohtake T, Kawamura H, Matsumoto A, Inoue Y, Aoyagi T, Sugiura S, Omata M, Ohtomo K, Nagai R. Role of insulin resistance in heart and skeletal muscle F-18 fluorodeoxyglucose uptake in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nucl Cardiol* 2000; 7(3):242-248.
- (57) Shah A, Shannon RP. Insulin resistance in dilated cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 6:S50-7.:S50-S57.
- (58) Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation* 1999; 99(4):578-588.
- (59) Nikolaidis LA, Sturzu A, Stolarski C, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. The development of myocardial insulin resistance in conscious dogs with advanced dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2004; 61(2):297-306.
- (60) Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48(1):1-9.
- (61) Ceriello A, Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Esposito K, Giugliano D. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53(3):701-710.
- (62) Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Fauci AC, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. The McGraw-Hill Companies, Inc., 1998: 2060-2080.
- (63) Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI, Lyons MM, Soni BJ, Jyothirmayi GN, Regan TJ. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes* 1999; 48:1443-1447.
- (64) Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47(6):859-866.
- (65) Baron AD. Cardiovascular actions of insulin in humans. Implications for insulin sensitivity and vascular tone. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7(4):961-987.

- (66) Seligman BG, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausell N. Increased plasma levels of endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2000; 23(9):1395-1400.
- (67) Pinkney JH, Stehouwer CDA, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial Dysfunction: Cause of the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes* 1997; 46(suppl):9-13.
- (68) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12):1595-1607.
- (69) Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25(1):4-7.
- (70) 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):433-438.
- (71) Lee KW, Lip GY. Insulin resistance and vascular remodelling, in relation to left ventricular mass, geometry and function: an answer to LIFE? *J Hum Hypertens* 2003; 17(5):299-304.
- (72) Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(9):1120-1130.
- (73) Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millan JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in premenopausal women. *Diabetologia* 2003; 46(5):625-633.
- (74) Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; 46(12):1594-1603.
- (75) Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnell CP, Hare JM. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003; 108(6):754-759.
- (76) Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Luft FC, Sharma AM. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52(4):942-947.
- (77) Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52(7):1779-1785.

Echocardiography-based Left Ventricular Mass Estimation: What of that we measure is really hypertrophy?

Murilo Foppa, MD, ScM.

Bruce B. Duncan, MD, PhD.

Luis E.P. Rohde, MD, PhD.

ABSTRACT

Left ventricular hypertrophy is an important risk factor in cardiovascular disease. Echocardiography has been used for 30 years but there are still several discrepancies in measurement and in the interpretation of its findings. Critical steps in determining and interpreting data are related to imaging method, volume estimatives, measurement conventions and formulae, adequate body-size corrections, definition of cut point for left ventricular hypertrophy, and the correct assessment of other determinants of the left ventricular adaptive response. Although an adequate methodologic standardization exists currently, data from most of older clinical studies may lack comparability due to technical conventions. Moreover the correct adjustment for left ventricular mass determinants such as gender, age, body-size variables and other clinical correlates is a matter of debate. Definition of abnormality at time relies on statistically defined endpoints or in clinically driven ones. More thorough additional evaluations, including geometric patterns of cardiac structures, potentially incorporate pathophysiological information. We compare strengths and weaknesses of echocardiography with other noninvasive imaging methods. In conclusion, despite the numerous sources of variability, if careful attention to technical aspects appraised in this review are considered, echocardiography will remain a relatively inexpensive and accurate tool for both the clinical diagnosis and epidemiologic investigation of left ventricular hypertrophy,

Keywords:

cardiovascular disease; echocardiography; epidemiology; geometric patterns; hypertrophy; left ventricular; male; risk factors; ultrasonography;

Introduction

The diagnosis of left ventricular hypertrophy (LVH) has been incorporated in clinical practice as an important marker of cardiovascular disease. Hypertrophy can be defined as an inadequate adaptive process usually associated to other cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes and obesity. Its prevalence depends on classification criteria and specific population characteristics, ranging from 3% in normotensive community-based samples (1) to about three-quarters of hypertensive patients(2). Irrespective of other risk factors, those in the upper distribution of left ventricular mass have their risk at least duplicated for future cardiovascular morbidity and mortality, as summarized in one metanalysis(3).

Both electrocardiography and echocardiography are commonly ordered by physicians to identify LVH. Electrocardiographic LVH criteria varies among studies but pooled risk was similar to the risk associated with echocardiographic LVH (3). However there is a significant discrepancy in patients classified by each method(4), with independent role of each method in cardiovascular disease prediction in elderly men (5).

Echocardiography has been clinically employed for more than 30 years, becoming one of most important non-invasive imaging methods in the evaluation of cardiac morphology and dynamics. However, the apparent simplicity in LVH evaluation by echocardiography conceals several intrinsic and usually unrecognized critical steps that may limit its clinical validity.

This review introduces the basic principles of LV mass estimation by echocardiography, focusing on the potential limitations and discrepancies of such measurement, in order to provide the appropriate background for understanding the rather complex issue of defining cut-off values for LVH diagnosis. Although advances in echocardiographic technique has minimized the impact of many of the methodological details discussed here, an understanding of the explicated particularities is important, since most of the clinical and epidemiologic studies currently published are based on the echocardiographic criteria here described. We also intend to critically evaluate diagnostic performance and clinical validation of this imaging method.

Left Ventricular Measurement

As a general rule, left ventricular mass is calculated as the difference between the epicardium delimited volume and the left ventricular chamber volume. This residual volume is multiplied by an estimate of myocardial density, allowing calculation of left ventricular mass. Following this principle, several methodologies have been used to calculate left ventricular mass and to define hypertrophy, resulting in a wide range of values. Each method has its own flaws and strengths that will be assessed in critical steps (Table 1). Probably, the most significant echocardiographic limitation is related to inadequate quality imaging, common to all methods used. Population-based studies cannot obtain complete imaging in almost a quarter of screened patients (6;7) mainly due to inappropriate acoustic windows.

Table 1. Critical Steps in Determining and Interpreting Left Ventricular Hypertrophy using Echocardiography

<ol style="list-style-type: none">1. Imaging - Mode and Acquisition2. Estimating Left Ventricular Volume3. Defining Border Limits - Conventions of Layer Measurements4. Calculating Mass - LV Mass Formulas5. Indexing for Body Size6. Determining Cut-off Points<ol style="list-style-type: none">a. Using a reference sample (normality/statistical criteria)b. Using prognostic data (driven by clinical endpoint)7. Evaluation of Left Ventricular Structure8. Role of Additional Factors in LVM Determination9. Clinical Correlates Associated with LVH

Imaging - Mode and Acquisition

Both M-mode and two-dimensional imaging can be employed to calculate left ventricular mass. M-mode imaging allows better endocardial border definition as it has greater resolution due to higher frame-rate, as long as adequate ultrasound beam positioning is ensured and ventricle shape approaches normality. Two-dimensional imaging, on the other hand, depicts “real” ventricular shape and identifies regional motion abnormalities. However, quality of two-dimensional imaging can be limited due to both lower lateral resolution and

frame-rate. Two-dimensional images are usually acquired both in paraesternal and apical views, depending on the geometrical formulas that are used.

Technological advances have joined both methods and partially minimized their limitations. Current standards for measurement recommend two-dimensionally oriented M-mode, obtaining images perpendicularly from the longitudinal axis slightly above the papillary muscle level. Digital imaging has also made it possible to reconstruct diverse M-mode planes from two-dimensional images (so called anatomical M-mode), allowing better positioning, although the final image resolution is that of two-dimensional images. Although accurate(8), LV mass estimation using anatomical M-mode has not been adequately validated in clinical studies. Two-dimensional mode has also improved due to refined imaging processing technology, particularly second harmonic imaging. Also, built-in software for automatic border detection has been developed allowing calculation of real-time volumes. Although most of these newer technologies are widely available in commercially available ultrasound equipment, their potential for providing additional accuracy in the evaluation of LVH remains poorly characterized.

A relevant degree of variability in LV mass determination could be attributed to online measurement inaccuracies due to lower imaging resolution of older equipment, which could reach 10% of parietal thickness. Nowadays, variability due to on-line or off-line analysis of digitalized images calculations is of considerably smaller magnitude(9).

We will focus our review on M-mode estimation of LV mass, since most epidemiological reports use this imaging modality. Preference for M-mode is based on its technical feasibility and availability at the time when most studies were performed. However, despite adequate correlation with two-dimensional measurements(10), M-mode has been suggested to underestimate LV mass in about 20g(11). Theoretically, two-dimensional imaging would be more adequate in samples of patients with cardiovascular disease, where LV shape assumptions play a critical role in LV mass estimation.

Estimating Left Ventricular Volume

Determination of LV volumes is accomplished using formulas that fit ventricular shape to primary geometric figures. Ellipse, cylinder, cone, and truncated polyhedrons have been employed and validated in normally shaped ventricles, although most studies have limited sample sizes(12). Some geometrical assumptions are best fit using two-dimensional images while others can be performed assuming geometric forms from M-mode imaging.

If a two-dimensional approach is used, both area-length and truncated-ellipsoid models are feasible and reasonably accurate, with validated formulas(13). Among other formulas for volume calculation, the modified Simpson's Discs Rule, which is greatly facilitated nowadays by built-in software, offers flexibility that allows accurate estimation of LV volumes even in greatly distorted ventricles. Even though volumes determined by Simpson's Rule are frequently used for ventricular function determination, they are not routinely used to calculate LV mass. Other geometrical models have been proposed in the past(14;15), with variable use in clinical practice.

The method of cubed formulas, which incorporate only one dimension of the LV cavity and assume an ellipsoid geometry, is the most widely used to calculate LV volumes and mass in noninvasive laboratories worldwide. The broad acceptance of M-mode derived estimation relies on the fact that it was the first method that was validated and also on its technical simplicity. The unidimensional approach, however, imposes more strict geometrical assumptions and amplifies the risk of inaccuracy, as measurement errors are cubed.

Differences of approximately 5% in measurement may translate into differences in LV mass between 8 and 15%(16), which can represent about 50g. Smaller differences in left ventricular volume determinations can also be attributed to changes in body position or circulatory loading conditions(17). When all sources of variability are taken in account, estimates differences are not small, since they approach the difference in LV mass values that is associated with a clinically important increased cardiovascular risk.

Defining Border Limits - Conventions of Layer Measurements

Ultrasound signals are reinforced where surfaces change density, allowing definition of limits between surface layers. The inclusion or exclusion of these echoes from interfaces of the left ventricular cavity or myocardial wall can cause significant discrepancies in overall measurements(18). Initial M-mode standard recommended inclusion of the edges as part of interventricular septum thickness, but exclusion of the posterior wall epicardial edge(19). Investigators of the University of Pennsylvania developed a criteria (The Penn Convention) in which all edges are not included in parietal thickness measurements, but are considered as part of ventricle cavity(20). This approach underestimate LV mass when compared to the M-mode convention, proposed by the American Society of Echocardiography (ASE). This latter convention (ASE) is the most accepted border definition criteria, becoming the standard recommendation for M-mode estimations, and uses the leading edge of each layer(21)(Figure

1). Employing Penn and ASE convention with the same volume formulas may originate LV mass discrepancies in the range of 15% in men and 18% in women(22).

Intraobserver M-mode measurements may vary about 5% between echocardiographic studies, while interobserver variability may reach 15%. This variability can be attributed particularly to parietal thickness measurement and border layer definition(23-25).

Reproducibility is slightly better using ASE than Penn convention(25).

Measurement convention must be acknowledged and adequately evaluated for in comparisons of clinical studies of LVH.

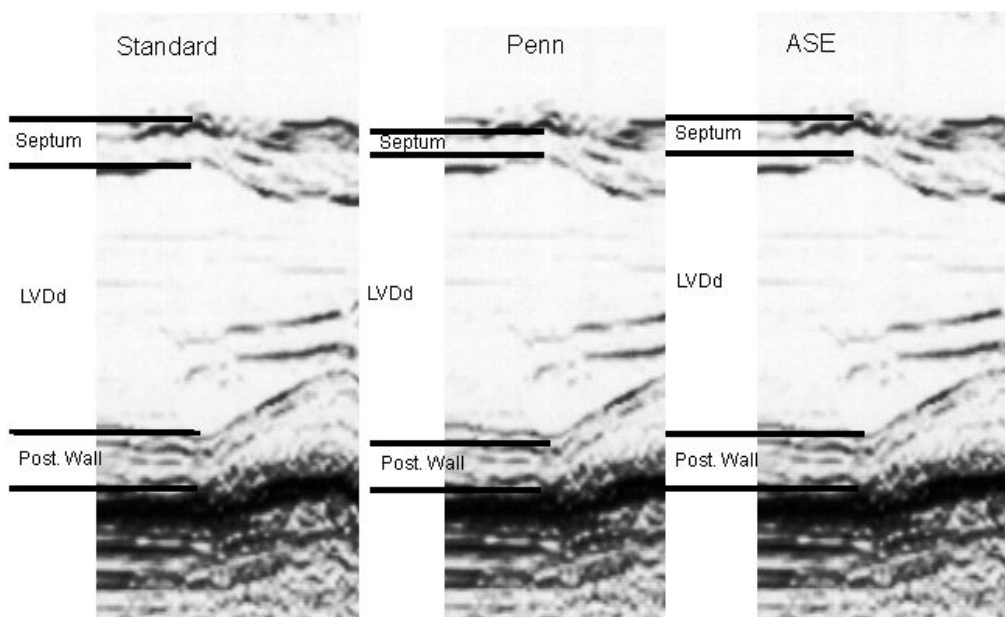


Figure 1. Comparison between M-mode border measurement conventions. The Standard convention measures from leading to trailing edge in the septum and from leading to leading edge of the posterior wall. Penn criteria excludes echoes from parietal walls while ASE criteria measure leading to leading edge. (LVDd: Left Ventricular Diameter in Diastole).

In the past few years, spatial resolution of transthoracic echocardiography has greatly enhanced, leading to major improvements in image quality. Most of this advance can be attributed to second harmonic imaging, an ultrasound modality that significantly reduces signal-to-noise ratio by receiving only harmonic frequencies. Although this technology is now widely available in most ultrasound equipment, its potential accuracy to evaluate LVH remains poorly characterized. A recent study suggests that LV mass estimations using second

harmonic imaging can cause as much as a 26% increment in mean LV mass index corrected for body surface area, when compared to standard fundamental imaging using similar formulas and conventions(26). This is probably due to an increase in border refringency.

Calculating Mass (Left Ventricular Mass Formulas)

The most commonly used formulas to estimate LV mass are all variations of the same mathematical principle, based in the volume formulas stated above. Original calculations from Troy et al. were the first to be recommended as standard to estimate LV mass from M-mode measurements (Formula 1)(19).

$$\text{Formula 1: } LV\ mass(Troy) = 1.05 ([LVIDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVIDD]^3) \text{ g.}$$

Where: *LVIDD* = Left Ventricular Internal Diameter in Diastole
PWTD = Posterior Wall Thickness in Diastole
IVSTD = Interventricular Septum Thickness in Diastole

Subsequently, Devereux *et al* suggested a slightly modified regression equation, using the Penn convention as the border definition criteria (Formula 2). Their prediction equation in this pivotal study was derived from necropsy findings of 34 patients(20).

$$\text{Formula 2: } LV\ mass(Penn) = 1.04 ([LVIDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVIDD]^3) - 13,6 \text{ g.}$$

As depicted above, each regression equation was derived based on a specific border limits convention, an issue that is source of great confusion when interpreting different studies(27). As expected, LV mass calculations derived from both formulas are linearly correlated, but final crude estimations may differ by more than 20%. Devereux et al. proposed a new adjusted equation, validated on necropsy findings of 52 individuals(28), using the ASE convention and accounting for this discrepancy (Formula 3).

$$\text{Formula 3: } LV\ mass(ASE): 0.8 (1.04 ([LVIDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVIDD]^3)) + 0,6 \text{ g.}$$

Some critical aspects must be acknowledged regarding LV mass formulas. First, all necropsy validation studies have limited sample sizes and evaluate heterogeneous ventricular configurations. Second, these formulas may not perform adequately in distorted ventricles,

where a two-dimensional approach is preferred. Different formulas may yield distinct cut point values, as demonstrated by Levy et al. in the Framingham cohort(22). Finally, other post-mortem study showed only moderate correlation between echocardiographic and autopsy LV mass estimations (correlation coefficients ranging from 0.58 to 0.67)(29).

Indexing for Body Size

Both body size and body habitus are clearly associated with LV dimensions and mass. Diverse normalization and indexes were created and tested to adjust for three different sources of physiologic variation in LV mass: lean body mass, obesity, and gender. However, the interdependence of such associations should be carefully understood to allow adequate correction of LV mass without distorting its association with cardiovascular disease.

Several indexes for body size correction have been proposed, such as height, diverse allometric height adjustments, weight, body surface area, body mass index, and free-fat mass. The best way for normalization LV mass is still controversial and another source of confusion, since different body size indexes result in distinct cut-off values.

The body surface area correction, using the Dubois formula (30), reduces variability due to body size and gender(31), but this index underestimates LV mass in the upper range of the body surface area distribution(32). A correction based on height alone would allow evaluation of the separate role of obesity in LVH as proposed by Levy et al.(22). Other height-based adjustments, as $\text{height}^{2.7}$, proposed from regression models in normal samples from De Simone et al.(32), appears to allow for the most accurate estimation of LV hypertrophy and risk factors for pathologic changes in heart structure, particularly in obese subjects.

Of note is the fact that other methods of free-fat mass measurement, such as dual-absorption densitometry(33), and bioelectrical impedance(34;35) are more strongly correlated to LVM mass than height based indexes. However, these techniques are less useful in clinical practice.

Different body-size adjustment criteria and their standard cut points result in different prevalences of patients with LVH (22). Not surprisingly, LVM is higher in those that are classified as hypertrophic simultaneously by different classifications(36).

Zoccali et al. found LVH indexed by $\text{height}^{2.7}$ to be a better predictor of incident cardiovascular events than LVH indexed using body surface area in a group of patients under dialysis (37). Liao et al.(38) studied 988 patients and identified progressive increments in death rates with both body surface area and with $\text{height}^{2.7}$ indexing criteria. Subjects

simultaneously classified as LVH with body surface area and height^{2.7} criterias had increased average LV mass and a 3-fold increase in death rates, while those classified as LVH only when indexed by height indexes had no increase in future cardiovascular events.

In summary, it appears prudent to favor indexes that do not adjust for obesity, such as height, and height^{2.7}, particularly in studies in which the independent impact of obesity is in question. BSA indexing permits adequate classification of most of patients in clinical practice, incorporating in LVH determination some of the risk associated with obesity.

Finally, men have increased LV mass and at least part of this effect can be attributed to body size differences. Gender differences in LV mass are first noticed around puberty and can be minimized although not eliminated by adequate indexing of body size(39). Due to this difference in LV mass, most criteria for body size adjustments use gender-specific cut points for normality.

Determining Cut-off Points

The determination of cut points in biological variables to define abnormality is frequently a source of controversy, and can be driven by different strategies. The definition of what constitutes an abnormal LV mass, is no exception to this rule.

Left Ventricular hypertrophy diagnosis defined by deviation from mean

LV mass as most biological variables are statistically distributed in normal or skewed curves. One can consider the diagnosis of LV hypertrophy in those who are in the extreme right tail of a “Gaussian” distribution, such as beyond two standard deviations of a reference sample of normal individuals. Identification of a “normal representative sample” is not trivial and most studies use relatively small samples. In the late 80s, Levy et al.(22) published a landmark paper evaluating a subset of individuals without known cardiovascular risk factors in the Framingham Cohort. These authors calculated LV mass both with the ASE convention and Troy equation (Formula 1) and with the Penn Convention and Devereux equation (Formula 2) to estimate LV mass, and proposed normal limits for LV mass for men and women, based on cut points at two standard deviations above the mean and using several indexes for body size correction (Table 2). These criteria are widely used in clinical practice and research, despite limitations in representativeness, as they may not perform well in non-white populations.

Table 2 - Left ventricular hypertrophy cut points (Healthy reference group from The Framingham cohort).

	Men		Women	
	Mean	Mean + 2sd	Mean	Mean + 2sd
LVM(ASE) (g)	208	294	145	198
LVM(Penn) (g)	177	259	118	166
LVM/BSA(ASE) (g/m ²)	109	150	89	120
LVM/BSA(Penn) (g/m ²)	92	131	72	100
LVM/Ht(ASE) (g/m)	117	163	89	121
LVM/Ht(Penn) (g/m)	99	143	73	102

Adapted from(22).

Left Ventricular hypertrophy defined by prediction of clinical disease

Increase in LV mass has been shown to be an independent prognostic factor for intermediate endpoints(40) and clinical outcomes such as major cardiovascular events and mortality(41;42), total mortality(37;38;43) and sudden death(44). However, the risk associated with increases in several “physiological” variables is mostly linear over a great range of variation. This behavior has already been suggested for blood pressure(45) and cholesterol levels(46), leading to aggressive management strategies (“the lower the better”). In fact, Levy et al demonstrated a progressive increase in risk associated to LV mass, even at levels not considered as “hypertrophic”. Cardiovascular disease and death rates had a 1.5-fold increase for each 50g/m of LV mass indexed by height(41). In a subset of hypertensive patients(42), cardiovascular disease increased monotonically with more than a 4-fold increase in risk between the lowest and highest LV mass quintiles. In this study, clinically relevant increment in risk was identified in patients with LV mass below limits usually employed for LVH definition.

These findings suggest that traditional cut-off limits may ignore cardiovascular risk associated with increased LV mass in the “normal” range based on statistical assumptions, and suggest that the use of LVH to predict risk is best done within the context of prediction employing multiple factors.

