

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA**

SCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

**ROLUL METODELOR ECOCARDIOGRAFICE
CONVENȚIONALE ȘI MODERNE ÎN EVALUAREA
AFECTĂRII MIOCARDICE PRECOCE LA TINERII CU
DIABET ZAHARAT TIP 1**

Conducător de doctorat:

Prof.Univ.Dr. Adrian Săftoiu

Student doctorand:

Mihaela Corina Florescu (Berceanu)

CRAIOVA

-2019-

CUPRINS

I. STADIUL CUNOAȘTERII

1. INTRODUCERE.....	3
2. DIABETUL ZAHARAT ȘI AFECTAREA CARDIACĂ.....	3
3. CARDIOMIOPATIA DIABETICĂ.....	3
3.1 Modificări vasculare cardiace.....	4
3.2 Modificări structurale cardiace.....	4
3.3 Modificări funcționale cardiace.....	4
4. DEPLASAREA ȘI DEFORMAREA MIOCARDICĂ.....	5
5. EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICĂ A DISFUNȚIEI MIOCARDICE.....	6

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

6. MOTIVAȚIA STUDIULUI.....	7
7. OBIECTIVELE STUDIULUI	7
8. MATERIALE ȘI METODĂ DE LUCRU.....	8
8.1 TIPUL DE STUDIU.....	8
8.2 LOTURILE DE STUDIU.....	8
8.3 PARAMETRII DERIVAȚI DIN ECOCARDIOGRAFIE EVALUAȚI ÎN STUDIU.....	8
8.4 INTERPRETAREA STATISTICĂ A DATELOR CULESE	10
9. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	10
10. CONCLUZII:.....	16
11. BIBLIOGRAFIE.....	17

I. STADIUL CUNOAȘTERII

4. INTRODUCERE

Incidența diabetului zaharat continuă să crească și a devenit rapid una dintre cele mai răspândite și costisitoare boli cronice la nivel mondial. (1,2)

Portrivit Federației Internaționale de Diabet, în anul 2017 se estima, la nivel mondial, existența unui număr de 451 milioane de cazuri (1) și se așteaptă ca până în anul 2045 numărul cazurilor să ajungă la 693 milioane de cazuri diagnosticate cu DZ. (1,3)

Diabetul zaharat reprezintă unul din principalii factori de risc cardiovasculari și determină modificări structurale și funcționale cardiovasculare, chiar în absența bolii aterosclerotice. Toate aceste modificări cardiovasculare au fost reunite sub denumirea de cardiomiopatie diabetică, termen introdus în literatura medicală în anul 1972 de catre Rubler și colaboratorii.(4)

Disfuncția diastolică ventriculară stângă (VS) reprezintă cea mai precoce manifestare a cardiomiopatiei diabetice, care precede disfuncția sistolică și este capabilă să evolueze până la insuficiență cardiacă simptomatică. De multe ori acești pacienți se incadrează în stadiile incipiente într-o insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată.

Detectarea precoce a afectării cardiace subclinice în patologia diabetică prin diverse metode imagistice are o importanță majoră , deoarece modificările în stilul de viață și intervențiile medicale prompte, pot prevenii sau întârzia evoluția către insuficiență cardiacă, aspect ce reprezintă la ora actuală o problemă majoră a asigurărilor de sănătate.

5. DIABETUL ZAHARAT ȘI AFECTAREA CARDIACĂ

Principalele manifestări ale diabetului zaharat la nivel cardiovascular sunt: ateroscleroza avansată sub forma bolii coronariene, accidentului vascular cerebral ischemic, bolii arteriale periferice și insuficiența cardiacă manifestată sub forma disfuncției sistolice și diastolice reunite sub denumirea de cardiomiopatie diabetică.

3. CARDIOMIOPATIA DIABETICĂ

Cardiomiopatia diabetică reprezintă o afectare morfofuncțională miocardică specifică diabetului zaharat, ce apare independent de boala coronariană aterosclerotică și/sau hipertensiunea arterială și este caracterizată prin fibroză interstițială difuză și hipertrofia miocitelor cardiace, modificări care au ca rezultat final disfuncția ventriculară stângă, predominant diastolică. (5–7) În acest concept de cardiomiopatie diabetică, o serie de autori au inclus și leziunile microcirculației intramiocardice, care fac parte din afectarea microangiopată generalizată din DZ (retinopatie, nefropatie, neuropatie diabetică). (5–7)

În anul 1972, a apărut pentru prima dată termenul de cardiomiopatie diabetică când Rubler a descris, la necropsia a patru tineri cu DZ tip 1 și insuficiență cardiacă, un tip de afectare cardiacă cu modificări microscopice de fibroză interstițială difuză și depozite de mucopolizaharide în stratul subendotelial al arteriolelor intramurale, fără dovezi de ischemie coronariană, hipertensiune arterială (HTA), patologie valvulară sau congenitală cardiacă. (5,6,8