Evaluation of Left Ventricular Structure

Alternative concepts to LVH in the determination of left ventricular adaptive processes that take place in the overloaded ventricle assesses the fundamental components used in LV mass estimations, namely wall thickness and diastolic chamber dimension. The expected pathophysiological response of each of these components is theoretically distinct, as pressure overload leads to increased wall thickness and volume overload leads to chamber dilation. These differences cannot be assessed solely by LV mass calculations.

Relative Wall Thickness

Parietal thickness and its relation to LV chamber size are recognized as measures of hypertrophy for more than 30 years (47). Relative wall thickness (RWT) is measured in clinical studies both as: $2 \times$ posterior wall thickness divided by LV diastolic diameter or, septal wall thickness + posterior wall thickness divided by LV diastolic diameter. Even though these measures have been used interchangeably by some investigators, septal asymmetry ($IVS/PWT > 1.3$) was present in about 5% of Framingham subjects (48) and can lead to an underestimation of relative thickness when only posterior wall thickness is used. The reference cut point value for increased relative wall thickness derived from upper limits of normal samples is usually 0.44(49) or 0.45(48), irrespective of which formula is used. RWT provides information regarding LV geometry independent of other calculations(50), precluding the requirement of most corrections. Nevertheless, significant LVH can occur without major changes in RWT, particularly when simultaneous pressure and volume overload are present.

Geometric Patterns

Attempts have been made to evaluate separately adaptive responses in parietal thickness increase and in dilation. Initially, Savage and coworkers(48) stratified Framingham patients with LVH in subgroups as: disproportionate septal LVH; concentric LVH; eccentric-dilated LVH, and eccentric nondilated LVH. They identified in the 3 last categories increasing levels of systolic blood pressure, utilizing retrospective blood pressure data from 30-years of the cohort follow-up, suggesting a progressive character of adaptive mechanisms. A later approach incorporating the definition of LVH together with that of relative wall thickness defined 4 distinct geometric patterns namely normal geometry, concentric remodeling (increased RWT without LVH), concentric hypertrophy (increased RWT and LVH) and eccentric hypertrophy (normal RWT and LVH; Figure 2). This classification was evaluated by Ganau et al.(49), using echocardiographic hemodynamic

estimates, reinforcing the impression that the geometric patterns parallels progressive hemodynamic changes. Hypertensive target organ disease measured by fundoscopic alterations are also more frequent in hypertrophic geometric patterns(40).

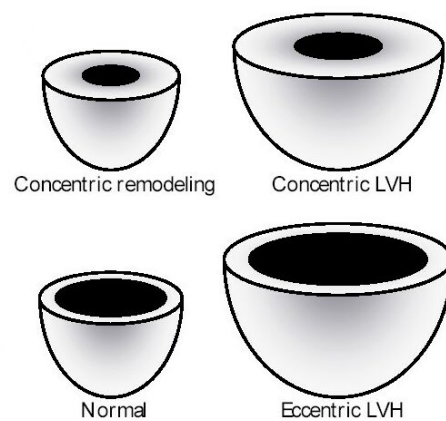


Figure 2 – Geometric Patterns

Koren et al.(51) used cut points of $125\text{g}/\text{m}^2$ for LVH and 0.45 for RWT in a sample of hypertensive patients and found a 10-year incidence of cardiovascular events of 31% in those with concentric hypertrophy compared to 11% in those with normal geometry. In 1995, two cohorts studies were simultaneously published evaluating geometric patterns impact in the incidence of cardiovascular events. Verdecchia et al.(52) studying 694 patients with BSA indexed LV mass lower than $125\text{g}/\text{m}^2$, without additional adjustment for obesity and other metabolic risk factors, found a relative risk of 2.6 in the 272 patients with concentric remodeling compared to normal geometry patients. Krumholz et al.(53), studied 3209 from The Framingham study, indexed LVM by height using cut points of $143\text{g}/\text{m}$ in men and $102\text{g}/\text{m}$ in women and adjusted the models for obesity and other relevant covariates. Their analysis showed a relative risk of 2.1 for all cause mortality with concentric hypertrophy, but not additional risk in those classified as concentric remodeling. Relative risk became nonsignificant when a correction for LV mass was included in the models. Verdecchia et al. (54), afterwards could not demonstrate additional risk associated with increased relative wall thickness in those classified as hypertrophic, suggesting no additional role of increased parietal thickness in hypertensive patients.

Even though additional prognostic role of geometric patterns over LVH may be lesser than initially supposed, this classification permits identification of determined adaptive processes. Concentric remodeling may be related to specific physiopathological adaptations,

particularly related to glucose and insulin metabolism (55-57) and studies in contemporary cohorts have also shown an association of concentric forms with diabetes (58;59).

We believe that geometric classification, with adequate body size indexing and clearly defined standardization, may be an alternative and informative strategy to evaluate adaptive responses, providing information beyond that provided by classification with respect to left ventricular hypertrophy.

Role of additional factors in left ventricular mass and hypertrophy determination

Gender and body size are clearly identified as predictors of LV mass and LVH definition is usually corrected and/or stratified for these factors, as seen above. Many others constitutional factors and exposures may lead to changes in LV mass. Some of these factors are pathophysiologically involved in LVH and, moreover, interact among themselves, limiting the interpretation of the independent role of each one.

Gender

Differences in LV mass due to gender, independent of questions related to body size, may have pathophysiological implications. Women have been shown to have an increased parietal hypertrophic responses to pressure overload(60;61), even after body size correction. This adaptative pattern was demonstrated also in animal models(62). The unfavorable prognostic implications of this hypertrophic response are suggested by the finding of Liao et al. (63) of a 5-fold greater risk of death associated with LV hypertrophy indexed by BSA in woman compared to the risk associated to LVH in men. However, despite using gender specific cut-offs for LVH, additional adjustment for obesity was not performed.

Obesity

Although the best strategy to adjust LVM for obesity is a matter of debate, obesity is increasingly recognized as an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality(64;65). The increase in LV mass related to obesity is probably more than a mere physiologic adaptation.

Obesity has been shown to be independently associated to LVH(35), particularly in populations with a high prevalence of hypertension and other metabolic risk factors(66;67). Despite this association, the impact of obesity on LVH may be less than expected(68), as Iacobellis et al.(69) have demonstrated that “uncomplicated obesity” was not a risk factor for LVH when indexed by either body surface area or height^{2.7}.

Age

LVM progressively increases during aging(70), particularly parietal thickness(6). Heart size increases during infancy and adolescence due to body size enlargement and, at this stage, gender differences become prominent(71). The rate of LV mass increase due to age changes in magnitude(39), weakening its independent role at older individuals, when other risk factors play a greater role(68). Dannenberg et al.(72) demonstrated that LV mass did not increase with age in a healthy sub-sample of The Framingham study, suggesting that most of the supposed physiological increase is caused by other determinants. These results are reinforced by studies in younger subjects where the age-associated increase in LV mass is partially explained by body size and blood pressure changes(71). Nevertheless, it appears prudent to adjust for age in epidemiological investigations related to left ventricular mass.

Ethnicity

LVH is particularly prevalent in African-Americans(7;67;73-76). Cardiovascular risk associated with LVH is also increased in African-Americans(63). In these analysis however, two particular aspects deserve consideration. A increased crude prevalence of LVH in African-Americans and Hispanics is more evident using height-indexed LV mass than with body surface area-indexed LV mass(75), suggesting that obesity may partially explain the reported ethnic differences. Furthermore, adaptative response to hypertension may differ across ethnic groups. Hypertensive African-Americans, in comparison with hypertensive whites, have increased relative wall thickness, resulting in an increased frequency of concentric remodeling, given equivalent LV mass estimates(76;77).

Clinical correlates of left ventricular hypertrophy

Several factors have been shown repeatedly in epidemiologic studies to associate with LVH. Investigation and prognostication based on LVH should take these factors in the account.

Blood Pressure and Hypertension

Numerous population based studies have unequivocally shown an association between hypertension and LVH (6;7;70;78). Other reports usually stratify their analysis by or restrict to those with hypertension to allow better evaluation of additional risk factors(51;77;79;80). It is interesting that even within the normal range, increases in blood pressure is related to an increased LV mass(71). This increment may be attributed to the classical pathophysiological concept of hypertrophic response to increased overload, although neuro-humoral and genetic

factors have been also implicated (81). LVH association with hypertension is so evident that it is recognized as target organ damage in hypertensive disease by several clinical practice guidelines, representing an intermediate unfavorable prognostic marker(82;83).

Diabetes and The Metabolic Syndrome

Together with obesity and hypertension, diabetes has been implicated as one important determinant of left ventricular mass in most population-based studies(7;58;67;84;85). Myocardial and systemic mechanisms, as an increased extracellular matrix, vascular hypertrophy and vasoconstriction(86), have been attributed to this hypertrophic response.

An adaptative response has been shown to diverse degrees of altered carbohydrate metabolism, as in Cardiovascular Health Study(85) and in The Strong Heart Study cohort, where diabetes(58), impaired glucose tolerance(87) and insulin levels(88) were associated with increased LV mass. Although associated with an increase in left ventricular mass, hyperinsulinemia(55) and insulin resistance (56) show a stronger association with concentric remodeling. Concentric hypertrophy is more pronounced in diabetes presenting with microalbuminuria(57;89), which could imply a progressive adaptative process.

A gender difference in left ventricular response to diabetes, with an increase in parietal thickening, rather than hypertrophy, being prominent in women has been suggested(84;88;90).

LV mass increase is also seen in individuals with other known risk factors, as in those linked to the metabolic syndrome(67;91), where pathophysiological aspects related to this syndrome may directly affect ventricular adaptative mechanisms.

Other Risk Factors

A multitude of other factors have been shown to be independently related to LV mass. It should be emphasized that estimates of the relative magnitude of these factors varies according to the degree of adjustment for other known risk factors in statistical modeling. Primary valvular and myocardial disease are clearly related to LV mass increase but will not be subject of our review.

Environmental exposures such as alcohol consumption(92), salt intake(93), smoking(6;92) and physical activity(94) have been associated to increased LV mass. Other factors such as blood lipids, pulmonary function, heart rate and hematocrit have also been implicated but with some inconsistency among different studies(6;34;78;95). Also, low

weight at 1 year-old has been suggested as LV hypertrophy risk factor, concordant with Barker's Theory of the fetal and early life origin of chronic disease(96).

Clinical validity and impact of such factors is controversial, but it may be important to consider them as relevant potential confounders in epidemiological studies investigating the role of novel risk factors in LVH and the role of LVH in disease prediction.

Comparison with other Imaging Methods

Autopsy is classically employed as the gold standard in heart hypertrophy studies, because it objectively measures LV mass. However, macroscopic LVH definition criteria are usually broader than those used in non-invasive testing(97-100), and have applied different techniques of indexing for body size.

Pathologic studies and animal models, suggest that myocytes keep their integrity and functionality until an increase up to 50 -70% above normal (101). This is concordant with the Linzbach's critical level of LVH, above which cytopathological changes occur with disruption of myocardial tissue integrity and functioning(102).

LV mass can also be calculated from angiography. Although diverse formulas have been employed and validated(15), correlation with echocardiographic calculated LV mass is fair to moderate, with correlation coefficients of between 0.50 and 0.70(103).

Radioisotopic gated myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-Sestamibi has been employed to estimate LV mass. Its accuracy is limited by image construction and processing variability, resulting in a limited correlation with echocardiographic LV mass (104). However, Maruyama et al.(105) found a good correlation coefficient ($r=0.96$) between gated ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial perfusion and echocardiographic based LV mass estimations, using an automated quantitative software.

Newer imaging methods have been employed in LV mass determination. Computed tomography has a good correlation with necropsy findings ($r=0.97$). In vivo intrareader variability was estimated to be equivalent to 19g and interreader 28g(106). Magnetic resonance imaging (MRI) has emerged as a highly reproducible and accurate imaging methodology in the evaluation of LV geometry and mass (107-110), and can have its clinical application improved as it becomes fully validated in population-based samples, although logistic and equipment may limit its role in epidemiological research.

Real time three-dimensional echocardiography is still experimental, but has incorporated technical advantages in image acquisition and processing. This method may permit accurate real time LV mass measurement without the caveats of geometrical

assumptions. Preliminary data suggest that real time three-dimensional echocardiography is at least as accurate and reproducible as MRI calculations(111).

Conclusions

LV mass estimation and LVH diagnosis have gained importance in cardiovascular disease evaluation and management. Its importance is based on epidemiological research and also on clinical grounds. Despite more than 30 years of use, calculations and definitions of echocardiography-based LVH still lack standardization, leading to some inconsistency among studies and possibly limiting clinical application. Several technical aspects of the echocardiographic exam can generate substantial errors in LV estimations, some of them equivalent in size to those expected to result from pathophysiological processes and therapeutic strategies. Also, adequate indexing for body size seems to be a critical point in defining pathological hypertrophy. LV mass is closely related to the other known cardiovascular risk factors, that must be taken into account concomitantly. Finally, since the risk associated to LV mass appears to be progressive, without a clear threshold, additional input can be added at different baseline risks, defined by the prevalence of other known cardiovascular risk factors. Note however, that the addition of multiple newer markers permits only a small increment in risk stratification capacity over formulas applying only classical risk factors (112).

Despite these limitations, the role of echocardiography in LV mass determination is of great clinical value. Echocardiography is widely available all over the world and major technical improvements have been achieved in the last two decades. Given careful attention with respect to the technical aspects appraised in this review, echocardiography will remain a relative inexpensive and accurate tool for both the clinical diagnosis and epidemiologic investigation of left ventricular hypertrophy.

Reference List

- (1) Antonucci D, Seccareccia F, Menotti A, Dovellini EV, Prati PL, Rovelli F, Fazzini PF. Prevalence and correlates of echocardiographic determined left ventricular hypertrophy in 2318 asymptomatic middle-aged men: the ECCIS project. *Epidemiologia e Clinica della Cardiopatia Ischemica Silente. G Ital Cardiol* 1997; 27(4):363-369.
- (2) Coca A, Gabriel R, de la FM, Lopez-Sendon JL, Fernandez R, Sagastagoitia JD, Garcia JJ, Barajas R. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *Ventriculo Izquierdo Tension Arterial Espana. J Hypertens* 1999; 17(10):1471-1480.
- (3) Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141(3):334-341.
- (4) Crow RS, Prineas RJ, Rautaharju P, Hannan P, Liebson PR. Relation between electrocardiography and echocardiography for left ventricular mass in mild systemic hypertension (results from Treatment of Mild Hypertension Study). *Am J Cardiol* 1995; 75(17):1233-1238.
- (5) Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, Zethelius B, Andren B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001; 103(19):2346-2351.
- (6) Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, Wong ND, Fried LP, Klopfenstein HS, O'Leary DH, Tracy R, Kronmal R. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 1997; 29(5):1095-1103.
- (7) Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, Taylor HA, Hutchinson RG. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography* 2003; 20(2):111-120.
- (8) Katsuki K, Nakatani S, Kanzaki H, Hanatani A, Tanaka N, Nakasone I, Masuda Y, Yamagishi M, Miyatake K. [Clinical validation of accuracy of anatomical M-mode measurements: effect of harmonic imaging]. *J Cardiol* 2001; 37(1):35-42.
- (9) Arnett DK, Skelton TN, Liebson PR, Benjamin E, Hutchinson RG. Comparison of m-mode echocardiographic left ventricular mass measured using digital and strip chart readings: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Cardiovasc Ultrasound* 2003; 1(1):8.
- (10) Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9(2):119-128.
- (11) Paczek A, Gardin JM, Hardin JM, Anton-Culver H, Kurosaki T, Hsu C, Bild DE. Comparison of M-mode and two-dimensional echocardiographic algorithms used to estimate left ventricular mass: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8(6):780-792.
- (12) Vuille C, Weyman A. Left Ventricle I: General Considerations, assessment of chamber size and function. In: Weyman A, editor. *Principles and Practice of Echocardiography*. Malvern, Pennsylvania: Lea & Febinger, 1994: 575-624.
- (13) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, . 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):358-367.
- (14) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37(1):7-11.

- (15) Tortoledo FA, Quinones MA, Fernandez GC, Waggoner AD, Winters WL, Jr. Quantification of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography: a simplified and accurate approach. *Circulation* 1983; 67(3):579-584.
- (16) Stollberger C, Hollander I, Dimitrov L, Slany J. Influence of measurement inaccuracies on determination of left ventricular mass by M mode echocardiography. *Heart* 1996; 75(3):312-313.
- (17) Lantelme P, Bouchayer D, Gayet C, Lievre M, Gessek J, Milon H. Influence of a rapid change of left ventricular dimensions on the echocardiographic measurement of left ventricular mass by the Penn convention. *J Hypertens* 1999; 17(9):1323-1328.
- (18) Reichek N. Standardization in the measurement of left ventricular wall mass. M-mode echocardiography. *Hypertension* 1987; 9(2 Pt 2):II27-II29.
- (19) Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 1972; 45(3):602-611.
- (20) Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55(4):613-618.
- (21) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic methods. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
- (22) Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59(9):956-960.
- (23) de Leonardis V, Cinelli P. Evidence of no interobserver variability in M-mode echocardiography. *Clin Cardiol* 1986; 9(7):324-326.
- (24) Collins HW, Kronenberg MW, Byrd BF, III. Reproducibility of left ventricular mass measurements by two-dimensional and M-mode echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14(3):672-676.
- (25) Fast JH. Limits of reproducibility of left ventricular wall thickness and mass by M-mode echocardiography. *Neth J Med* 1989; 34(5-6):297-301.
- (26) McGavigan AD, Dunn FG, Goodfield NE. Secondary harmonic imaging overestimates left ventricular mass compared to fundamental echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4(3):178-181.
- (27) Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; 9(2 Pt 2):II9-26.
- (28) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57(6):450-458.
- (29) Bachenberg TC, Shub C, Hauck AJ, Edwards WD. Can anatomical left ventricular mass be estimated reliably by M-mode echocardiography? A clinicopathological study of ninety-three patients. *Echocardiography* 1991; 8(1):9-15.
- (30) Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17:863-871.
- (31) Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW, Miller DH, Reis G, Alderman MH, Laragh JH. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(6):1222-1230.
- (32) De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(5):1251-1260.

- (33) Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN, Culpan A, Plank L, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular mass correlates with fat-free mass but not fat mass in adults. *J Hypertens* 1999; 17(4):569-574.
- (34) Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, O'Grady MJ, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the strong heart study. The Strong Heart Study Investigators. *Circulation* 1998; 98(23):2538-2544.
- (35) Kuch B, Hense HW, Gneiting B, Doring A, Muscholl M, Brockel U, Schunkert H. Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2000; 102(4):405-410.
- (36) Wachtell K, Bella JN, Liebson PR, Gerds E, Dahlof B, Aalto T, Roman MJ, Papademetriou V, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population : the LIFE study. *Hypertension* 2000; 35(1 Pt 1):6-12.
- (37) Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(12):2768-2774.
- (38) Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(3):641-647.
- (39) De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension* 1995; 26(6 Pt 1):979-983.
- (40) Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M, Matsuoka H, Sumimoto T, Hiwada K. Clinical evidence for an association between left ventricular geometric adaptation and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(1):155-160.
- (41) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322(22):1561-1566.
- (42) Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35(2):580-586.
- (43) Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, Solinas P, Gorini M, Maggioni AP. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):1829-1835.
- (44) Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(5):1454-1459.
- (45) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
- (46) Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1990; 263(13):1795-1801.
- (47) Sjogren AL. Left ventricular wall thickness determined by ultrasound in 100 subjects without heart disease. *Chest* 1971; 60(4):341-346.
- (48) Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J, III, Feinleib M, Castelli WP. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75(1 Pt 2):I26-I33.

- (49) Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(7):1550-1558.
- (50) Li L, Shigematsu Y, Hamada M, Hiwada K. Relative wall thickness is an independent predictor of left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in essential hypertension. *Hypertens Res* 2001; 24(5):493-499.
- (51) Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114(5):345-352.
- (52) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(4):871-878.
- (53) Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(4):879-884.
- (54) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 78(2):197-202.
- (55) Ohya Y, Abe I, Fujii K, Ohmori S, Onaka U, Kobayashi K, Fujishima M. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension* 1996; 27(3 Pt 2):729-734.
- (56) Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, Zethelius B, Andren B, Hales CN, Lithell HO. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000; 101(22):2595-2600.
- (57) Picca M, Agozzino F, Pelosi G. Influence of microalbuminuria on left ventricular geometry and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Ital Heart J* 2003; 4(1):48-52.
- (58) Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101(19):2271-2276.
- (59) Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC, Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001; 103(1):102-107.
- (60) Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, Karp RB. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86(4):1099-1107.
- (61) Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol* 1997; 80(4):475-480.
- (62) Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, Bartunek J, Tajima M, Rohrbach S, Douglas PS, Lorell BH. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1):264-273.
- (63) Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation* 1995; 92(4):805-810.
- (64) Seidell JC, Visscher TL, Hoogeveen RT. Overweight and obesity in the mortality rate data: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(11 Suppl):S597-S601.

- (65) Zhou BF. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases--report for meta-analysis of prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002; 15(3):245-252.
- (66) Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7):1957-1962.
- (67) De Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002; 20(2):323-331.
- (68) Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H, Lynch JC, Smith VE, Klopfenstein HS, Bommer WJ, Fried L, O'Leary D, Manolio TA. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1995; 91(6):1739-1748.
- (69) Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecci E, Di Mario U, Leonetti F. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2002; 10(8):767-773.
- (70) Levy D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108(1):7-13.
- (71) Burke GL, Arcilla RA, Culpepper WS et al. Blood pressure and echocardiographic measures in children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1987; 75(1):106-114.
- (72) Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989; 64(16):1066-1068.
- (73) Arnett DK, Rautaharju P, Crow R, Folsom AR, Ekelund LG, Hutchinson R, Tyroler HA, Heiss G. Black-white differences in electrocardiographic left ventricular mass and its association with blood pressure (the ARIC study). *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Cardiol* 1994; 74(3):247-252.
- (74) Koren MJ, Mensah GA, Blake J, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6(10):815-823.
- (75) Zabalgoitia M, Ur Rahman SN, Haley WE, Oneschuk L, Yunis C, Lucas C, Yarows S, Krause L, Amerena J. Impact of ethnicity on left ventricular mass and relative wall thickness in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81(4):412-417.
- (76) Liebson PR, Grandits G, Prineas R, Dianzumba S, Flack JM, Cutler JA, Grimm R, Stamler J. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993; 87(2):476-486.
- (77) Chaturvedi N, Athanassopoulos G, McKeigue PM, Marmot MG, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic measures of left ventricular structure and their relation with rest and ambulatory blood pressure in blacks and whites in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(6):1499-1505.
- (78) Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H, Flack J, Gidding S, Kurosaki T, Wong ND, Manolio TA. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The CARDIA Study. *Circulation* 1995; 92:380-387.
- (79) Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ, Massie BM, Notargiacomo A, Hamburger RJ, Williams DW, Henderson WG. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(6):1492-1498.

- (80) De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23(5):600-606.
- (81) Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ, Doevendans PA. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24(10):883-896.
- (82) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-2572.
- (83) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6):1011-1053.
- (84) Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D. Echocardiographic evidence for a existence of a distinct cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68:85-89.
- (85) Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith V-E, Tracy RP, Savage PJ, Szklo M, Ward BJ. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997; 133:36-43.
- (86) Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 Suppl 1:SI9-13.:SI9-13.
- (87) Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Welty TK, Robbins DC, Fabsitz RR, Howard BV, Lee ET. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001; 141(6):992-998.
- (88) Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* 2002; 51(5):1543-1547.
- (89) Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Bella JN, Aalto T, Dahlof B, Gerds E, Wright JT, Jr., Papademetriou V, Mogensen CE, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Devereux RB. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Losartan Intervention for Endpoint Reduction. Am Heart J* 2002; 143(2):319-326.
- (90) Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(3):448-454.
- (91) Chinali M, Devereux RB, Howard BV, Roman MJ, Bella JN, Liu JE, Resnick HE, Lee ET, Best LG, De Simone G. 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):40-44.
- (92) Manolio TA LD. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(3):717-721.
- (93) Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78(4):951-956.
- (94) Savage DD, Levy D, Dannenberg AL, Garrison RJ, Castelli WP. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990; 65(5):371-376.
- (95) Jullien V, Gosse P, Ansoborlo P, Lemetayer P, Clementy J. Relationship between left ventricular mass and serum cholesterol level in the untreated hypertensive. *J Hypertens* 1998; 16(7):1043-1047.

- (96) Vijayakumar M. Birth weight, weight at one year, and left ventricular mass in adult life. *Br Heart J* 1995; 73(4):363-367.
- (97) Dadgar SK, Tyagi SP, Singh RP, Hameed S. Factors influencing the normal heart weight--a study of 140 hearts. *Jpn Circ J* 1979; 43(2):77-82.
- (98) Hangartner JR, Marley NJ, Whitehead A, Thomas AC, Davies MJ. The assessment of cardiac hypertrophy at autopsy. *Histopathology* 1985; 9(12):1295-1306.
- (99) Murphy ML, White HJ, Meade J, Straub KD. The relationship between hypertrophy and dilatation in the postmortem heart. *Clin Cardiol* 1988; 11(5):297-302.
- (100) de la Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population. *Forensic Sci Int* 2001; 119(2):149-154.
- (101) Broughton A, Korner PI. Left ventricular pump function in renal hypertensive dogs with cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 1986; 251(6 Pt 2):H1260-H1266.
- (102) Linzbach AJ. Hypertrophy, hyperplasia and structural dilatation of the human heart. *Adv Cardiol* 1976; 18(0):1-14.
- (103) Hradec J, Aschermann M, Vancura J, Petrasek J, Drechslerova J, Michaljanic A, Jezek V. Comparison of M-mode echocardiography and angiography in the evaluation of left ventricular hypertrophy. *Cor Vasa* 1986; 28(5):341-349.
- (104) Williams KA, Lang RM, Reba RC, Taillon LA. Comparison of technetium-99m sestamibi-gated tomographic perfusion imaging with echocardiography and electrocardiography for determination of left ventricular mass. *Am J Cardiol* 1996; 77(9):750-755.
- (105) Maruyama K, Hasegawa S, Nakatani D, Paul AK, Kusuoka H, Nishimura T, Hori M, Hatazawa J. Left ventricular mass index measured by quantitative gated myocardial SPECT with 99mTc-tetrofosmin: a comparison with echocardiography. *Ann Nucl Med* 2003; 17(1):31-39.
- (106) Mousseaux E, Beygui F, Fornes P, Chatellier G, Hagege A, Desnos M, Lecomte D, Gaux JC. Determination of left ventricular mass with electron beam computed tomography in deformed, hypertrophic human hearts. *Eur Heart J* 1994; 15(6):832-841.
- (107) Missouriis CG, Forbat SM, Singer DR, Markandu ND, Underwood R, MacGregor GA. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996; 14(8):1005-1010.
- (108) Pons LG, Carreras F, Borrás X, Llauger J, Palmer J. [Comparative study of echocardiography and magnetic resonance imaging in the assessment of left ventricular mass]. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54(1):22-28.
- (109) Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90(1):29-34.
- (110) Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1995; 8(3):221-228.
- (111) Chuang ML, Beaudin RA, Riley MF, Mooney MG, Mannin WJ, Douglas PS, Hibberd MG. Three-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular mass: comparison with magnetic resonance imaging and two-dimensional echocardiographic determinations in man. *Int J Card Imaging* 2000; 16(5):347-357.

- (112) Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(10):2777-2784.

Anexo 1: Ecocardiografia na Avaliação da Hipertrofia Ventricular Esquerda: Quanto do que medimos é realmente hipertrofia? (Versão em Língua Portuguesa)

Murilo Foppa

Bruce B. Duncan

Luís E.P. Rohde

Resumo

A hipertrofia ventricular esquerda é um importante fator de risco para doença cardiovascular. A ecocardiografia vem sendo usada há 30 anos, mas ainda existem várias discrepâncias na sua mensuração e na interpretação de seus achados. Pontos críticos na determinação e interpretação dos dados relacionam-se com o método de imagem, estimativa dos volumes, convenções de medidas e fórmulas, correções para o tamanho corporal, definições de pontos de corte para definir hipertrofia e a avaliação adequada de outros determinantes da resposta adaptativa do miocárdio. Apesar de atualmente existir uma padronização metodológica adequada, há limitações para comparar os dados de estudos clínicos mais antigos por variações nas convenções técnicas. Além disso, o ajuste correto para determinantes da massa ventricular esquerda como sexo, idade, tamanho corporal e outros fatores clínicos relacionados é motivo de debate. A definição de anormalidade pode basear-se em critérios estatísticos e também em desfechos clínicos. O emprego de avaliações mais abrangentes, como padrões geométricos da estrutura cardíaca, potencialmente incorporam aspectos fisiopatogênicos. Também comparamos os aspectos positivos e negativos da ecocardiografia em relação a outros métodos diagnósticos não-invasivos. Concluimos que apesar das inúmeras potenciais fontes de variabilidade, se considerados os aspectos técnicos abordados nesta revisão, a ecocardiografia permanecerá como uma ferramenta relativamente barata e acurada tanto para o diagnóstico clínico como para a investigação epidemiológica de hipertrofia ventricular esquerda.

Palavras-chave:

Doença cardiovascular; ecocardiografia; epidemiologia; hipertrofia ventricular esquerda; fatores de risco; ultra-sonografia

Introdução

O diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) tem sido incorporado na prática clínica como um importante marcador de doença cardiovascular. Hipertrofia pode ser definida como uma resposta adaptativa inadequada muitas vezes associada a outros fatores de risco como hipertensão, diabetes e obesidade. A prevalência de HVE depende dos critérios de classificação e das características específicas da população, variando desde 3% em amostras populacionais de pacientes normotensos(1) até aproximadamente três-quartos dos pacientes hipertensos(2). Independentemente dos outros fatores de risco, aqueles pacientes que encontram-se na distribuição superior da massa ventricular esquerda têm seu risco pelo menos duplicado para evento cardiovascular e morte, de acordo com os dados sumarizados em uma metanálise(3).

Tanto o eletrocardiograma como a ecocardiografia são amplamente solicitados pelo médico para identificar HVE. Os critérios eletrocardiográficos variam entre os estudos mas o risco sumarizado foi semelhante ao risco associado com HVE determinada por ecocardiografia (3). Entretanto existe uma considerável diferença nos pacientes classificados por cada método(4), com um impacto independente de cada método na predição de doença cardiovascular em homens idosos(5).

A ecocardiografia tem sido empregada clinicamente por mais de 30 anos, transformando-se em um dos métodos de imagem não-invasivos mais importante na avaliação da morfologia e função cardíacas. Mas a aparente simplicidade da avaliação da HVE pela ecocardiografia envolve diversos pontos críticos intrínsecos, muitas vezes não reconhecidos, que podem limitar sua validade clínica.

Este artigo revisa os princípios básicos da estimativa da massa ventricular esquerda pela ecocardiografia, focando nas potenciais limitações e discrepâncias dessas medidas, para fornecer um substrato adequado na compreensão do ponto mais complexo que corresponde à definição dos pontos de corte para diagnosticar HVE. Os avanços nas técnicas ecocardiográficas minimizaram o impacto de muitos dos detalhes metodológicos discutidos. Porém, a compreensão dessas particularidades é importante, pois a maior parte dos dados clínicos e epidemiológicos publicados atualmente são baseados nesses critérios e técnicas ecocardiográficas. Também objetivamos avaliar o desempenho diagnóstico do método e sua validação clínica.

Mensurações do Ventrículo esquerdo

Como regra geral, a massa ventricular esquerda é calculada como a diferença entre o volume delimitado pelo epicárdio e o volume da câmara ventricular. Este volume residual é multiplicado pela densidade miocárdica, permitindo o cálculo da massa ventricular esquerda. Seguindo este princípio, diversas metodologias têm sido empregadas para calcular a massa ventricular esquerda e definir HVE, resultando numa grande gama de valores. Cada método tem suas vantagens e desvantagens que serão acessadas como pontos críticos (Tabela 1). Provavelmente, a limitação mais significativa da ecocardiografia relaciona-se aos estudos com qualidade de imagem inadequada. Em aproximadamente um quarto dos participantes de estudos ecocardiográficos de base populacional não é possível obter o conjunto completo de imagens de qualidade adequada(6;7), na maior parte devido a janelas acústicas desfavoráveis.

Tabela 1. Pontos críticos na determinação e interpretação da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) através da ecocardiografia

1. Imagem - Modo e Aquisição
2. Estimativa do volume ventricular esquerdo
3. Definição dos limites das bordas – Convenções de medidas
4. Cálculo da Massa - Fórmulas
5. Correções para o tamanho corporal
6. Determinação dos pontos de corte
a. Diagnóstico por desvio da média (normalidade/critério estatístico)
b. Diagnóstico por dados prognósticos (direcionado por desfecho clínico)
10. Avaliação da estrutura ventricular esquerda – Padrões Geométricos
11. Papel dos fatores associados na determinação da massa ventricular.
12. Fatores clínicos relacionados com HVE

Imagem - Modo e Aquisição

Tanto o modo M como o bidimensional podem ser empregados para calcular a massa ventricular. As imagens no modo M permitem definir melhor a borda endocárdica e têm melhor resolução pela maior frequência de imagens (*frame-rate*), devendo, entretanto certificar-se da adequação da orientação do feixe de ultra-som e da normalidade anatômica da forma do ventrículo. A imagem bidimensional, por outro lado, permite definir a forma “real” do ventrículo e identificar anormalidades contráteis regionais. Limitações de qualidade da imagem bidimensional podem ocorrer devido à menor resolução lateral e *frame-rate*.

Imagens bidimensionais são geralmente obtidas através das janelas para-esternal e apical, dependendo das fórmulas geométricas empregadas.

Avanços tecnológicos reuniram ambos modos e parcialmente reduziram suas limitações. Diretrizes atuais de mensuração recomendam o uso do modo M orientado pelo bidimensional para obter imagens perpendiculares ao eixo longitudinal logo acima do nível dos músculos papilares. A formação digital das imagens possibilitou a reconstrução de diversos planos de modo M a partir de imagens bidimensionais (chamado de modo M anatômico), permitindo melhor orientação das imagens, porém com a resolução de imagem do modo bidimensional. Apesar de acurado(8), a estimativa da massa ventricular esquerda empregando o modo M anatômico não foi ainda adequadamente validada em estudos clínicos. O modo bidimensional também evoluiu consideravelmente devido ao refinamento da tecnologia de imagem, particularmente a utilização da segunda harmônica. Além disso, programas internos para detecção automática de bordas foram desenvolvidos permitindo o cálculo de volumes em tempo real. Apesar destas tecnologias serem amplamente disponíveis nos equipamentos comercialmente disponíveis, seu potencial para proporcionar acurácia adicional na determinação da HVE ainda é pobremente caracterizado.

Um grau relevante de variabilidade na determinação da massa ventricular esquerda pode ser atribuída à menor resolução de imagem dos equipamentos mais antigos, podendo atingir até 10% da espessura parietal. Atualmente, a variabilidade por análises *on-line* ou *off-line* de imagens digitalizadas têm uma magnitude muito menor(9).

Iremos focar nossa discussão nas estimativas da massa ventricular com o modo M, uma vez que a maior parte das publicações epidemiológicas emprega este modo de imagem. A preferência pelo modo M relaciona-se a sua factibilidade técnica e disponibilidade quando esses estudos foram realizados. Apesar da correlação adequada com as medidas obtidas com o exame bidimensional (10), o modo M parece subestimar a massa ventricular em aproximadamente 20g(11). Teoricamente, o modo bidimensional seria o método mais adequado nos pacientes com doenças cardíacas, pois é crítico o papel dos pressupostos geométricos do formato do ventrículo esquerdo para o cálculo da massa ventricular.

Estimativa do volume ventricular esquerdo

Determina-se os volumes do empregando fórmulas que adaptam a forma do ventrículo a figuras geométricas primárias. Elipse, cilindro, cone e poliedros truncados têm sido empregados e validados em ventrículos de formato usual, porém a maior parte destes estudos utilizou amostras de tamanho limitado (12). Alguns pressupostos geométricos adaptam-se

melhor às mensurações obtidas com imagens bidimensionais enquanto outras são empregadas assumindo formas geométricas a partir de imagens do modo M.

Se utilizamos o método bidimensional, tanto os modelos de área-comprimento como o elipsóide truncado são factíveis e acurados, empregando-se as fórmulas validadas(13). Outras formas para cálculo de volume, como a fórmula modificada da regra dos discos de Simpson, freqüentemente disponível em softwares integrados, oferece flexibilidade, permitindo a estimativa acurada do volume do VE até em ventrículos bastante distorcidos. Mesmo que a estimativa dos volumes pela fórmula de Simpson seja freqüentemente empregada, esta não é rotineiramente empregada para calcular a massa ventricular esquerda. Outros modelos geométricos foram propostos no passado (14;15) e têm uso variável na prática clínica.

Métodos empregando fórmulas cúbicas, que incorporam a medida de somente uma dimensão do VE e assumem uma geometria elipsóide, são os mais amplamente empregados para o cálculo da massa ventricular nos laboratórios não-invasivos ao redor do mundo. A larga aceitação das medidas obtidas através do modo M baseia-se nos fatos de que foi o primeiro método validado e é tecnicamente simples. Esta abordagem, porém, tem pressupostos geométricos restritos e amplifica o risco de inacurácia, já que os erros de mensuração são elevados ao cubo.

Diferenças de aproximadamente 5% das medidas pode refletir diferenças entre 8 e 15% da massa ventricular esquerda(16), o que pode representar até 50g. Diferenças menores na determinação do volume do VE podem ser atribuídas a mudanças do decúbito e das condições de volume circulatório(17). Quando todas essas potenciais fontes de variabilidade são levadas em conta, as diferenças na estimativa da massa do VE podem ser relevantes a ponto de atingir valores que já estão associados a aumentos clinicamente significativos de risco cardiovascular.

Definição dos limites das bordas – Convenções de medidas

Sinais de ultra-som são reforçados nas superfícies onde há mudança de densidade, permitindo melhor separação entre as limites das camadas. A inclusão ou exclusão dos ecos identificados nas interfaces entre a cavidade ventricular e a parede miocárdica pode causar importante discrepância nas medidas (18). Recomendações iniciais sugeriam a inclusão dos ecos das bordas como parte do septo interventricular e a exclusão da borda epicárdica da parede posterior(19). Investigadores da Universidade da Pensilvânia desenvolveram um critério (Convenção Penn) onde nenhuma borda é incluída na medida das espessuras

parietais, sendo consideradas parte da cavidade ventricular(20). Esta estratégia subestima a massa do VE comparado à convenção proposta pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (Convenção ASE). Esta última é a convenção mais aceita e empregada, sendo atualmente a recomendação padrão para as medidas empregando o modo M. As medidas são definidas no início dos ecos de cada superfície (“*leading to leading edge*”)(21)(Figura 1). O cálculo da massa do VE com a comparação simultânea das convenções Penn e ASE identifica discrepâncias na ordem de 15% nos homens e 18% nas mulheres(22).

A variabilidade intra-observador das medidas é de aproximadamente 5% entre estudos, enquanto a variabilidade entre-observadores pode alcançar 15%. Essa variabilidade pode ser particularmente atribuída às variações de medida das espessuras parietais e a correta definição da delimitação das bordas(23-25). A reprodutibilidade é discretamente melhor com o uso da convenção de ASE comparativamente a convenção Penn(25).

Essas convenções de medida devem ser levadas em conta e adequadamente corrigidas quando da comparação dos estudos clínicos avaliando HVE.

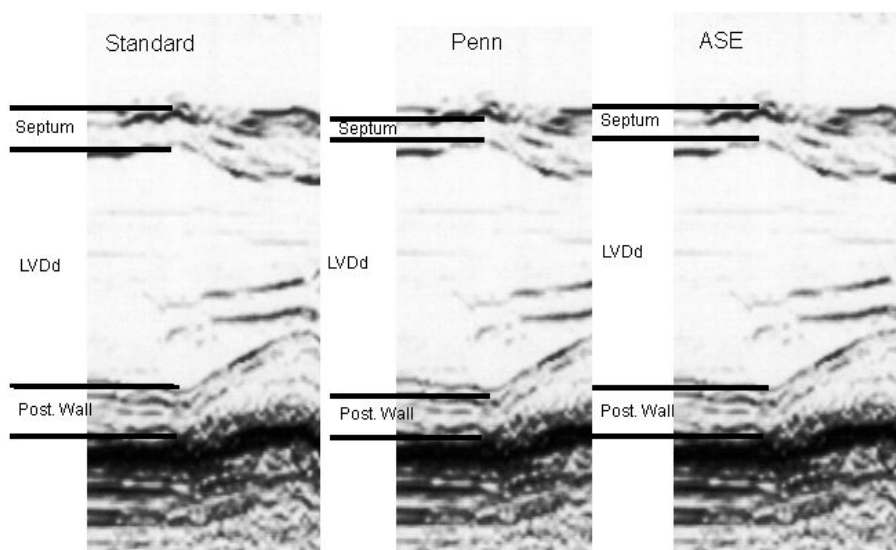


Figura 1 – Comparação entre as convenções para a medição das bordas no modo M. Standard: Espessuras parietais delimitadas pela borda inicial até a borda final do septo e borda inicial até a borda inicial na parede posterior; Penn: Espessuras parietais delimitadas pelas borda final até a borda inicial no septo e borda final até a borda inicial na parede; ASE: Borda inicial de todas medidas (Septum= septo; LVDd = diâmetro diastólico do VE; Post.Wall = parede posterior)

Nos últimos anos, a resolução espacial do ecocardiograma transtorácico melhorou significativamente, melhorando a qualidade das imagens. Grande parte deste avanço pode ser atribuída à imagem com segunda harmônica, que melhora significativamente a relação sinal-ruído recebendo somente frequências harmônicas. Apesar de que esta tecnologia é bastante disponível nos equipamentos atuais, sua acurácia para avaliar a HVE ainda não está caracterizada. Um estudo recente sugere que o emprego da Segunda harmônica pode causar um aumento de até 26% na estimativa do índice de massa ventricular esquerda corrigido pela superfície corporal, comparado com o uso de imagens com frequência fundamental(26). Isto provavelmente ocorre pelo aumento da refração das bordas.

Cálculo da Massa Ventricular Esquerda (Fórmulas)

As fórmulas mais comumente empregadas para estimar a massa do VE são variações do mesmo princípio matemático utilizado na determinação dos volumes, descrito acima. A fórmula original de Troy et al. foi a primeira a ser recomendada como padrão de estimativa da massa do VE com o uso do modo M (Fórmula 1)(19).

$$\text{Fórmula 1: Massa VE(Troy)} = 1,05 ([VEDDd + EPPd + ESId]^3 - [VEDDd]^3) \text{ g.}$$

Onde: $VEDDd$ = Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

$EPPd$ = Espessura da parede posterior na diástole

$ESId$ = Espessura do septo Interventricular na diástole

Posteriormente, Devereux et al. sugeriram uma equação de regressão ligeiramente modificada, empregando a Convenção Penn (Fórmula 2). A equação derivada deste importante estudo foi derivada de achados de necropsia de 34 pacientes (20).

$$\text{Fórmula 2: Massa VE (Penn)} = 1,04 ([VEDDd + EPPd + ESId]^3 - [VEDDd]^3) - 13,6\text{g.}$$

Como descrito acima, cada equação foi criada a partir de uma convenção diferente para a delimitação das bordas, motivo de grande confusão na interpretação de diferentes estudos(27). Como previsto o cálculo da massa do VE derivadas pelas duas fórmulas são linearmente correlacionadas, mas a estimativa bruta final pode diferir em mais de 20%. Devereux et al. propuseram uma nova equação, validada em achados de autópsia de 52

indivíduos(28), empregando a Convenção ASE para compensar estas discrepâncias (Fórmula 3).

$$\text{Formula 3: Massa VE(ASE): } 0,8 (1,04 ([VEDDd + EPPd + ESId]^3 - [VEDDd]^3)) + 0,6 \text{ g.}$$

Alguns aspectos críticos devem ser abordados. Primeiro, todos estudos de validação com necropsias têm um tamanho de amostra limitado. Segundo, o desempenho dessas fórmulas em ventrículos distorcidos pode estar limitada, preferindo-se nestes casos o emprego de métodos bidimensionais. Terceiro, diferentes fórmulas acarretam pontos de corte diferentes para determinação de HVE(22). Finalmente, outros estudos post-mortem demonstraram coeficientes de correlação de 0,58 a 0,67 entre as medidas ecocardiográficas e os achados das autópsias (29).

Indexação pelo tamanho corporal

Tanto a altura como o tamanho corporal estão claramente associados com as dimensões e massa do VE. Diversos índices e formas de normalização foram criados e testados para ajustar três diferentes componentes da variação fisiológica da massa do VE: peso magro, obesidade e sexo. Entretanto, a interdependência dessas associações deve ser cuidadosamente compreendida para permitir a adequada correção da massa sem distorções nas suas associações com doença cardiovascular.

Diversos índices para a correção do tamanho corporal foram propostos, como altura, vários ajustes alométricos para altura, peso, superfície corporal, índice de massa corporal e massa não-adiposa. Qual a melhor forma de normalização da massa do VE é ainda controverso, uma vez que diferentes índices resultam em diferentes pontos de corte.

A correção para superfície corporal, empregando a fórmula de Dubois(30), reduz a variabilidade tanto para o tamanho corporal como para o sexo(31), porém, este índice subestima a massa do VE na porção superior da distribuição da superfície corporal(32). Correções baseadas isoladamente na altura permitiriam a avaliação do papel independente da obesidade na HVE, como proposto por Levy et al.(22). Outros ajustes baseados em altura, como altura^{2,7}, propostos por de Simone et al.(32) a partir de modelos de regressão em amostras normais, permite, aparentemente, uma estimativa mais acurada da HVE e dos fatores de risco envolvidos nas alterações da estrutura cardíaca, particularmente nos obesos.

É digno de nota que outros métodos que medem a massa não-adiposa, como densitometria de dupla absorção(33), impedância bioelétrica(34;35) estão mais fortemente

associadas à massa do VE do que índices baseados em altura. Entretanto, estas técnicas têm utilidade limitada na prática clínica.

Diferentes critérios de ajuste e seus respectivos pontos de corte padrão resultam em prevalências variadas de HVE(22). Não surpreendentemente, a massa do VE é maior naqueles classificados como hipertróficos por diferentes classificações simultaneamente(36).

Zoccali et al. encontraram que HVE definida por altura^{2,7} é um preditor melhor para a incidência de eventos cardiovasculares que HVE definida pela superfície corporal em um grupo de pacientes em diálise(37). Liao et al.(38) estudaram 988 pacientes e identificaram aumentos progressivos nas taxas de mortalidade tanto com superfície corporal como altura^{2,7}. Indivíduos com HVE classificados simultaneamente pelos dois critérios tinham uma massa ventricular média maior e um aumento de 3 vezes nas taxas de mortalidade, enquanto aqueles classificados como HVE somente pelos critérios de altura não apresentavam aumento na taxa de eventos cardiovasculares.

Em resumo, parece ser prudente preferir índices que não ajustam para obesidade, como altura e altura^{2,7}, particularmente em estudos onde o impacto independente da obesidade está em questão. Indexação pela superfície corporal permite uma classificação adequada na maior parte dos pacientes na prática clínica, incorporando a na determinação da HVE parte do risco associado à obesidade.

Finalmente, homens têm maior massa do VE e pelo menos parte desse efeito pode ser atribuído ao tamanho corporal. Diferenças por sexo na massa do VE são primeiramente notadas próximo à puberdade e podem ser minimizadas, porém não totalmente eliminadas, através da adequada indexação ao tamanho corporal(39). Devido a essas diferenças, a maior parte dos ajustes utiliza pontos de corte específicos para cada sexo ao definir normalidade.

Determinação dos Pontos de Corte

A determinação do ponto de corte de variáveis biológicas para definir anormalidade é, freqüentemente, motivo de controvérsia, mas pode ser abordada por diferentes estratégias. A definição do que é massa anormal do VE, não é uma exceção.

Diagnóstico definido por desvio da média

A massa do VE é como a maior parte das variáveis biológicas, que são distribuídas em curvas normais ou distorcidas. Pode-se considerar o diagnóstico de HVE naqueles que estão no extremo direito de uma distribuição “Gaussiana”, como aqueles além de dois desvios-padrão em uma amostra de indivíduos normais. A identificação de uma “amostra

representativa normal” não é tão simples e a maior parte desses estudos avalia amostras relativamente pequenas. Na década de 80, Levy et al. (22) publicaram um trabalho referencial avaliando um subgrupo do estudo de Framingham sem fatores de risco cardiovascular conhecidos. Estes autores calcularam a massa do VE através da Convenção ASE com a equação de Troy (Fórmula 1) e também através da Convenção Penn com a equação de Devereux (Fórmula 2), para estimar a massa do VE, propondo limites normas da massa do VE para homens e mulheres, empregando dois desvios-padrão como ponto de corte, indexando por diversas correções de tamanho corporal (Tabela 2). Estes critérios são amplamente utilizados em pesquisa e na prática clínica, apesar das limitações de representatividade, já que eles podem ter um desempenho inadequado em populações não-caucasianas.

Tabela 2 – Pontos de corte para hipertrofia ventricular esquerda (Amostra de indivíduos saudáveis da coorte de Framingham).

	Homens		Mulheres	
	Média	Média + 2dp	Média	Média + 2dp
Massa VE (ASE) (g)	208	294	145	198
Massa VE (Penn) (g)	177	259	118	166
Massa/SC (ASE) (g/m ²)	109	150	89	120
Massa/SC (Penn) (g/m ²)	92	131	72	100
Massa/Alt. (ASE) (g/m)	117	163	89	121
Massa/Alt. (Penn) (g/m)	99	143	73	102

VE = ventrículo esquerdo; SC = superfície corporal; Alt. = altura;

Adaptado de(22).

Diagnóstico definido por prognóstico

O aumento da massa ventricular esquerda tem sido identificado como um fator prognóstico para desfechos intermediários(40) e clínicos, como eventos cardiovasculares e mortalidade(41;42), mortalidade total(37;43) e morte súbita(44). Entretanto esse aumento de risco é grosseiramente linear em um grande espectro de distribuição de diversas variáveis “fisiológicas”. Este comportamento já foi descrito com pressão arterial(45) e níveis de colesterol(46), levando a estratégias de manejo agressivas (“quanto menor melhor”). De fato, Levy et al. demonstraram um aumento progressivo do risco associado à massa do VE, mesmo

em níveis não considerados como “hipertrofia”. As taxas de doença cardiovascular e mortalidade aumentaram uma vez e meia para cada incremento de 50g/m da massa indexada por altura(41). Em um subgrupo de pacientes hipertensos(42), doença cardiovascular aumentou monotonicamente mais de 4 vezes entre os quintis inferior e superior da distribuição da massa do VE. Nesse estudo, um aumento clinicamente relevante do risco foi identificado nos pacientes com massa ventricular esquerda abaixo dos limites usualmente empregados para a definição de HVE.

Estes achados sugerem que os pontos de corte tradicionais podem ignorar parte do risco cardiovascular associado ao aumento da massa do VE determinada como “normal” através de pressupostos estatísticos, além de sugerir que o uso da HVE para determinar risco deveria ser empregado no contexto de predição empregando múltiplos fatores.

Avaliação da Estrutura ventricular esquerda

Conceitos alternativos à HVE na determinação destes processos adaptativos acessam os componentes fundamentais empregados na estimativa da massa ventricular, definidos pela espessura parietal e a dimensão da cavidade ventricular. A resposta fisiopatológica esperada associada a cada um desses componentes é teoricamente distinta, a sobrecarga de pressão leva ao aumento da espessura parietal e o aumento do volume leva a dilatação da câmara ventricular. Estas nuances não podem ser acessadas utilizando-se isoladamente o cálculo da massa do VE.

Espessura parietal relativa

A espessura parietal e sua relação com o tamanho da câmara ventricular são reconhecidas como medidas de hipertrofia há mais de 30 anos(47). Espessura parietal relativa (EPR) é medida nos estudos clínicos de duas formas: $2 \times$ parede posterior dividido pelo diâmetro diastólico do VE ou, septo + parede posterior dividido pelo diâmetro diastólico do VE. Apesar de serem usados de forma intercambiável por alguns investigadores, a assimetria septal (septo/parede posterior $> 1,3$) estava presente em aproximadamente 5% da amostra de Framingham(48) e esta pode levar à subestimação da espessura relativa quando empregamos somente a parede posterior. O ponto de corte de para EPR aumentada, derivado dos limites superiores de amostras normais, é geralmente 0,44(49) ou 0,45(48), independentemente da fórmula empregada para calculá-lo. EPR fornece informações relacionadas à geometria do VE independentemente de outros cálculos(50), dispensando a necessidade de maior parte das

correções. Entretanto, HVE significativa pode ocorrer sem alterações significativas da EPR, particularmente quando sobrecargas de pressão e volume estão simultaneamente presentes.

Padrões geométricos

Têm-se empregado diversas tentativas para avaliar separadamente o aumento da espessura parietal e da dilatação ventricular nas respostas adaptativas. Inicialmente, Savage et al.(48) estratificaram os pacientes de Framingham em subgrupos como: HVE septal desproporcional, hipertrófica concêntrica, hipertrofia excêntrica-dilatada e hipertrofia excêntrica não-dilatada. Eles identificaram níveis pressóricos progressivos nas 3 últimas categorias, empregando dados retrospectivos dos 30 anos de seguimento da coorte, sugerindo um caráter progressivo desses mecanismos adaptativos.

Uma abordagem posterior, incorporando as definições de hipertrofia e de espessura parietal relativa aumentada, definiu 4 padrões geométricos descritos como geometria normal, remodelamento concêntrico (EPR aumentada sem HVE), hipertrofia concêntrica (EPR aumentada e LVH) e hipertrofia excêntrica (EPR normal com LVH; Figura 2). Esta classificação foi avaliada por Ganau et al.(49), empregando estimativas hemodinâmicas obtidas com ecocardiografia, reforçando a impressão que os padrões geométricos seguem a progressão das mudanças hemodinâmicas. Lesões de órgão-alvo medidas por fundoscopia são também mais freqüentes nos padrões geométricos hipertróficos(40).

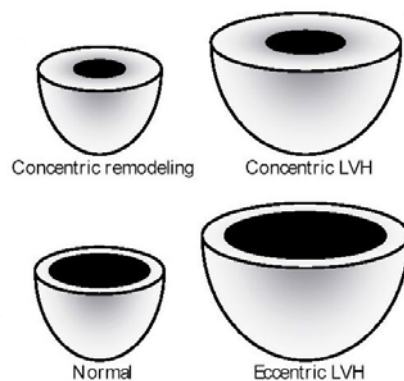


Figura 2 – Padrões Geométricos (Normal, Remodelamento Concêntrico, Hipertrofia concêntrica, Hipertrofia excêntrica)

Koren et al.(51) empregaram um ponto de corte de 125g/m^2 para HVE e de 0.45 para EPR em uma amostra de hipertensos e encontraram uma incidência em 10 anos de doença cardiovascular de 31% naqueles com hipertrofia concêntrica comparado com 11% naqueles com geometria normal. Em 1995, dois estudos de coorte foram publicados simultaneamente

avaliando o impacto dos padrões geométricos na incidência de eventos cardiovasculares. Verdecchia et al.(52), estudando 694 pacientes com massa de VE indexada pela superfície corporal menor que 125g/m^2 , sem ajustes adicionais para obesidade ou outros fatores de risco metabólicos, encontrou um risco relativo de 2.6 nos 272 pacientes com remodelamento concêntrico comparados aos de geometria normal. Krumholz et al.(53), estudaram 3209 pacientes de Framingham, indexados por altura com os pontos de corte de 143g/m nos homens e 102g/m nas mulheres e ajustados para obesidade e outras covariáveis relevantes. Suas análises mostraram um risco relativo de 2.1 para mortalidade total naqueles com hipertrofia concêntrica, mas não encontraram um risco adicional naqueles com remodelamento concêntrico. O risco relativo ficou estatisticamente não-significante quando a correção para massa ventricular foi incluída nos modelos(54). Verdecchia et al.(54) após isso, não puderam demonstrar um risco adicional associado com o aumento da EPR naqueles com hipertrofia, sugerindo que a EPR aumentada não tenha um papel significativo em hipertensos.

Mesmo que o papel prognóstico adicional dos padrões geométricos sobre a HVE possa ser menor que o inicialmente suposto, esta classificação permite identificar processos adaptativos específicos. O remodelamento concêntrico pode estar relacionado a alterações do metabolismo da glicose e insulina(55-57). Estudos em coortes contemporâneas também têm demonstrado associações entre formas concêntricas e diabetes(58;59).

Acreditamos que a classificação geométrica, com indexação adequada para o tamanho corporal e padronização claramente definida, pode ser uma estratégia alternativa e informativa para avaliar as respostas adaptativas, fornecendo informações além daquela obtida pela definição de hipertrofia.

Fatores adicionais na determinação da massa ventricular e hipertrofia

Sexo e tamanho corporal estão claramente definidos como determinantes da massa do VE e a definição de HVE é usualmente corrigida ou estratificada por estes fatores, como vimos acima. Muitos outros fatores constitucionais ou exposições podem levar a mudanças da massa do VE. Alguns desses fatores estão fisiopatologicamente associados na HVE, além disso, interagem entre si, limitando a interpretação do papel individual de cada um.

Sexo

Diferenças na massa do VE associadas ao sexo, independentemente das questões relacionada ao tamanho corporal, podem ter implicações fisiopatológicas. As mulheres têm demonstrado um aumento da resposta hipertrófica às sobrecargas de pressão(60;61), mesmo

após a correção pelo tamanho corporal. Este padrão adaptativo também foi evidenciado em modelos animais(62). As implicações prognósticas desfavoráveis dessa resposta hipertrófica são sugeridas pelos achados de Liao et al.(63) onde as mulheres apresentavam um risco de morte 5 vezes maior que os homens com HVE indexada por superfície corporal. Entretanto, apesar de terem empregado pontos de corte específicos para cada sexo, não foram realizados ajustes adicionais para obesidade.

Obesidade

Mesmo que a melhor estratégia de ajuste da massa do VE para obesidade é motivo de debate, a obesidade é cada vez mais reconhecida como um preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular(64;65). O aumento da massa do VE associado à obesidade é provavelmente algo mais do que mera adaptação fisiológica.

Obesidade tem sido independentemente associada a HVE(35), particularmente em populações com uma elevada prevalência de hipertensão e outros fatores de risco metabólicos(66;67). Apesar dessa associação, o impacto da obesidade pode ser menor que o esperado(68), como Iacobellis et al.(69) demonstraram que “obesidade não-complicada” não foi identificada como um fator de risco para HVE quando indexada tanto por superfície corporal como por altura^{2,7}.

Idade

A massa ventricular esquerda aumenta progressivamente durante o envelhecimento(70), principalmente a espessura parietal(6). O tamanho do coração aumenta na infância e adolescência devido ao aumento corporal e, neste ponto, as diferenças por sexo tornam-se proeminentes(71). A taxa de crescimento da massa do VE devido à idade modifica sua magnitude(39), diminuindo seu papel independente nos indivíduos idosos, onde outros fatores têm um papel maior(68). Dannenberg et al.(72) demonstraram que a massa do VE não aumentou progressivamente com a idade em uma amostra saudável do Estudo de Framingham, sugerindo que a maior parte do suposto aumento fisiológico deva-se a outros fatores. Estes resultados são reforçados por estudos em jovens, onde o aumento da massa do VE associado à idade é parcialmente explicado por alterações do tamanho corporal e da pressão arterial(71). Todavia, parece ser prudente ajustar para idade nas investigações epidemiológicas relacionadas à massa do VE.

Etnia

HVE é especialmente prevalente em Afro-americanos(7;67;73-76). O risco cardiovascular associado à HVE é também maior em negros(63). Nessas análises, entretanto, dois aspectos merecem consideração. A maior prevalência de HVE em Afro-americanos e hispânicos é mais evidente empregando HVE indexada por altura do que na indexada por superfície corporal(75), sugerindo que a obesidade pode explicar parcialmente as diferenças étnicas reportadas. Além disso, a resposta adaptativa pode diferir nesses grupos étnicos. Afro-americanos hipertensos, comparativamente a brancos hipertensos, têm maior EPR, resultando em uma frequência maior de remodelamento concêntrico, para massas equivalentes(76;77).

Correlatos clínicos de hipertrofia ventricular esquerda

Diversas condições clínicas têm sido repetidamente demonstradas como associadas à HVE em estudos epidemiológicos. Investigação e predição de risco baseado em HVE deve levar esses fatores em conta.

Pressão arterial e hipertensão arterial sistêmica

Numerosos estudos de base populacional têm inequivocamente demonstrado a associação entre hipertensão e HVE(6;7;70;78). Muitos estudos estratificam suas análises ou restringe-as àqueles com hipertensão para melhor avaliar os fatores de risco adicionais(51;77;79;80). É interessante que, mesmo em níveis ditos normais, o aumento da pressão arterial relaciona-se com um aumento da massa ventricular(71). Este incremento pode ser atribuído aos conceitos fisiopatológicos clássicos da resposta hipertrófica à sobrecarga, porém, fatores neuro-humorais e genéticos também estão implicados(81). A associação de hipertensão com HVE é tão evidente que esta passou a ser reconhecida como uma lesão de órgão-alvo na doença hipertensiva por diversas diretrizes clínicas, representando um desfecho intermediário desfavorável(82;83).

Diabetes e Síndrome Metabólica

Junto à obesidade e hipertensão, diabetes têm sido implicado como um determinante da massa ventricular em estudos populacionais(7;58;67;84;85). Mecanismos locais miocárdicos e sistêmicos, como aumento da matrix extracelular, hipertrofia vascular e vasoconstrição(86) têm sido atribuídos a esta resposta hipertrófica.

Uma resposta adaptativa tem sido demonstrada em diversos estágios de alteração no metabolismo dos carboidratos, como no *Cardiovascular Health Study*(85) e no *The Strong*

Heart Study, onde diabetes(58), tolerância diminuída a glicose(87) e níveis de insulina(88) foram associados ao aumento da massa. Apesar de associadas ao aumento da massa ventricular, a hiperinsulinemia(55) e a resistência insulínica(56) mostram uma associação mais forte com remodelamento concêntrico. Hipertrofia concêntrica é mais pronunciada quando diabetes apresenta-se com microalbuminúria(57;89), podendo representar um processo progressivo.

São sugeridas diferenças relacionadas ao sexo na resposta ventricular esquerda ao diabetes, com um aumento da espessura parietal, ao invés de hipertrofia, proeminentemente em mulheres(84;88;90).

O aumento da massa ventricular também é visto em indivíduos com outros fatores de risco relacionados à síndrome metabólica(91), onde aspectos fisiopatológicos relacionados a esta síndrome podem diretamente afetar os mecanismos de adaptação ventricular.

Outros fatores de risco

Uma imensidade de outros fatores tem sido independentemente relacionados à massa ventricular. Devemos enfatizar que as estimativas da magnitude relativa desses varia de acordo com o grau de ajuste estatístico para os outros fatores conhecidos. Miocardiopatias e valvulopatias estão claramente relacionadas ao aumento da massa ventricular mas não são abordadas nesta revisão.

Exposições ambientais como consumo de álcool(92), ingestão de sal(93), fumo(6;92) e atividade física(94) estão implicadas. Outros fatores como lipídios, função pulmonar, frequência cardíaca e hematócrito também têm sido implicados, mas com alguma inconsistência entre os diferentes estudos(6;34;78;95). Além disso, baixo peso com 1 ano de idade tem sido sugerido como um fator de risco para a HVE, de acordo com a Teoria de Barker sobre as origens fetais e infantis das doenças crônicas(96).

A validade clínica e o impacto desses fatores é controversa, mas pode ser importante considerá-los como potenciais confundidores nos estudos epidemiológicas investigando o papel de novos fatores de risco na HVE e no papel da HVE como preditor de doenças.

Comparação com outros métodos de imagem

A autópsia é classicamente empregada como padrão-ouro em estudos de hipertrofia cardíaca, pois mede objetivamente a massa. Entretanto, os critérios macroscópicos para

definir HVE são mais amplos que os utilizados em testes não-invasivos, ou empregam diversas técnicas para indexação para o tamanho corporal(97-100).

Estudos patológicos e em modelos animais, sugerem que o miócito é capaz de manter sua integridade e função até um aumento de 50 a 70% acima do normal(101), em concordância com limite crítico de hipertrofia de Linzbach, acima do qual ocorrem alterações citopatológicas com perda da integridade tecidual do miocárdio e sua função(102).

A massa ventricular esquerda também pode ser calculada por angiografia. Apesar de que diversas fórmulas tenham sido empregadas e validadas(15), as correlações com os cálculos de massa ventricular obtidas por ecocardiografia são fracas ou moderadas, com coeficientes de correlação entre 0,50 e 0,70(103).

Imagem de perfusão miocárdica sincronizada empregando o ^{99m}Tc -Sestamibi tem sido empregada para estimar a massa do VE. Sua acurácia é limitada pela variabilidade no processamento e reconstrução das imagens, resultando em uma correlação limitada com a ecocardiografia(104). Entretanto, Maruyama et al.(105) encontraram um bom coeficiente de correlação($r=0,96$) entre perfusão miocárdica sincronizada com ^{99m}Tc -tetrofosmin e a massa ventricular estimada por ecocardiografia, empregando um programa de quantificação automático.

Métodos mais novos têm sido empregados na determinação da massa ventricular. Tomografia computadorizada apresenta boa correlação com achados de necropsia ($r=0,97$). A variabilidade intrapessoal *in vivo* foi estimada ao equivalente a 19g e entre pessoas de 28g(106). A ressonância nuclear magnética tem surgido como um método altamente reprodutível e acurado na avaliação da geometria ventricular e da massa(107-110) e pode ter seu papel clínico aumentado assim que melhor validada em estudos de base populacional. Apesar disso, a logística e equipamento necessários podem limitar seu emprego em pesquisa epidemiológica.

Ecocardiografia tridimensional em tempo real é ainda experimental, mas já incorpora diversas vantagens técnicas de aquisição e processamento de imagens. Este método pode permitir a medida da massa ventricular em tempo real sem as limitações dos pressupostos geométricos. Dados preliminares sugerem que a ecocardiografia tridimensional em tempo real é tão acurada e reprodutível quanto a ressonância magnética(111).

Conclusões

Estimativas da massa ventricular e o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda têm ganho um papel na avaliação e manejo da doença cardiovascular. Sua importância

baseia-se em pesquisa epidemiológica e também na prática clínica. Apesar de empregada há mais de 30 anos, cálculos e definições de HVE baseadas em ecocardiografia ainda falta padronização, levando a alguma inconsistência entre os estudos e possivelmente limitando sua aplicação clínica. Diversos aspectos técnicos do exame ecocardiográfico podem gerar erros substanciais nas estimativas de massa, alguns de tamanho equivalente àqueles esperados como resultado dos processos fisiopatológicos e terapêuticos. Além disso, a indexação adequada para o tamanho corporal parece ser um ponto crucial na definição de hipertrofia. A massa ventricular esquerda relaciona-se fortemente a outros fatores de risco cardiovascular, que devem ser levados em conta concomitantemente. Finalmente, já que o risco associado ao aumento da massa ventricular parece ser progressivo, sem um ponto de corte definido, informações adicionais podem ser incorporadas a diferentes riscos basais, definidos pela prevalência dos outros fatores de risco conhecidos. Deve-se notar, entretanto, que a adição de múltiplos novos marcadores permitem somente um pequeno aumento da capacidade de estratificação de risco comparado com fórmulas que empregam somente os fatores de risco clássicos(112).

Apesar dessas limitações, o papel da ecocardiografia na determinação da massa ventricular esquerda é de grande valor clínico. A ecocardiografia é amplamente disponível ao redor do mundo e melhoramentos técnicos significativos foram incorporados nas últimas duas décadas. Tomando-se atenção cuidadosa em relação aos aspectos técnicos discutidos nesta revisão, a ecocardiografia permanecerá como uma ferramenta relativamente barata e acurada, tanto para diagnóstico clínico como para a investigação epidemiológica da hipertrofia ventricular esquerda.

Referências

1. Antonucci D, Seccareccia F, Menotti A et al. Prevalence and correlates of echocardiographic determined left ventricular hypertrophy in 2318 asymptomatic middle-aged men: the ECCIS project. *Epidemiologia e Clinica della Cardiopatia Ischemica Silente. G Ital Cardiol* 1997;27:363-9.
2. Coca A, Gabriel R, de la FM et al. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *Ventriculo Izquierdo Tension Arterial Espana. J Hypertens* 1999;17:1471-80.
3. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-41.
4. Crow RS, Prineas RJ, Rautaharju P, Hannan P, Liebson PR. Relation between electrocardiography and echocardiography for left ventricular mass in mild systemic hypertension (results from Treatment of Mild Hypertension Study). *Am J Cardiol* 1995;75:1233-8.

5. Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, Zethelius B, Andren B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001;103:2346-51.
6. Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS et al. Left ventricular mass in the elderly. *The Cardiovascular Health Study. Hypertension* 1997;29:1095-103.
7. Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK et al. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography* 2003;20:111-20.
8. Katsuki K, Nakatani S, Kanzaki H et al. [Clinical validation of accuracy of anatomical M-mode measurements: effect of harmonic imaging]. *J Cardiol* 2001;37:35-42.
9. Arnett DK, Skelton TN, Liebson PR, Benjamin E, Hutchinson RG. Comparison of m-mode echocardiographic left ventricular mass measured using digital and strip chart readings: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;1:8.
10. Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:119-28.
11. Paczek A, Gardin JM, Hardin JM et al. Comparison of M-mode and two-dimensional echocardiographic algorithms used to estimate left ventricular mass: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:780-92.
12. Vuille C, Weyman A. Left Ventricle I: General Considerations, assessment of chamber size and function. In: Weyman A, ed. *Principles and Practice of Echocardiography*. Malvern, Pennsylvania: Lea & Febinger, 1994:575-624.
13. Schiller NB, Shah PM, Crawford M 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;2:358-67.
14. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.
15. Tortoledo FA, Quinones MA, Fernandez GC, Waggoner AD, Winters WL, Jr. Quantification of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography: a simplified and accurate approach. *Circulation* 1983;67:579-84.
16. Stollberger C, Hollander I, Dimitrov L, Slany J. Influence of measurement inaccuracies on determination of left ventricular mass by M mode echocardiography. *Heart* 1996;75:312-3.
17. Lantelme P, Bouchayer D, Gayet C, Lievre M, Gessek J, Milon H. Influence of a rapid change of left ventricular dimensions on the echocardiographic measurement of left ventricular mass by the Penn convention. *J Hypertens* 1999;17:1323-8.
18. Reichek N. Standardization in the measurement of left ventricular wall mass. M-mode echocardiography. *Hypertension* 1987;9:II27-II29.
19. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 1972;45:602-11.
20. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.

21. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic methods. *Circulation* 1978;58:1072-83.
22. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;59:956-60.
23. de Leonardis V, Cinelli P. Evidence of no interobserver variability in M-mode echocardiography. *Clin Cardiol* 1986;9:324-6.
24. Collins HW, Kronenberg MW, Byrd BF, III. Reproducibility of left ventricular mass measurements by two-dimensional and M-mode echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:672-6.
25. Fast JH. Limits of reproducibility of left ventricular wall thickness and mass by M-mode echocardiography. *Neth J Med* 1989;34:297-301.
26. McGavigan AD, Dunn FG, Goodfield NE. Secondary harmonic imaging overestimates left ventricular mass compared to fundamental echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:178-81.
27. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987;9:119-26.
28. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
29. Bachenberg TC, Shub C, Hauck AJ, Edwards WD. Can anatomical left ventricular mass be estimated reliably by M-mode echocardiography? A clinicopathological study of ninety-three patients. *Echocardiography* 1991;8:9-15.
30. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-71.
31. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1222-30.
32. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-60.
33. Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN et al. Left ventricular mass correlates with fat-free mass but not fat mass in adults. *J Hypertens* 1999;17:569-74.
34. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ et al. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the strong heart study. The Strong Heart Study Investigators. *Circulation* 1998;98:2538-44.
35. Kuch B, Hense HW, Gneiting B et al. Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2000;102:405-10.
36. Wachtell K, Bella JN, Liebson PR et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population : the LIFE study. *Hypertension* 2000;35:6-12.
37. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2768-74.
38. Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:641-7.
39. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension* 1995;26:979-83.

40. Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M, Matsuoka H, Sumimoto T, Hiwada K. Clinical evidence for an association between left ventricular geometric adaptation and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13:155-60.
41. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
42. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:580-6.
43. Verdecchia P, Carini G, Circo A et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1829-35.
44. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1454-9.
45. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
46. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1990;263:1795-801.
47. Sjogren AL. Left ventricular wall thickness determined by ultrasound in 100 subjects without heart disease. *Chest* 1971;60:341-6.
48. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987;75:126-133.
49. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-8.
50. Li L, Shigematsu Y, Hamada M, Hiwada K. Relative wall thickness is an independent predictor of left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in essential hypertension. *Hypertens Res* 2001;24:493-9.
51. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
52. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:871-8.
53. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:879-84.
54. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996;78:197-202.
55. Ohya Y, Abe I, Fujii K et al. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension* 1996;27:729-34.
56. Sundstrom J, Lind L, Nystrom N et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000;101:2595-600.
57. Picca M, Agozzino F, Pelosi G. Influence of microalbuminuria on left ventricular geometry and function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Ital Heart J* 2003;4:48-52.

58. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6.
59. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001;103:102-7.
60. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992;86:1099-107.
61. Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol* 1997;80:475-80.
62. Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:264-73.
63. Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation* 1995;92:805-10.
64. Seidell JC, Visscher TL, Hoogeveen RT. Overweight and obesity in the mortality rate data: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S597-S601.
65. Zhou BF. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases--report for meta-analysis of prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002;15:245-52.
66. Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1957-62.
67. De Simone G, Palmieri V, Bella JN et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002;20:323-31.
68. Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H et al. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1995;91:1739-48.
69. Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2002;10:767-73.
70. Levy D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988;108:7-13.
71. Burke GL, Arcilla RA, Culpepper WS et al. Blood pressure and echocardiographic measures in children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1987;75:106-14.
72. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989;64:1066-8.
73. Arnett DK, Rautaharju P, Crow R et al. Black-white differences in electrocardiographic left ventricular mass and its association with blood pressure (the ARIC study). *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Cardiol* 1994;74:247-52.
74. Koren MJ, Mensah GA, Blake J, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:815-23.
75. Zabalgoitia M, Ur Rahman SN, Haley WE et al. Impact of ethnicity on left ventricular mass and relative wall thickness in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:412-7.

76. Liebson PR, Grandits G, Prineas R et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993;87:476-86.
77. Chaturvedi N, Athanassopoulos G, McKeigue PM, Marmot MG, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic measures of left ventricular structure and their relation with rest and ambulatory blood pressure in blacks and whites in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1499-505.
78. Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H et al. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The CARDIA Study. *Circulation* 1995;92:380-7.
79. Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1492-8.
80. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994;23:600-6.
81. Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ, Doevendans PA. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003;24:883-96.
82. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
83. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
84. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D. Echocardiographic evidence for a existence of a distinct cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991;68:85-9.
85. Lee M, Gardin JM, Lynch JC et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997;133:36-43.
86. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350 Suppl 1:SI9-13.:SI9-13.
87. Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ et al. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001;141:992-8.
88. Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ et al. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* 2002;51:1543-7.
89. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J* 2002;143:319-26.
90. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:448-54.
91. Chinali M, Devereux RB, Howard BV 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;93:40-4.
92. Manolio TA LD. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:717-21.

93. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988;78:951-6.
94. Savage DD, Levy D, Dannenberg AL, Garrison RJ, Castelli WP. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990;65:371-6.
95. Jullien V, Gosse P, Ansoberlo P, Lemetayer P, Clementy J. Relationship between left ventricular mass and serum cholesterol level in the untreated hypertensive. *J Hypertens* 1998;16:1043-7.
96. Vijayakumar M. Birth weight, weight at one year, and left ventricular mass in adult life. *Br Heart J* 1995;73:363-7.
97. Dadgar SK, Tyagi SP, Singh RP, Hameed S. Factors influencing the normal heart weight--a study of 140 hearts. *Jpn Circ J* 1979;43:77-82.
98. Hangartner JR, Marley NJ, Whitehead A, Thomas AC, Davies MJ. The assessment of cardiac hypertrophy at autopsy. *Histopathology* 1985;9:1295-306.
99. Murphy ML, White HJ, Meade J, Straub KD. The relationship between hypertrophy and dilatation in the postmortem heart. *Clin Cardiol* 1988;11:297-302.
100. de la Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population. *Forensic Sci Int* 2001;119:149-54.
101. Broughton A, Korner PI. Left ventricular pump function in renal hypertensive dogs with cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 1986;251:H1260-H1266.
102. Linzbach AJ. Hypertrophy, hyperplasia and structural dilatation of the human heart. *Adv Cardiol* 1976;18:1-14.
103. Hradec J, Aschermann M, Vancura J et al. Comparison of M-mode echocardiography and angiography in the evaluation of left ventricular hypertrophy. *Cor Vasa* 1986;28:341-9.
104. Williams KA, Lang RM, Reba RC, Taillon LA. Comparison of technetium-99m sestamibi-gated tomographic perfusion imaging with echocardiography and electrocardiography for determination of left ventricular mass. *Am J Cardiol* 1996;77:750-5.
105. Maruyama K, Hasegawa S, Nakatani D et al. Left ventricular mass index measured by quantitative gated myocardial SPECT with 99mTc-tetrofosmin: a comparison with echocardiography. *Ann Nucl Med* 2003;17:31-9.
106. Mousseaux E, Beygui F, Fornes P et al. Determination of left ventricular mass with electron beam computed tomography in deformed, hypertrophic human hearts. *Eur Heart J* 1994;15:832-41.
107. Missouriis CG, Forbat SM, Singer DR, Markandu ND, Underwood R, MacGregor GA. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996;14:1005-10.
108. Pons LG, Carreras F, Borrás X, Llauger J, Palmer J. [Comparative study of echocardiography and magnetic resonance imaging in the assessment of left ventricular mass]. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:22-8.
109. Grothues F, Smith GC, Moon JC et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34.
110. Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1995;8:221-8.

111. Chuang ML, Beaudin RA, Riley MF et al. Three-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular mass: comparison with magnetic resonance imaging and two-dimensional echocardiographic determinations in man. *Int J Card Imaging* 2000;16:347-57.
112. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2777-84.

WARNING

*According to ARIC Study publishing policy, it is **not allowed** citation or reproduction of the original data herein described, partially or in total, until formal publication approved by ARIC Study Publishing Committee.*

Diabetes, gender, and left ventricular structure in African-Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities Study

Short Title: Foppa. Diabetes and Ventricular Hypertrophy in AA

Foppa, M¹, Duncan, BB², Arnett, DK³, Benjamin, EJ⁴, Liebson, PR⁵, Manolio, TA⁶, Skelton, TN⁷.

¹ Murilo Foppa, MD, ScM. Graduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

² Bruce B. Duncan, MD, PhD. Graduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³ Donna K. Arnett, PhD. University of Minnesota, Minneapolis, MN

⁴ Emelia J. Benjamin, MD, ScM. Boston University School of Medicine, Boston, MA

⁵ Philip R. Liebson, MD. Rush Medical College, Chicago, IL

⁶ Teri A. Manolio, MD, PhD. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, MD

⁷ Thomas N. Skelton, MD. University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS

Correspondence and Reprints:

Dr. Murilo Foppa

Graduate Studies Program in Cardiology - UFRGS

Rua Andre Puentes, 153 / 301

Porto Alegre RS - BRAZIL

Phone/FAX: +55 51 33111230

Email: mfoppa@cpovo.net

Acknowledgements:

The authors thank the staff and participants in the ARIC study for their important contributions. Support for this study was provided by National Heart, Lung, and Blood Institute Contracts N01-HC -55015, N01-HC-55016, N01-HC-55018, N01-HC-55019, N01-HC-55020, N01-HC-55021 and N01-HC-55022. Dr. Duncan and Dr. Murilo received support from a Centers of Excellence Grant of CNPq (the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development).

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiovascular risk associated with diabetes may be partially attributed to cardiac structure abnormalities. However, the relations between LVH and diabetes have not been extensively studied in African-Americans.

METHODS AND RESULTS: We studied 966 female and 513 male African-Americans 51 to 70 years old, in whom echocardiographic left ventricular (LV) mass measurements were collected for the ARIC Study. Diabetes, hypertension and obesity prevalences were 22.2%, 57.5% and 44.7%, respectively. Unindexed LV mass was higher with diabetes in both women (206.4 ± 61.5 g vs. 177.0 ± 50.2 g; $p < 0.001$) and men (237.8 ± 79.6 g vs. 213.7 ± 58.6 g; $p < 0.001$), respectively. Prevalences of height-indexed left ventricular hypertrophy ($LVH/Ht^{2.7}$) and abnormal geometric patterns were higher in women while prevalence of increased relative wall thickness (RWT) was similar across gender. Those with diabetes had higher prevalences $LVH/Ht^{2.7}$ 53% vs. 32% ($p < 0.001$), and of increased RWT 73% vs. 64% ($p = 0.002$). In multivariate logistic regression models, diabetes was significantly associated with $LVH/Ht^{2.7}$ (OR=1.45 95% CI: 1.08 to 1.95). Diabetes was associated with increased wall thickness in women and increased LV diameter in men. Resulting adjusted associations with RWT (OR=1.68 95% CI: 1.16 to 2.44) and abnormal geometric patterns were present only in women. Larger decreases in diabetes associations were frequently seen after adjustment for obesity indices.

CONCLUSIONS: In African-Americans diabetes is associated with LVH, and in women with abnormal geometric patterns. Reductions seen in adjusted associations suggest that the increased frequency of structural abnormalities seen in diabetes may be due to factors other than hyperglycemia.

CONDENSED ABSTRACT

Altered left ventricular structure may be one of the mechanisms by which diabetes increases cardiovascular risk. In a population-based sample of 1479 African-Americans, diabetes was associated with LVH. However, in analyses adjusted for measures of obesity, associations with diabetes decreased considerably. Further, diabetes was associated with increased relative wall thickness and abnormal geometric patterns only in women.

KEYWORDS

diabetes mellitus; echocardiography; hypertrophy, left ventricular; obesity; sex, ethnicity

INTRODUCTION

Left ventricular hypertrophy (LVH) is frequent in diabetic patients(1;2) and has been identified as a powerful marker of impaired prognosis in cardiovascular disease(3) also in African-americans(4).

Alterations in left ventricular (LV) structure have been linked to diabetes but also to a large number of related conditions such as aging, hypertension, obesity, central obesity, dyslipidemia, salt intake, and physical inactivity(5-7). Hence, the underlying processes common to the coexistent risk factors, as opposed to hyperinsulinemia or hyperglycemia, *per se*, may explain much of the association seen between diabetes and LV structural abnormalities.

Few population-based studies in African-Americans(8) have adequately studied the cross-sectional relations between diabetes with left ventricular abnormalities. Herein we describe the independent associations of diabetes with LV structural alterations in a community-based sample of African-Americans with a high prevalence of other known risk factors for LVH.

METHODS

The ARIC Study is a prospective study designed to investigate the etiology and natural history of CVD in four U.S. communities. The study design and procedures, including the echocardiography protocol, have been previously reported (9;10). Between 1987 and 1989, ARIC enrolled individuals 45 to 64 years old, and requested participants to return for fixed clinical visits through 1998. Initially, the Jackson (MI) center cohort consisted of 3728 African-Americans, of these 1571 women and 863 men performed an echocardiography study between 1993 and 1996. We excluded those with one or more of the following criteria: inadequate M-mode measurements (n=549), clinically diagnosed prevalent cardiovascular disease (n=62), moderate/severe valve disease (n=220), myocardial segmental abnormality (n=56), qualitative LV dysfunction or dilation (n=33) and missing covariates (n=132), leaving 1479 participants for analysis.

Diabetes was defined as a participant report of physician diagnosis or diabetic medication use, fasting glucose ≥ 126 mg/dL, or casual glucose ≥ 200 mg/dL. Hypertension was defined as a mean of two separate measures greater than 140/90 mmHg or antihypertensive drug use. Obesity was defined as a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². Body surface area (BSA) was calculated as $BSA = 0.007184 * \text{weight}[\text{Kg}]^{0.425} * \text{height}[\text{cm}]^{0.725}$, according to the Dubois formula(11).

The echocardiographic study was performed with an Acuson 128XP/10c System to obtain two-dimensional guided M-mode tracings and measurements. Images were digitized and analyzed off-line with a commercially available program. Only frames with optimal visualization of interfaces that simultaneously showed the interventricular septum, LV internal diameter, and posterior wall were used for readings. Tracings were read by one of two cardiologists, unaware of subject's clinical data, and the average value from 3 measurements was computed. LV mass was calculated using M-mode tracing according to

American Society of Echocardiography conventions(12) and Devereux modified cubed formula(13). To account for gender and body size variations we indexed LV mass employing height^{2.7}, with a cut point of 51g/m^{2.7} to define LVH in both genders(14). The intra- and intersonographer correlations for LV mass between the first and second scan were 0.94 and 0.82, respectively. The intrareader correlation for LV mass was 0.98(15).

Alterations in LV geometry were assessed by several means. Relative wall thickness (RWT) was calculated as (septum + diastolic posterior wall thickness)/LV diastolic diameter, with elevated RWT defined as greater or equal to 0.45(16). Left ventricular structure was also classified in geometric patterns as normal (normal RWT; normal LV mass), concentric remodeling (increased RWT; normal LV mass), concentric hypertrophy (increased RWT; increased LV mass), and eccentric hypertrophy (normal RWT; increased LV mass), employing the above-mentioned thresholds for LVH/Ht^{2.7} to define increased LV mass (14) and increased RWT(16).

Statistical Methods

We performed cross-sectional analysis of data. Differences in crude prevalences between groups in stratified analyses were tested with chi-square statistics. We used logistic regression (SAS 8.0 software. Cary, NC) to study the independent association of variables with pre-defined echocardiographic features. For multivariate modeling, continuous variables without clinically defined cut-points were grouped in quartiles. In order to produce exposure frequencies similar to that of diabetes, we modeled these variables comparing the upper quartile to the lower three. Interactions were tested using the Wald statistic of the gender interaction term with diabetes and obesity measures. We employed the variance inflation factor to identify instabilities in the models due to collinearity, with a value greater than 10 indicating that colinearity was relevant (17).

RESULTS

The 1479 individuals included in the study differed somewhat from the 956 undergoing the exam but excluded from these analyses. The included participants had a similar gender distribution, somewhat lower prevalences of diabetes (22% vs. 25%; $P=0.22$) and obesity (45% vs. 49%; $P=0.07$), and less hypertension (57% vs. 64%; $P=0.02$) than those excluded.

Of those studied, 966 (65%) were women and 513 (35%) men. Table 1 shows additional sample characteristics. Compared with men, women had a considerably greater mean BMI, and higher prevalences of diabetes and hypertension. Unindexed LV mass was higher with diabetes in both women ($206.4\pm 61.5\text{g}$ vs. $177.0\pm 50.2\text{g}$; $p<0.001$) and men ($237.8\pm 79.6\text{g}$ vs. $213.7\pm 58.6\text{g}$; $p<0.001$) as was height-indexed LV mass (women: $55.2\pm 17.0\text{g}/\text{m}^{2.7}$ vs. $47.2\pm 13.5\text{g}/\text{m}^{2.7}$; $p<0.001$; men: $52.4\pm 18.7\text{g}/\text{m}^{2.7}$ vs. $46.5\pm 13.2\text{g}/\text{m}^{2.7}$; $p<0.001$).

LVH was a common finding; but the prevalence and gender differences in LVH varied considerably depending on the indexation criteria used (Table 2). Compared with men, women had a higher prevalence of unindexed LVH ($P=0.001$), and a slightly higher prevalence of height indexed ($p=0.04$), but not BSA indexed ($P=0.71$) LVH. Prevalences of increased RWT were similar in women and men and those of the abnormal geometric patterns were higher in women ($P=0.03$).

The unadjusted LVH prevalences were higher in those with diabetes (53% vs. 32%; $p<0.001$), obesity (55% vs. 45%; $p<0.001$), and hypertension (48% vs. 21%; $p<0.001$). Prevalences of increased RWT were also greater in those with diabetes (73% vs. 64%; $P<0.001$) and hypertension (70% vs. 60%; $P<0.001$), but not so in those classified as obese (68% vs. 64%). Concentric hypertrophy was more prevalent in those with diabetes (41% vs. 24%, $P<0.001$), in those with hypertension (38 vs. 14%, $P<0.001$), and in non-obese, (41% vs.

17%, $P < 0.001$) while concentric remodeling was more prevalent in obese (47% vs. 28%, $P < 0.001$).

However, sex-specific analyses showed that the prevalence of increased RWT was greater with diabetes only in women (Figure 1; $p < 0.01$). In contradistinction, the presence of obesity among men ($p = 0.02$), but not among women, was associated with a greater prevalence of increased RWT (Figure 2). The distribution of geometric patterns also varied with the presence of diabetes and obesity. Women with diabetes had a greater prevalence of abnormal geometry, especially of concentric hypertrophy.

We found a relatively small adjusted association of diabetes with LVH/Ht^{2.7} (OR=1.45 95% CI: 1.08 to 1.95), which was of similar size in gender-specific analyses (Table 3) in women (OR=1.44 95% CI: 1.01 to 2.04) and men (OR=1.43 95% CI: 0.84 to 2.42). Adjusted gender-specific analyses (Table 4) showed that diabetes was associated with increased RWT in women (OR=1.64 95% CI: 1.16 to 2.44) but not in men (OR=0.82 95% CI: 0.52 to 1.30; interaction $P = 0.002$). Additionally, the measure of adiposity correlating with increased RWT differed by gender. Waist-hip ratio was associated with an increased frequency of relatively thick walls in women (OR=2.15; 95%CI 1.48 to 3.12), but not in men (gender interaction $P = 0.49$). On the other hand, elevated BMI was not associated with RWT in women, but was in men (OR=1.62; 95%CI 1.01-2.60; gender interaction $P = 0.09$). Measures of elevated blood pressure showed considerably lower associations with RWT than with LVH.

We additionally investigated the associations with the individual components of RWT: LV diastolic diameter and sum of wall thicknesses. Adjusted gender-specific analysis showed that, in women, diabetes was not associated with larger LV chamber size (OR=0.98 95%CI: 0.67 to 1.43) as it was in men (OR=2.21 95%CI: 1.31 to 3.71). However, wall

thickness associated with diabetes in women (OR=1.75 95%CI: 1.22 to 2.51) but not in men (OR=1.08 95%CI: 0.61 to 1.93).

Table 5 shows the association of diabetes with abnormal geometric patterns. In women, diabetes was associated with all maladaptive patterns and a high waist-hip ratio associated with concentric forms. For men, on the contrary, neither diabetes nor the waist-hip ratio were associated with any adaptive geometric pattern. Gender differences in all diabetes associations with abnormal geometry were statistically significant (gender interaction $P < 0.001$ for concentric remodeling, 0.025 for concentric hypertrophy, and < 0.001 for eccentric hypertrophy). Obesity and measures of elevated blood pressure were associated with hypertrophic forms in both genders.

In most analyses (Tables 3-5), crude diabetes associations were considerably larger than adjusted ones. Once adjustment had been performed for obesity and waist-hip ratio, adjustment for additional covariates produced little additional change in the magnitude of the diabetes associations.

No variation inflation factor was greater than 3.0 in any of the analyses, suggesting that collinearity was absent.

DISCUSSION

Consistent with previous reports(18;19), we found a high prevalence of LV structural abnormalities in this community sample of African-Americans. Women had a higher prevalence of LVH and of hypertrophic geometry patterns. The prevalence of elevated RWT was similar in men and women.

With the exception of LVH, diabetes was consistently associated with different patterns in women and men. Relative wall thickness and the sum of wall thicknesses were positively associated with diabetes only in women. In men, diabetes appeared to be

associated with increased LV diameter, which could reflect a limitation of RWT in identifying the structural changes related to diabetes. Moreover, abnormalities of left ventricular geometric patterns, as defined by RWT and LVH were also positively associated with diabetes only in women. Diabetes has been previously shown to associate with LVH(2), and increased wall thickness(1) as have diverse additional states of altered carbohydrate metabolism (20-22).

Of note is that adjustment for indices of adiposity reduced the magnitude of diabetes associations seen in multiply adjusted models. This finding is consistent with a recent review that concluded that associations of hyperinsulinemia with LV mass were mostly explained by adiposity(23). In fact, one of the largest studies to date, the HyperGEN Study, with adequate representation of African-Americans, found inverse associations with fasting insulin levels and adaptive LV responses, once adjustment for several elements of the insulin resistance syndrome was performed(24).

The traditional explanation for the important association of obesity with abnormal LV responses is that obesity produces a hemodynamic stress, with increased heart rate, blood volume, and blood pressure(25). However, recent recognition of the inflammatory state present in obesity, believed to be in part mediated by adipocyte secretory products, has changed our understanding of the pathophysiologic links of obesity with diabetes and cardiovascular diseases(26). These secretory products are components of the so-called innate immunity, a phylogenetically ancient system of first defense against infection and trauma. Elements of this system alter metabolism, and appear to underlie insulin resistance(26). Many of these same mediators may have a role in ventricular remodeling(27) and heart failure(28). Just as the metabolic alterations they effect may have survival benefit in dealing with stress, the changes in cardiac function and structure they induce also provide at least short-term survival benefit through stimulation of intracellular signaling pathway leading to the so-

called myocardial stress response(29). Abnormally high levels of these pro-inflammatory mediators nowadays appear usually to result not from short-term external threats, but from a poorly understood chronic activation of innate immunity. Thus, what evolved as a protective mechanism has been transformed by modern lifestyle and environment into one causing disease. The frequently large associations seen here with adiposity indices and the important reduction in diabetes associations seen with adjustment for these indices provides epidemiologic evidence suggesting that these processes are indeed active in the pathophysiology of ventricular dysfunction.

There are, however, additional specific mechanisms by which diabetes might be related to LV geometry and hypertrophy, as through an increase in pro-inflammatory immune mediators resulting from the oxidative stress caused by hyperglycemia(26;30). The association may also be mediated through the production of advanced glycation end products (AGE), which may, by leading to a reduced degradation of collagen, impair ventricular compliance(31).

A surprising finding is that, while the prevalence of increased RWT was quite similar in women and men, correlates of this abnormality differed between genders, with diabetes showing associations only in women. Moreover, adiposity, as determined by waist-hip ratio paralleled most of the associations with diabetes in women, independently of obesity measured by BMI, which was the determinant of adiposity that showed most of the associations in men. This pattern is consistent with visceral obesity being the underlying factor at play. As a much greater proportion of adiposity is of visceral origin in men than in women, overall measures of obesity reflect visceral obesity more in men, whereas distributive measures reflect it more in women. These differences in correlates may indicate that the pathophysiologic mechanisms leading to heart maladaptive response differ somewhat between genders. Females have been found to have an increased RWT response to pressure

overload compared with males in clinical(32) and laboratory studies(33). However, clinical studies investigating gender-specific differences in the impact of carbohydrate metabolism on these responses are scarce, particularly in African-Americans. In non-diabetic American Indians of the Strong Heart Study (21) fasting insulin levels were associated with LV mass in men and with wall thickness in women. In the Framingham Heart and Framingham Offspring cohorts (1), increased LV mass and RWT were seen in diabetic women but not diabetic men. More recent analysis from the Framingham Heart cohort(22), showed an increase in RWT parallel to diabetes severity and to insulin resistance (homeostasis model, HOMA-IR) only in women, although most of this association appeared to be explained by obesity.

Some limitations to our study merit mention. Sixty percent of the initially enrolled participants were examined and analyzed, creating the possibility of selection bias influencing our results. Further, the high prevalence of obesity makes these results of questionable generalizability to less obese populations. Finally, the high prevalence of examined echocardiographic features results in the reported odds ratios being overestimates of relative risk.

In conclusion, in middle-aged and elderly African-Americans diabetes is associated with increased LVH in men and women. Most of this increase appears to be more closely associated with obesity, especially central obesity, than to diabetes, *per se*. Altered geometric patterns appear associated with diabetes only in women. This may be due, however, to gender difference in the cardiac response to the pathophysiologic factors underlying these associations – in men the process of increased mass being more expressed as chamber dilation while in women as wall thickening.

REFERENCES

- (1) Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D. Echocardiographic evidence for a existence of a distinct cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68:85-89.
- (2) Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith V-E, Tracy RP, Savage PJ, Szklo M, Ward BJ. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997; 133:36-43.
- (3) Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141(3):334-341.
- (4) Liao Y, McGee DL, Cao G, Cooper RS. Black-white differences in disability and morbidity in the last years of life. *Am J Epidemiol* 1999; 149(12):1097-1103.
- (5) Levy D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108(1):7-13.
- (6) Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, Wong ND, Fried LP, Klopfenstein HS, O'Leary DH, Tracy R, Kronmal R. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 1997; 29(5):1095-1103.
- (7) Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, O'Grady MJ, Paranicas M, Yeh JL, Fabsitz RR, Howard BV. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 1997; 96(5):1416-1423.
- (8) Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC, Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001; 103(1):102-107.
- (9) The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol* 1989; 129(4):687-702.
- (10) Collaborative Studies Coordinating Center, University of North Carolina. ARIC study documents: manuals, visit 3. Available at: <http://www.csc.unc.edu/aric/visit/index.phtml?visit=3>. Accessed April 22, 2004
- (11) Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17:863-871.
- (12) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic methods. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
- (13) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57(6):450-458.

- (14) De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(5):1056-1062.
- (15) Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, Taylor HA, Hutchinson RG. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography* 2003; 20(2):111-120.
- (16) Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(7):1550-1558.
- (17) Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and multivariable methods. 2 ed. Boston: PWS-Kent Publishing Company, 1988.
- (18) Zabalgaitia M, Ur Rahman SN, Haley WE, Oneschuk L, Yunis C, Lucas C, Yarows S, Krause L, Amerena J. Impact of ethnicity on left ventricular mass and relative wall thickness in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81(4):412-417.
- (19) Liebson PR, Grandits G, Prineas R, Dianzumba S, Flack JM, Cutler JA, Grimm R, Stamler J. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993; 87(2):476-486.
- (20) Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Welty TK, Robbins DC, Fabsitz RR, Howard BV, Lee ET. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001; 141(6):992-998.
- (21) Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* 2002; 51(5):1543-1547.
- (22) Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(3):448-454.
- (23) Lee KW, Lip GY. Insulin resistance and vascular remodelling, in relation to left ventricular mass, geometry and function: an answer to LIFE? *J Hum Hypertens* 2003; 17(5):299-304.
- (24) Devereux RB, De Simone G, Palmieri V, Oberman A, Hopkins P, Kitzman DW, Rao DC, Arnett DK. Relation of insulin to left ventricular geometry and function in African American and white hypertensive adults: the HyperGEN study. *Am J Hypertens* 2002; 15(12):1029-1035.

- (25) Alpert MA, Terry BE, Kelly DL. Effect of weight loss on cardiac chamber size, wall thickness and left ventricular function in morbid obesity. *Am J Cardiol* 1985; 55(6):783-786.
- (26) Schmidt MI, Duncan BB. Diabesity: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(9):1120-1130.
- (27) Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ, Doevendans PA. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24(10):883-896.
- (28) Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW, D'Agostino RB. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(11):1486-1491.
- (29) Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:81-101. Epub; 2002 May 1.:81-101.
- (30) Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Esposito K, Giugliano D. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53(3):701-710.
- (31) Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI, Lyons MM, Soni BJ, Jyothirmayi GN, Regan TJ. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes* 1999; 48:1443-1447.
- (32) Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol* 1997; 80(4):475-480.
- (33) Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, Bartunek J, Tajima M, Rohrbach S, Douglas PS, Lorell BH. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1):264-273.
- (34) Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59(9):956-960.

Table 1. Sex-specific participant characteristics

	Women (N=966)	Men (N=513)
Diabetes (%)	232 (24%)	97 (19%) [†]
Obesity (%)	510 (53%)	151 (29%) [§]
Hypertension (%)	577 (60%)	274 (53%) [†]
Age – years	58.6 (5.6)	58.4 (5.8)
Height – m	1.63 (0.06)	1.76 (0.07) [§]
Body Mass Index - kg/m ²	31.2 (6.2)	28.1 (4.7) [§]
BSA - kg/m ²	1.88 (0.19)	2.03 (0.18) [§]
Waist-Hip Ratio	0.92 (0.07)	0.95 (0.05) [§]
Systolic Blood Pressure – mmHg	131 (20)	130 (21)
Glucose – mg/dL	121 (57)	120 (56)
Total Cholesterol : HDL-Cholesterol	3.8 (1.34)	4.33 (1.53) [§]
Ethanol Intake - g/wk	10 (38)	67 (140) [§]
Smokers (%)	145 (15%)	139 (27%) [§]
Physical Activity Index	2.07 (0.50)	2.19 (0.55) [§]

Expressed as N (%) or mean (standard deviation);

P values testing the difference between genders: [†] <0.05; [‡] <0.01; [§] <0.001;

Table 2. Echocardiographic measurements and prevalences of structural abnormalities in women and men*

	Women (N=966)	Men (N=513)
Echocardiographic Measurements		
Left Ventricular Diameter Diastole – mm	45.1 (0.53)	47.6 (0.57) [§]
Septum Thickness – mm	11.25 (2.22)	11.92 (2.47) [§]
Posterior Wall Thickness – mm	11.18 (1.90)	11.96 (2.26) [§]
Relative Wall Thickness (RWT)	0.50 (0.11)	0.51 (0.14)
Fractional Shortening (%)	40.2 (7.5)	37.0 (7.3) [§]
Left Ventricular Mass Estimates[§]		
LV mass– g	184.1 (57.1)	218.2 (67.9) [§]
LV mass/BSA – g/m ²	97.3 (25.7)	107.2 (29.7) [§]
LV mass/Height ^{2.7} - g/m ^{2.7}	49.2 (14.8)	47.6 (14.4) [†]
Structural Abnormalities		
Unindexed LVH (34)	340 (35.2%)	59 (11.5%) [§]
BSA-Indexed LVH	314 (32.5%)	162 (31.6%)
Height ^{2.7} -Indexed LVH	374 (38.7%)	168 (32.7%) [†]
Relative Wall Thickness ≥ 0.45	646 (66.9%)	331 (64.5%)
Geometric Pattern		
Normal	224 (23.2%)	145 (28.3%) [†]
Concentric Remodeling	368 (38.1%)	200 (39.0%)
Concentric Hypertrophy	278 (28.8%)	131 (25.5%)
Eccentric Hypertrophy	96 (9.9%)	37(7.2%)

*Expressed as N (%) or mean (standard deviation);

P values testing the difference between genders: [†] <0.05; [‡] <0.01; [§] <0.001;

[§]According to Devereux Modified Formula;

LV = Left Ventricular; BSA = Body Surface Area; LVH = LV Hypertrophy

Table 3. Crude and adjusted associations of diabetes with high-indexed left ventricular hypertrophy (LVH/Ht^{2.7})

	Women	Men
	OR (95%CI)	OR (95%CI)
<i>Unadjusted</i>		
Diabetes	2.38 (1.77-3.22)	1.95 (1.24-3.07)
<i>Adiposity Adjusted*</i>		
Diabetes	1.52 (1.09-2.12)	1.54 (0.95-2.50)
<i>Multiply Adjusted†</i>		
Diabetes	1.44 (1.01-2.04)	1.43 (0.84-2.42)
Hypertension	1.56 (1.10-2.21)	2.27 (1.36-3.81)
Systolic BP†	2.73 (1.87-3.95)	2.63 (1.55-4.48)
Obesity	3.70 (2.70-5.08)	3.36 (2.08-5.46)
Waist-Hip Ratio‡	1.78 (1.26-2.51)	1.29 (0.78-2.14)

* Models adjusted for obesity and waist-hip ratio;

† Models adjusted also for age, total cholesterol, smoking and education level;

‡ 4th Quartile vs. rest of sample;

Table 4. Crude and adjusted associations of diabetes with increased relative wall thickness

	Women	Men
	OR (95%CI)	OR (95%CI)
<i>Unadjusted</i>		
Diabetes	2.05 (1.45-2.90)	0.82 (0.52-1.30)
<i>Adiposity Adjusted*</i>		
Diabetes	1.77 (1.23-2.53)	0.75 (0.47-1.20)
<i>Multiply Adjusted†</i>		
Diabetes	1.68 (1.16-2.44)	0.64 (0.39-1.04)
Hypertension	1.26 (0.92-1.73)	1.50 (0.95-2.35)
Systolic BP‡	1.12 (0.76-1.63)	1.18 (0.69-2.02)
Obesity	0.86 (0.64-1.16)	1.62 (1.01-2.60)
Waist-Hip Ratio‡	2.15 (1.48-3.12)	0.99 (0.61-1.62)

* Models adjusted for obesity and waist-hip ratio;

† Models adjusted also for age, total cholesterol, smoking and education level;

‡ 4th Quartile vs. rest of sample;

Table 5. Crude and adjusted associations of diabetes with left ventricular geometric patterns

Group (N) *	Concentric Remodeling		Concentric Hypertrophy		Eccentric Hypertrophy	
	Women (368) OR (95%CI)	Men (200) OR (95%CI)	Women (278) OR (95%CI)	Men (131) OR (95%CI)	Women (96) OR (95%CI)	Men (37) † OR (95%CI)
<i>Unadjusted</i>						
Diabetes	2.51 (1.52-4.11)	0.50 (0.28-0.90)	4.83 (2.94-7.94)	1.45 (0.83-2.53)	3.60 (1.94-6.66)	1.06 (0.44-2.55)
<i>Adiposity Adjusted ‡</i>						
Diabetes	2.41 (1.45-4.02)	0.50 (0.28-0.92)	2.68 (1.57-4.59)	1.12 (0.61-2.06)	2.21 (1.14-4.29)	0.84 (0.32-2.15)
<i>Multiply Adjusted §</i>						
Diabetes	2.44 (1.44-4.11)	0.45 (0.24-0.83)	2.35 (1.33-4.14)	0.91 (0.45-1.82)	2.73 (1.32-5.62)	0.70 (0.26-1.90)
Hypertension	1.00 (0.68-1.47)	1.59 (0.93-2.70)	2.06 (1.27-3.31)	2.72 (1.38-5.39)	0.81 (0.42-1.55)	---
Systolic BP	0.98 (0.57-1.69)	0.88 (0.42-1.83)	2.51 (1.46-4.32)	2.92 (1.48-6.23)	2.61 (1.27-5.36)	4.22 (1.77-10.1)
Obesity	0.79 (0.55-1.15)	1.35 (0.73-2.51)	2.50 (1.61-3.88)	5.01 (2.48-10.1)	4.08 (2.22-7.15)	4.92 (1.97-12.3)
Waist-Hip Ratio	2.08 (1.24-3.50)	0.72 (0.38-1.34)	3.56 (2.07-6.12)	1.20 (0.60-2.39)	1.56 (0.76-3.19)	0.74 (0.27-2.04)

* Reference group: normal geometry (N=224 women, 145 men).

† Due to small sample size, this model was adjusted only for the other variables in the column.

‡ Models adjusted for obesity and waist-hip ratio;

§ Models adjusted additionally for, age, total cholesterol, smoking and education level;

|| 4th Quartile vs. rest of sample

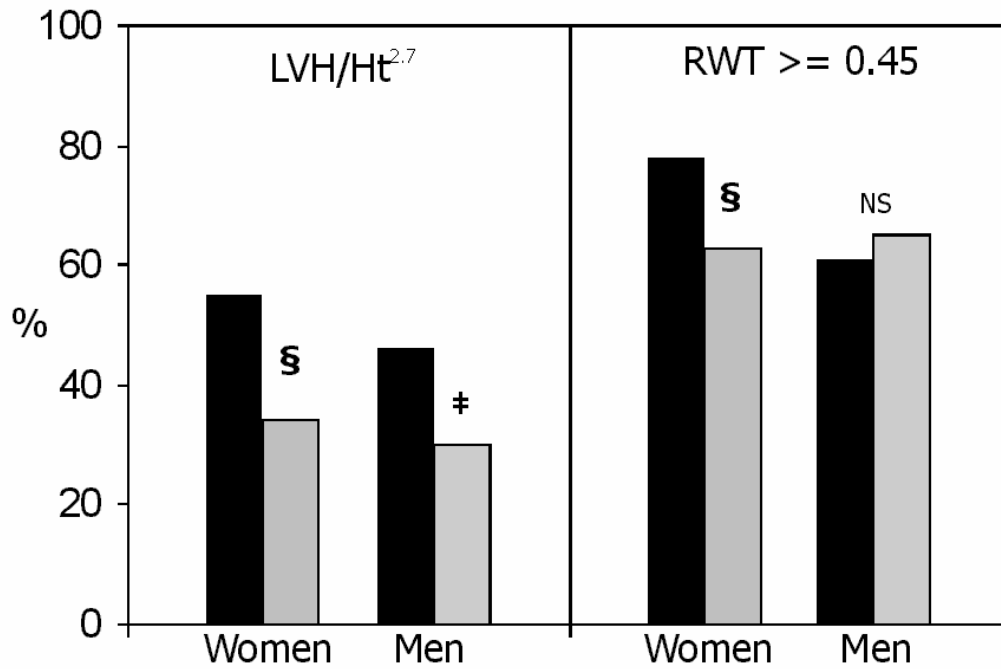


Figure 1. Prevalences of left ventricular hypertrophy and increased relative wall thickness in African-Americans with diabetes (black columns) and without diabetes (grey columns); P values diabetes vs. no diabetes: † < 0.05; ‡ < 0.01; § < 0.001; NS non significant.

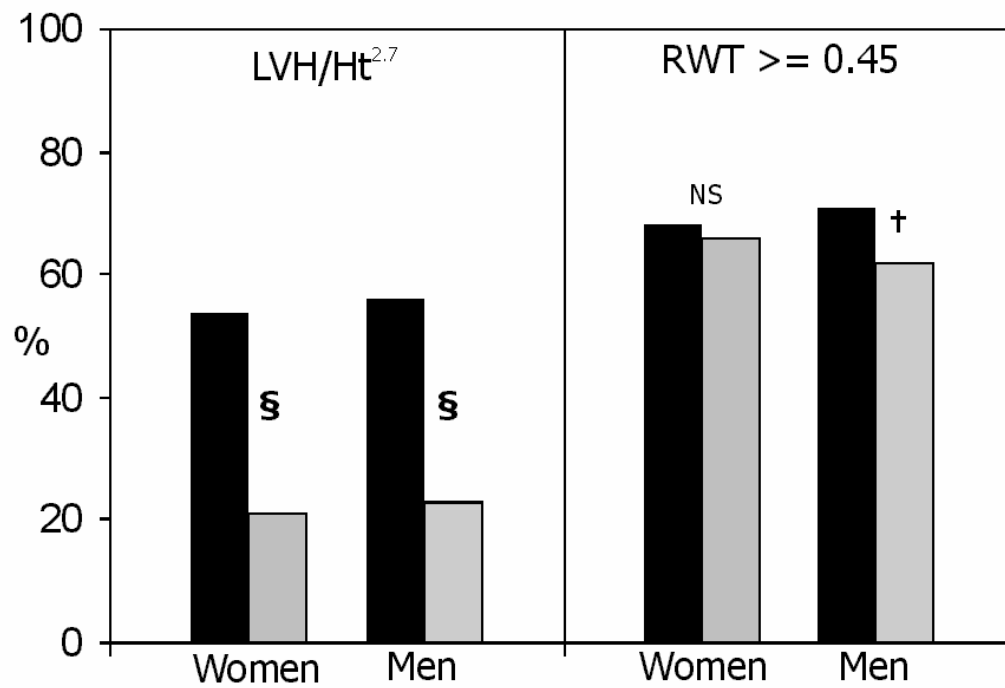


Figure 2. Prevalences of left ventricular hypertrophy and increased relative wall thickness in African-Americans obese (black columns) and non obese (grey columns); P values obese vs. non obese: † <0.05; ‡ <0.01; § <0.001; NS non significant.

Aviso Importante

De acordo com a política de publicação do Estudo ARIC, não está autorizada a citação e reprodução total ou parcial dos dados originais descritos nesta Tese até a publicação formal autorizada pelo centro de coordenação do estudo.

Anexo 2: Diabetes, sexo e estrutura ventricular esquerda em Afro-americanos: O Estudo ARIC (Versão em Língua Portuguesa)

Foppa, M¹, Duncan, BB², Arnett, DK³, Benjamin, EJ⁴, Liebson, PR⁵, Manolio, T⁶, Skelton, TN⁷.

¹ Murilo Foppa, MD, MSc PPG: Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Bruce B. Duncan, MD, PhD. PPG: Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Donna K. Arnett, PhD. University of Minnesota, Minneapolis, MN

⁴ Emelia J. Benjamin, MD, MSc. Boston University School of Medicine, Boston, MA

⁵ Philip R. Liebson, MD. Rush Medical College, Chicago, IL

⁶ Teri Manolio, PhD. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, MD

⁷ Thomas N. Skelton, MD. University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à equipe e aos participantes do Estudo ARIC por suas importantes contribuições. Financiamento para este estudo oriundo dos contratos N01-HC - 55015, N01-HC-55016, N01-HC-55018, N01-HC-55019, N01-HC-55020, N01-HC-55021 e N01-HC-55022 do National Heart, Lung, and Blood Institute. Dr. Duncan recebeu financiamento do CAPES e CNPq. Dr. Murilo recebeu financiamento do CNPq.

PALAVRAS-CHAVE

diabetes mellitus; ecocardiografia; hipertrofia ventricular esquerda; obesidade; sexo

RESUMO:

QUADRO TEÓRICO: O risco cardiovascular associado ao diabetes pode ser parcialmente atribuído à estrutura ventricular anormal. Entretanto, as relações entre hipertrofia ventricular esquerda e diabetes não foram extensivamente estudadas em Afro-americanos.

MÉTODOS E RESULTADOS: Estudamos 966 mulheres e 513 homens Afro-americanos entre 51 e 70 anos de idade, que realizaram medidas ecocardiográficas da massa ventricular esquerda no Estudo ARIC. As prevalências de diabetes, hipertensão e obesidade foram 22%, 57% e 45%, respectivamente. A massa ventricular esquerda foi maior nos diabéticos tanto em mulheres (206,4±61,5g vs. 177,0±50,2g; p<0,001) como em homens (237,8±79,6 g vs. 213,7±58,6g; p<0,001). As prevalências de hipertrofia ventricular esquerda indexada pela altura (HVE /Alt^{2.7}) e padrões geométricos anormais foram maiores em mulheres, enquanto a prevalência de espessura parietal relativa (EPR) aumentada foi similar entre os sexos. Aqueles com diabetes apresentavam prevalências maiores de HVE /Alt^{2.7} 52% vs. 32% (P<0,001) e de EPR aumentadas 73% vs. 64% (P=0,002). Nos modelos de regressão logística múltipla, diabetes foi significativamente associada com HVE (OR=1,45 IC95%: 1,08-1,95). Diabetes associou-se com aumento da EPR em mulheres e com o aumento do diâmetro ventricular nos homens. As associações ajustadas de EPR aumentada (OR=1,68 IC95%: 1,16-2,44) e padrões geométricos anormais permaneceram somente nas mulheres. Reduções importantes das associações com diabetes foram freqüentemente encontradas após o ajuste para índices de obesidade.

CONCLUSÕES: Nos Afro-americanos diabetes associou-se com HVE e com EPR aumentada nas mulheres. As reduções identificadas nas associações ajustadas sugerem que a maior parte de alterações estruturais vistas com diabetes possam ser conseqüentes a fatores outros que hiperglicemia.

INTRODUÇÃO

Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é freqüente nos pacientes com diabetes (1;2) e tem sido identificada como um marcador poderoso de prognóstico desfavorável em doença cardiovascular(3), também em Afro-americanos(4).

Alterações da estrutura do ventrículo esquerdo (VE) têm sido associadas a diabetes, mas também com idade, hipertensão arterial, obesidade, obesidade central, dislipidemia, ingestão de sal e atividade física(5-7). Sugere-se que processos subjacentes, comuns a esses fatores, ao contrário daqueles devidos à hiperinsulinemia e hiperglicemia *per se*, possam explicar grande parte da associação entre diabetes e a estrutura ventricular.

Poucos estudos de base populacional estudaram adequadamente essas associações em Afro-americanos(8). Neste estudo descrevemos transversalmente as associações independentes do diabetes com as alterações estruturais em uma amostra populacional de Afro-americanos apresentando elevadas prevalências de outros fatores de risco para o desenvolvimento de HVE.

MÉTODOS

O Estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) é um estudo prospectivo realizado em quatro localidades dos Estados Unidos, financiado pelo governo norte-americano e delineado para investigar a etiologia e a história natural das doenças cardiovasculares. O delineamento do estudo e seus procedimentos, incluindo o protocolo do estudo ecocardiográfico, estão publicados(9;10). Entre 1987 e 1989, o Estudo ARIC selecionou indivíduos entre 45 e 64 anos de idade, e requereu aos participantes que retornassem em visitas clínicas regulares até o ano de 1998. A coorte selecionada em Jackson, Mississippi consistia inicialmente de 3728 Afro-americanos, desses 1571 mulheres e 863 homens realizaram um estudo ecocardiográfico entre 1993 e 1996. Dessa parcela, excluimos aqueles que apresentavam um ou mais dos seguintes critérios de exclusão: medidas inadequadas pelo modo-M (n=549), doença cardiovascular clinicamente diagnosticada (n=62), doença valvular significativa (n=220), disfunção contrátil segmentar (n=56), disfunção contrátil ou dilatação ventricular esquerda subjetivamente avaliada (n=33) e falta de informação para covariáveis (n=132), permanecendo 1479 indivíduos para as análises.

Diabetes foi definida como: relato do participante de ter o diagnóstico de diabetes firmado por um médico ou uso de medicação antidiabética, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia casual ≥ 200 mg/dL. Hipertensão arterial foi definida como a média de duas medidas separadas maior que 140/90 mmHg ou uso de drogas antihipertensivas. Obesidade foi definida como um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Superfície corporal (SC) foi calculada como $SC = 0,007184 * \text{peso}[\text{Kg}]^{0,425} * \text{altura}[\text{cm}]^{0,725}$, de acordo com a fórmula de Dubois(11).

Os estudos ecocardiográficos foram realizados com um equipamento Acuson 128XP/10c obtendo-se os registros das imagens obtidas pelo modo-M guiadas por imagens

bidimensionais. As imagens foram digitalizadas por um programa disponível comercialmente e analisadas posteriormente. Foram utilizadas para leitura somente as imagens com visualização ótima das interfaces mostrando o septo interventricular, a cavidade ventricular esquerda e a parede posterior. Os traçados foram lidos por dois cardiologistas, sem conhecimento das características clínicas dos indivíduos, sendo computadas as médias de 3 medidas. A massa do VE foi calculada utilizando as medidas obtidas no modo-M de acordo com as convenções da Sociedade Americana de Ecocardiografia(12) empregando a fórmula modificada de Devereux(13). O ajuste para sexo e tamanho corporal foi realizado através da indexação da massa do VE pela altura^{2.7} com ponto de corte 51g/m^{2.7} para ambos sexos para definir HVE (14). As correlações entre a primeira e a segunda medida da massa ventricular foram 0,94 e 0,82, intra- e entre-sonografistas, respectivamente. A correlação entre os dois leitores foi de 0,98 (15).

As alterações da geometria do VE foram avaliadas de diversas maneiras. Espessura parietal relativa (EPR), definida como (espessura septal + espessura da parede posterior)/ diâmetro diastólico do VE, tendo como ponto de corte 0,45(16). A estrutura do VE foi também classificada de acordo com os padrões geométricos como normal (Sem HVE; EPR normal), remodelamento concêntrico (Sem HVE; EPR aumentada), hipertrofia concêntrica (Com HVE; EPR aumentada) e hipertrofia excêntrica (Com HVE; EPR normal), empregando os pontos de corte definidos acima para definir HVE(14) e EPR aumentada(16)

Métodos Estatísticos

Analisamos os dados de forma transversal. As diferenças nas prevalências não-ajustadas entre os grupos nas análises estratificadas foram testadas através do qui-quadrado. Empregamos a regressão logística múltipla (SAS 8.0 software. Cary, NC) para estudar as associações independentes das variáveis com os desfechos pré-definidos. Nas análises multivariadas, as variáveis contínuas que não apresentam um ponto de corte clinicamente

definido foram agrupadas em quartis. Para produzir frequências de exposição similares às de diabetes, nós modelamos essas variáveis comparando o quartil superior contra os outros três. As interações por sexo foram testadas empregando o teste de Wald dos termos de interação com diabetes e medidas de obesidade. Empregamos o fator de inflação de variância para identificar instabilidades nos modelos devido à colinearidade, com valores maiores que 10 indicando a presença de colinearidade relevante(17).

RESULTADOS

Os 1479 indivíduos incluídos no estudo apresentavam características algo diferentes dos 956 indivíduos que foram submetidos à ecocardiografia, mas excluídos das análises. Aqueles estudados apresentavam prevalências similares entre os sexos, prevalências algo menor de diabetes (22% vs. 25%; $P<0,22$) e obesidade (45% vs. 49%; $P=0,07$), e menos hipertensão arterial (57% vs. 64%; $P<0,02$).

Dos estudados, 966 (65%) eram mulheres e 513 (35%) homens. A Tabela 1 mostra características adicionais da amostra. As mulheres tinham um IMC consideravelmente maior e prevalências maiores de obesidade, hipertensão arterial e diabetes. A massa do VE foi significativamente maior nos diabéticos, tanto nas mulheres ($206,4\pm 61,5\text{g}$ vs. $177,0\pm 50,2\text{g}$; $p<0,001$), como nos homens ($237,8\pm 79,6\text{g}$ vs. $213,7\pm 58,6\text{g}$; $p<0,001$) da mesma forma que a massa indexada do VE (mulheres: $55,2\pm 17,0\text{g}/\text{m}^{2,7}$ vs. $47,2\pm 13,5\text{g}/\text{m}^{2,7}$; $p<0,001$; homens: $52,4\pm 18,7\text{g}/\text{m}^{2,7}$ vs. $46,5\pm 13,2\text{g}/\text{m}^{2,7}$; $p<0,001$).

HVE foi um achado freqüente, com as prevalências variando consideravelmente de acordo com o critério de indexação utilizado (Tabela 2). Comparadas com os homens, mulheres apresentaram prevalências maiores de HVE não-indexada ($P=0,001$) e prevalência discretamente aumentada de HVE indexada para altura ($P=0,04$), mas não naquela indexada pela superfície corporal ($P=0,71$). As prevalências de EPR aumentadas foram similarmente

distribuída em homens e mulheres e os padrões geométricos anormais foram mais frequentes nas mulheres (P=0,03).

As prevalências não ajustadas de HVE foram maiores nos diabéticos (53% vs. 32%; $p<0,001$), obesos (55% vs. 45%; $p<0,001$), e hipertensos (48% vs. 21%; $p<0,001$). As prevalências de EPR aumentada foram significativamente maiores naqueles com diabetes (73% vs. 64%; $P<0,01$) e hipertensão (70% vs. 60%; $P<0,01$), mas não naqueles classificados como obesos (68% vs. 64%). Hipertrofia concêntrica foi mais prevalente naqueles com diabetes (41% vs. 24%, $P<0,001$), hipertensão (38 vs. 14%, $P<0,001$), e nos não-obesos (41% vs 17%, $P<0,001$), enquanto remodelamento concêntrico foi mais prevalente entre os obesos (47% vs. 28%, $P<0,001$).

Entretanto, as análises estratificadas por sexo mostraram que a prevalência de EPR aumentada foi maior somente nas mulheres que apresentavam diabetes (Figura 1; $p<0,01$). Em contraposição, a presença de obesidade nos homens (P=0,02), mas não nas mulheres, associou-se a uma maior prevalência de EPR aumentada (Figura 2). A distribuição dos padrões geométricos também variou em presença de diabetes e obesidade. Mulheres com diabetes apresentaram uma maior prevalência de padrões geométricos anormais, particularmente hipertrofia concêntrica.

Encontramos uma associação de diabetes com HVE/Alt^{2,7} (OR=1,45 IC95%: 1,08 - 1,95), que permaneceu com a mesma magnitude nas análises específicas por sexo (Tabela 3), em mulheres (OR=1,44 IC95%: 1,01 - 2,04) e homens (OR=1,43 IC95%: 0,84 - 2,42). Análises por sexo ajustadas (Tabela 4) evidenciaram que diabetes estava associado com EPR aumentada nas mulheres (OR=1,64 IC95%: 1,16 - 2,44), mas não nos homens (OR=0,82 IC95%: 0,52 - 1,30; interação $P=0,002$). Além disso, a medida de adiposidade correlacionada com EPR aumentada diferiu por sexo. Relação cintura-quadril associou-se com uma frequência maior de EPR aumentada nas mulheres (OR=2,15; IC95%: 1,48 - 3,12), mas não

em homens (interação por sexo $P=0,49$). Por outro lado, obesidade geral não se associou com EPR aumentada nas mulheres, mas sim nos homens ($OR=1,62$; $IC95\%$: 1,01 - 2,60; interação por sexo $P=0,09$). Mediadas de pressão arterial elevada mostraram associações consideravelmente menores com EPR do que com HVE.

Complementarmente analisamos as associações dos componentes individuais da EPR: diâmetro diastólico do VE e a soma das espessuras parietais. Análises por sexo ajustadas mostraram que, nas mulheres, diabetes não se associou a ventrículos de diâmetro maior ($OR=0,98$ $IC95\%$: 0,67 - 1,43) como nos homens ($OR=2,21$ $IC95\%$: 1,31 - 3,71). Entretanto, paredes espessadas foram associadas com diabetes nas mulheres ($OR=1,75$ $IC95\%$: 1,22 - 2,51) mas não nos homens ($OR=1,08$ $IC95\%$: 0,61 - 1,93).

A Tabela 5 mostra as associações de diabetes com os padrões geométricos anormais. Nas mulheres, diabetes associou-se com todos os padrões adaptativos e a relação cintura-quadril foi fortemente associada com os padrões concêntricos de remodelamento e hipertrofia. Nos homens, contrariamente. As diferenças por sexo em todas as associações de diabetes com padrões geométricos anormais foram estatisticamente significantes (interação por sexo $P < 0,001$ para remodelamento concêntrico, 0,025 hipertrofia concêntrica, e $< 0,001$ para hipertrofia excêntrica). Obesidade e medidas de pressão arterial elevada foram associadas com formas hipertróficas nos dois sexos.

Na maior parte das análises (Tabelas 3 a 5), as associações não-ajustadas de diabetes foram consideravelmente maiores do que as ajustadas. Uma vez ajustadas para obesidade e relação cintura-quadril, o ajuste para as variáveis adicionais produziu poucas mudanças nas associações com diabetes.

Nenhum fator de inflação de variância foi maior que 3,0 em qualquer análise, sugerindo a ausência de colinearidade importante.

DISCUSSÃO

Consistentemente com publicações anteriores(18;19), encontramos uma elevada prevalência de anormalidades estruturais do VE nessa amostra populacional de Afro-americanos. As mulheres apresentaram uma prevalência maior de HVE e de padrões geométricos hipertrófico. A prevalência de espessura parietal relativa aumentada foi similar em homens e mulheres.

Com exceção de HVE, diabetes foi consistentemente associado com padrões diversos entre mulheres e homens. Espessura parietal relativa e soma das espessuras parietais foram positivamente associados com diabetes somente nas mulheres. Nos homens, diabetes parece ter-se associado com aumento do diâmetro ventricular, o que pode ter limitado a capacidade da EPR em identificar as estruturas geométricas associadas a diabetes. Além disso, as anormalidades dos padrões geométricos, definidas através da EPR e LVH, também foram positivamente associadas com diabetes somente nas mulheres. Já foi demonstrada, em caucasianos e índios norte-americanos, essa associação de diabetes com HVE(2) e aumento da EPR(1) assim como diversos outros estados de metabolismo alterado da glicose(20-22).

É digno de nota que o ajuste para obesidade reduziu a magnitude das associações com diabetes em nossa amostra. Este achado vem ao encontro de uma revisão recente, concluindo que as associações entre hiperisulinemia e a massa ventricular esquerda são explicadas em sua maior parte pela obesidade(23). De fato, um dos maiores estudos até o momento, o HyperGen, com uma representatividade adequada de Afro-americanos, encontrou associações inversas entre os níveis de insulina em jejum e as respostas adaptativas do VE, após ajustes para diversos elementos da síndrome de resistência insulínica(24).

A explicação tradicional para a associação entre obesidade e as respostas anormais do VE é que a obesidade produz uma sobrecarga hemodinâmica, com aumentos da frequência cardíaca, volume sanguíneo e pressão arterial(25). Entretanto, o reconhecimento recente do

papel das adipocinas, isto é, substâncias secretadas pelos adipócitos, grande parte delas com atividade pró-inflamatória e que apresentam-se em níveis elevados na obesidade, modificou radicalmente nosso entendimento das inter-relações fisiopatogênicas entre obesidade, diabetes e doença cardiovascular(26). Essas substâncias secretadas são componentes do assim chamado, sistema imune inato, sistema filogeneticamente antigo que proporciona a primeira defesa contra infecção e trauma. Elementos desse sistema parecem fazer parte do substrato relacionado à resistência insulínica(26). Esses mesmos mediadores têm importante papel no remodelamento ventricular(27) e na insuficiência cardíaca(28). Assim como as mudanças metabólicas causadas pela alteração destas substâncias objetivam proteger contra as agressões, as mudanças induzidas na função cardíaca podem, pelo menos em curto prazo, estimular rotas de sinalização celular que levam a uma resposta do miocárdio ao estresse(29). Níveis anormalmente altos desses mediadores pró-inflamatórios parecem, à luz do conhecimento atual, resultar não de curtas agressões externas, mas de mecanismos ainda não completamente compreendidos de ativação crônica da atividade imune inata. Assim sendo, aquilo que desenvolveu-se como um mecanismo de proteção transformou-se, pelo ambiente e estilo de vida moderno, em um fator causal de doença. As associações encontradas com os índices de adiposidade e a redução das associações com diabetes após o ajuste para esses índices proporcionam evidências epidemiológicas sugerindo que esses processos podem estar ativos na fisiopatologia da disfunção ventricular.

Existem, entretanto, mecanismos adicionais específicos através dos quais diabetes pode relacionar-se com a estrutura ventricular, como o aumento dos mediadores pró-inflamatórios resultantes do estresse oxidativo causado pela hiperglicemia(26;30). Esta associação também pode ser mediada pelos produtos finais da glicação não-enzimática, que, pela redução da degradação do colágeno, afetam a complacência ventricular(31).

Um achado interessante é que, enquanto a prevalência de EPR aumentada foi muito similar entre mulheres e homens, os correlatos dessa anormalidade diferiram entre os sexos, com diabetes evidenciando associação somente em mulheres. Além disso, adiposidade, determinada pela relação cintura-quadril, acompanhou a maior parte das associações nas mulheres, independentemente da obesidade determinada pelo IMC, que foi o marcador de adiposidade que se mostrou mais associado nos homens. Este padrão é condizente com a idéia de um papel subjacente da obesidade visceral. A maior parte da obesidade nos homens é do tipo visceral, e mensurações genéricas conseguem identificar a obesidade, enquanto nas mulheres, medidas de distribuição da obesidade refletem melhor o componente visceral. Essas diferenças nos correlatos podem indicar que os mecanismos fisiopatogênicos que levam à resposta adaptativa do coração, diferem entre os sexos. Tem sido descrito que o sexo feminino têm uma maior resposta de aumento da espessura parietal à sobrecarga de pressão que o sexo masculino, tanto em estudos clínicos(32) como experimentais(33). Entretanto, são poucos os estudos clínicos investigando diferenças específicas entre os sexos, do impacto do metabolismo da glicose sobre as respostas adaptativas, principalmente em Afro-americanos. Em índios norte-americanos não-diabéticos do Strong Heart Study(21) os níveis de insulina em jejum associaram-se com a massa do VE nos homens e com a espessura parietal nas mulheres. Nas coortes de Framingham(1), aumento da massa do VE e da EPR foram descritos nas mulheres diabéticas, mas não nos homens. Análises mais recentes da coorte de Framingham(22), mostram que o aumento da EPR é paralelo à severidade do diabetes e à resistência insulínica (avaliada pelo modelo de homeostase, HOMA-IR) somente nas mulheres, mesmo que grande parte dessa associação possa ser aparentemente explicada pela obesidade.

Algumas limitações do estudo merecem ser citadas. Somente essenta por cento dos participantes inicialmente arrolados foram examinados e analisados, criando a possibilidade

de que erros sistemáticos possam ter influenciado nossos resultados. Além disso, a alta prevalência de obesidade faz com que os resultados sejam de generalização questionável em populações menos obesas. Finalmente, a alta prevalência dos desfechos examinados faz com que as medidas de associação através de odds-ratios superestimem os verdadeiros riscos relativos.

Concluindo, em Afro-americanos de meia-idade e idosos, diabetes associa-se com HVE tanto em mulheres como e homens. A maior parte desse aumento de risco parece estar ligada à obesidade, especialmente obesidade central, do que com diabetes *per se*. Padrões geométricos alterados parecem estar associados com diabetes somente em mulheres. Isto pode dever-se, entretanto, a diferenças entre os sexos nas respostas cardíacas aos fatores fisiopatológicos subjacentes a essas associações – onde nos homens, o processo de aumento da massa ventricular expressa-se mais como dilatação da cavidade enquanto nas mulheres expressa-se com espessamento parietal.

REFERÊNCIAS

- (1) Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D. Echocardiographic evidence for a existence of a distinct cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68:85-89.
- (2) Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith V-E, Tracy RP, Savage PJ, Szklo M, Ward BJ. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997; 133:36-43.
- (3) Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141(3):334-341.
- (4) Liao Y, McGee DL, Cao G, Cooper RS. Black-white differences in disability and morbidity in the last years of life. *Am J Epidemiol* 1999; 149(12):1097-1103.
- (5) Levy D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108(1):7-13.
- (6) Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, Wong ND, Fried LP, Klopfenstein HS, O'Leary DH, Tracy R, Kronmal R. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 1997; 29(5):1095-1103.
- (7) Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, O'Grady MJ, Paranicas M, Yeh JL, Fabsitz RR, Howard BV. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 1997; 96(5):1416-1423.

- (8) Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC, Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001; 103(1):102-107.
- (9) The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol* 1989; 129(4):687-702.
- (10) Collaborative Studies Coordinating Center, University of North Carolina. ARIC study documents: manuals, visit 3. Available at: <http://www.csc.c.unc.edu/aric/visit/index.phtml?visit=3>. Acessado em 22/04/2004
- (11) Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the aproximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17:863-871.
- (12) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic methods. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
- (13) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57(6):450-458.
- (14) De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(5):1056-1062.
- (15) Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, Taylor HA, Hutchinson RG. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography* 2003; 20(2):111-120.
- (16) Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(7):1550-1558.
- (17) Kleinbaun DG, Kupper LL, Muller KE. *Applied regression analysis and multivariable methods*. 2 ed. Boston: PWS-Kent Publishing Company, 1988.
- (18) Zabalgoitia M, Ur Rahman SN, Haley WE, Oneschuk L, Yunis C, Lucas C, Yarows S, Krause L, Amerena J. Impact of ethnicity on left ventricular mass and relative wall thickness in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81(4):412-417.
- (19) Liebson PR, Grandits G, Prineas R, Dianzumba S, Flack JM, Cutler JA, Grimm R, Stamler J. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993; 87(2):476-486.
- (20) Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Welty TK, Robbins DC, Fabsitz RR, Howard BV, Lee ET. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study. *Am Heart J* 2001; 141(6):992-998.
- (21) Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes* 2002; 51(5):1543-1547.
- (22) Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(3):448-454.
- (23) Lee KW, Lip GY. Insulin resistance and vascular remodelling, in relation to left ventricular mass, geometry and function: an answer to LIFE? *J Hum Hypertens* 2003; 17(5):299-304.

- (24) Devereux RB, De Simone G, Palmieri V, Oberman A, Hopkins P, Kitzman DW, Rao DC, Arnett DK. Relation of insulin to left ventricular geometry and function in African American and white hypertensive adults: the HyperGEN study. *Am J Hypertens* 2002; 15(12):1029-1035.
- (25) Alpert MA, Terry BE, Kelly DL. Effect of weight loss on cardiac chamber size, wall thickness and left ventricular function in morbid obesity. *Am J Cardiol* 1985; 55(6):783-786.
- (26) Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(9):1120-1130.
- (27) Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ, Doevendans PA. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24(10):883-896.
- (28) Vasani RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW, D'Agostino RB. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(11):1486-1491.
- (29) Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:81-101. Epub; 2002 May 1.:81-101.
- (30) Ceriello A, Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Esposito K, Giugliano D. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53(3):701-710.
- (31) Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI, Lyons MM, Soni BJ, Jyothirmayi GN, Regan TJ. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes* 1999; 48:1443-1447.
- (32) Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol* 1997; 80(4):475-480.
- (33) Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, Bartunek J, Tajima M, Rohrbach S, Douglas PS, Lorell BH. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1):264-273.
- (34) Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59(9):956-960

Tabela 1. Características dos participantes por sexo

	Mulheres (N=966)	Homens (N=513)
Diabetes (%)	232 (24%)	97 (19%) [†]
Obesidade (%)	510 (53%)	151 (29%) [§]
Hipertensão arterial (%)	577 (60%)	274 (53%) [†]
Idade – anos	58,6 (5,6)	58,4 (5,8)
Altura – m	1,63 (0,06)	1,76 (0,07) [§]
Índice de Massa Corporal- kg/m ²	31,2 (6,2)	28,1 (4,7) [§]
Superfície Corporal - kg/m ²	1,88 (0,19)	2,03 (0,18) [§]
Relação Cintura-quadril	0,92 (0,07)	0,95 (0,05) [§]
Pressão Arterial Sistólica – mmHg	131 (20)	130 (21)
Glicose – mg/dL	121 (57)	120 (56)
Colesterol Total : HDL-Colesterol	3,8 (1,34)	4,33 (1,53) [§]
Ingestão de álcool - g/semana	10 (38)	67 (140) [§]
Fumantes (%)	145 (15%)	139 (27%) [§]
Índice de Atividade Física	2,07 (0,50)	2,19 (0,55) [§]

Valores expressos como N (%) ou média (desvio-padrão); Valores de P testando as diferenças entre os sexos: [†] <0,05; [‡] <0,01; [§] <0,001;

Tabela 2. Medidas ecocardiográficas e prevalências de anormalidades estruturais em mulheres e homens *

	Mulheres (N=966)	Homens (N=513)
Medidas Ecocardiográficas		
Diâmetro Diastólico – mm	45,1 (0,53)	47,6 (0,57) [§]
Espessura Septal– mm	11,25 (2,22)	11,92 (2,47) [§]
Espessura da Parede Posterior – mm	11,18 (1,90)	11,96 (2,26) [§]
Espessura Parietal Relativa	0,50 (0,11)	0,51 (0,14)
Encurtamento Fracional (%)	40,2 (7,5)	37,0 (7,3) [§]
Estimativas da Massa VE [§]		
Massa VE– g	184,1 (57,1)	218,2 (67,9) [§]
Massa VE/SC – g/m ²	97,3 (25,7)	107,2 (29,7) [§]
Mass VE/ Altura ^{2,7} - g/m ^{2,7}	49,2 (14,8)	47,6 (14,4) [†]
Anormalidades Estruturais		
HVE Não-indexada (34)	340 (35,2%)	59 (11,5%) [§]
HVE/SC	314 (32,5%)	162 (31,6%)
HVE/Alt ^{2,7}	374 (38,7%)	168 (32,7%) [†]
EPR Aumentada	646 (66,9%)	331 (64,5%)
Padrões Geométricos		
Normal	224 (23,2%)	145 (28,3%) [†]
Remodel, Concêntrico	368 (38,1%)	200 (39,0%)
Hipertrofia Concêntrica	278 (28,8%)	131 (25,5%)
Hipertrofia Excêntrica	96 (9,9%)	37(7,2%)

*Valores expressos como N (%) ou média (desvio-padrão); Valores de P testando as diferenças entre os sexos: [†] <0,05; [‡] <0,01; [§] <0,001;

[§] Empregando a fórmula de Devereux.

VE = Ventrículo Esquerdo; SC = Superfície Corporal;

Tabela 3. Associações brutas e ajustadas de diabetes com hipertrofia ventricular esquerda indexada por altura (HVE/Alt^{2,7})

	Mulheres	Homens
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
<i>Não-ajustado</i>		
Diabetes	2,38 (1,77-3,22)	1,95 (1,24-3,07)
<i>Ajuste-Adiposidade*</i>		
Diabetes	1,52 (1,09-2,12)	1,54 (0,95-2,50)
<i>Ajuste Multivariado†</i>		
Diabetes	1,44 (1,01-2,04)	1,43 (0,84-2,42)
Hipertensão	1,56 (1,10-2,21)	2,27 (1,36-3,81)
PA Sistólica ‡	2,73 (1,87-3,95)	2,63 (1,55-4,48)
Obesidade	3,70 (2,70-5,08)	3,36 (2,08-5,46)
Rel.Cintura-Quadril‡	1,78 (1,26-2,51)	1,29 (0,78-2,14)

* Modelos ajustados para obesidade e relação cintura-quadril;

† Modelos ajustados também para idade, colesterol, fumo e escolaridade;

‡ 4° Quartil vs. restante da amostra;

Tabela 4. Associações brutas e ajustadas entre diabetes e espessura parietal relativa (EPR) aumentada.

	Mulheres	Homens
	OR (CI 95%)	OR (IC95%)
<i>Não-ajustado</i>		
Diabetes	2,05 (1,45-2,90)	0,82 (0,52-1,30)
<i>Ajuste-Adiposidade*</i>		
Diabetes	1,77 (1,23-2,53)	0,75 (0,47-1,20)
<i>Ajuste Multivariado†</i>		
Diabetes	1,68 (1,16-2,44)	0,64 (0,39-1,04)
Hipertensão	1,26 (0,92-1,73)	1,50 (0,95-2,35)
PA Sistólica ‡	1,12 (0,76-1,63)	1,18 (0,69-2,02)
Obesidade	0,86 (0,64-1,16)	1,62 (1,01-2,60)
Rel.Cintura-Quadril‡	2,15 (1,48-3,12)	0,99 (0,61-1,62)

* Modelos ajustados para obesidade e relação cintura-quadril;

† Modelos ajustados também para idade, colesterol, fumo e escolaridade;

‡ 4° Quartil vs. restante da amostra;

Tabela 5. Associações brutas e ajustadas entre diabetes e padrões geométricos.

Grupo (N) *	Remodelamento Concêntrico		Hipertrofia Concêntrica		Hipertrofia Excêntrica	
	Mulheres (368) OR (IC95%)	Homens (200) OR (IC95%)	Mulheres (278) OR (CI95%)	Homens (131) OR (CI95%)	Mulheres (96) OR (IC95%)	Homens (37) [†] OR (IC95%)
<i>Não-ajustado</i>						
Diabetes	2,51 (1,52-4,11)	0,50 (0,28-0,90)	4,83 (2,94-7,94)	1,45 (0,83-2,53)	3,60 (1,94-6,66)	1,06 (0,44-2,55)
<i>Ajustado(Adiposidade) ‡</i>						
Diabetes	2,41 (1,45-4,02)	0,50 (0,28-0,92)	2,68 (1,57-4,59)	1,12 (0,61-2,06)	2,21 (1,14-4,29)	0,84 (0,32-2,15)
<i>Ajuste Multivariado[§]</i>						
Diabetes	2,44 (1,44-4,11)	0,45 (0,24-0,83)	2,35 (1,33-4,14)	0,91 (0,45-1,82)	2,73 (1,32-5,62)	0,70 (0,26-1,90)
Hipertensão	1,00 (0,68-1,47)	1,59 (0,93-2,70)	2,06 (1,27-3,31)	2,72 (1,38-5,39)	0,81 (0,42-1,55)	---
PA Sistólica	0,98 (0,57-1,69)	0,88 (0,42-1,83)	2,51 (1,46-4,32)	2,92 (1,48-6,23)	2,61 (1,27-5,36)	4,22 (1,77-10,1)
Obesidade	0,79 (0,55-1,15)	1,35 (0,73-2,51)	2,50 (1,61-3,88)	5,01 (2,48-10,1)	4,08 (2,22-7,15)	4,92 (1,97-12,3)
Rel.Cintura-Quadri	2,08 (1,24-3,50)	0,72 (0,38-1,34)	3,56 (2,07-6,12)	1,20 (0,60-2,39)	1,56 (0,76-3,19)	0,74 (0,27-2,04)

* Grupo referência: geometria normal (N=224 mulheres, 145 homens).

[†] Devido ao pequeno tamanho da amostra, este modelo foi ajustado somente para as variáveis da coluna.

[‡] Modelos ajustados para obesidade e relação cintura-quadri;

[§] Modelos ajustados também para idade, colesterol, fumo e escolaridade;

^{||} 4º Quartil vs.restante da amostra.

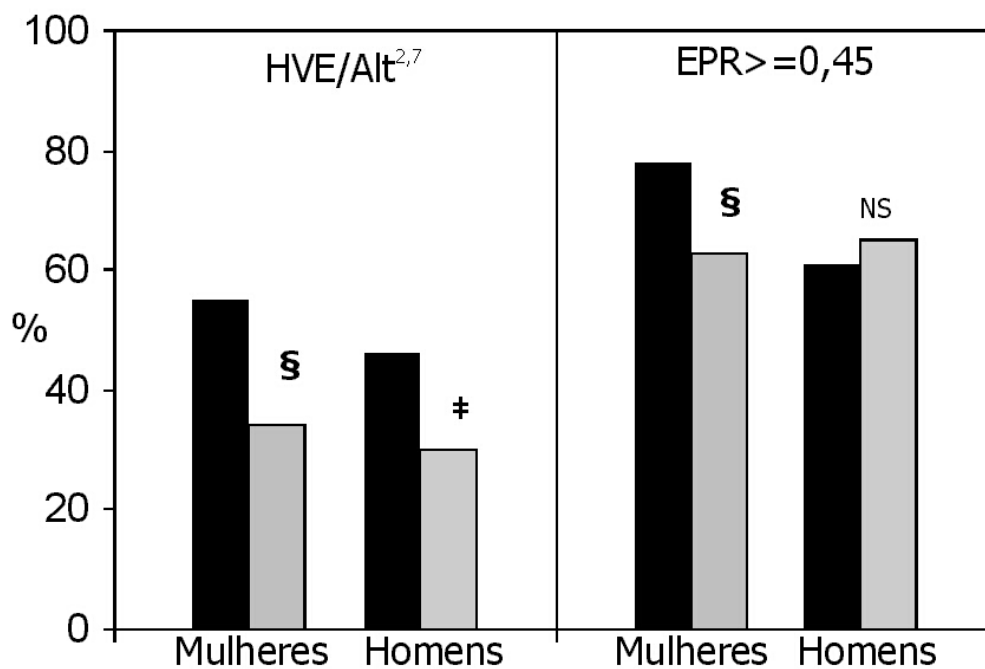


Figura 1. Prevalências de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e espessura parietal relativa $\geq 0,45$ (EPR $\geq 0,45$) em Afro-americanos com diabetes (colunas negras) e sem diabetes (colunas cinzas); Valores de P diabetes vs. sem diabetes: † <math><0.05</math>; ‡ <math><0.01</math>; § <math><0.001</math>; NS não-significante.

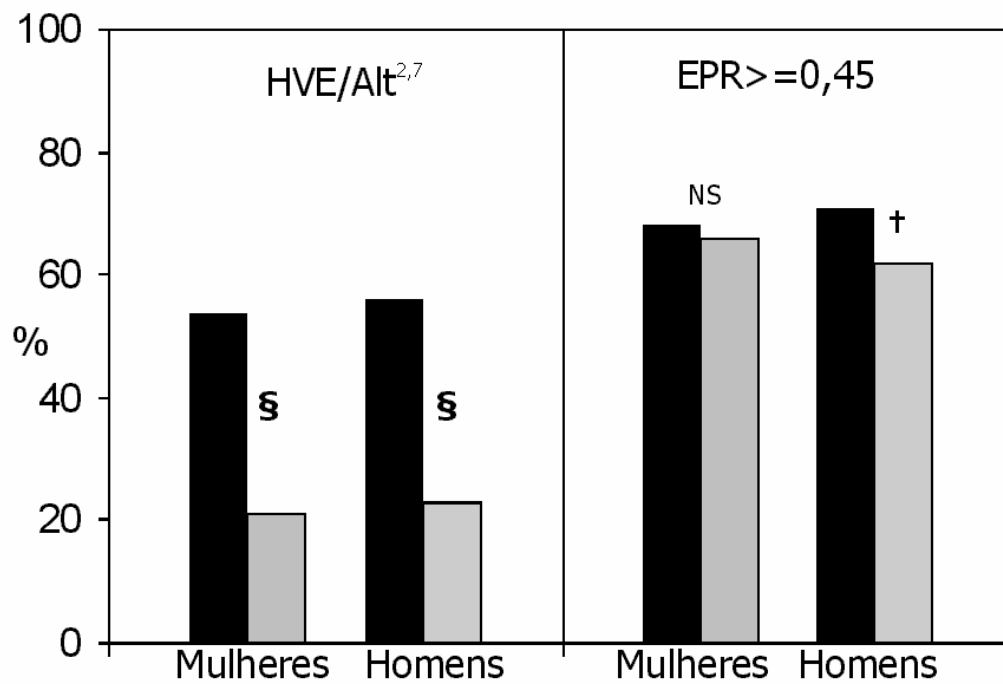


Figura 2. Prevalências de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e espessura parietal relativa $\geq 0,45$ (EPR $\geq 0,45$) em Afro-americanos obesos (colunas negras) e não-obesos (colunas cinzas); Valores de P obesos vs.não-obesos: † <0.05 ; ‡ <0.01 ; § <0.001 ; NS não-significante.

Agradecimentos

Este não é um trabalho de poucos e não posso deixar de agradecer...

...meu grande mestre Dr Bruce B. Duncan, modelo de pesquisador e pessoa brilhante, onde tanto as discussões científicas como a capacidade de transmitir seu caráter são motivos de boas lembranças. Obrigado por abrir as portas junto ao ARIC, e por mostrar os caminhos (algumas vezes me carregando junto).

... o Dr Luis E.P. Rohde, um co-autor cuja colaboração e orientação prestadas foram imprescindíveis.

... os colaboradores internacionais deste trabalho, Dr. Donna Arnett, Dr. Emelia Benjamin, Dr. Eduardo Nunez, Dr. Teri Manolio, Dr. Philip Liebson e Dr. Tom Skelton, por acreditarem no que estava sendo feito aqui e pelos preciosos acréscimos intelectuais ao trabalho.

... os estatísticos da Assessoria Científica, Mariana Carballo pela inestimável ajuda na montagem das análises e Álvaro Vigo pelo complexo trabalho de revisão da análises.

... Roberta, que me estimulou e apoiou de uma forma que eu não poderia sequer imaginar, para terminar esta empreitada. Só cheguei aqui com a tua ajuda.

... minha família, que é sempre será a referência para que eu me torne uma pessoa cada vez melhor.

... meus amigos.

... os colegas do Hospital Moinhos de Vento, da Santa Casa e Hospital de Clínicas pelo suporte necessários nas fases mais atribuladas desta jornada.

...a Dra Nadine Clausell, coordenadora do programa de pós-graduação.

...o *staff* do ARIC, pelo imenso trabalho realizado permitindo chegarmos aqui.

...os participantes do estudo, que não conheci, mas deram sua grande contribuição ao longo de quase 10 anos.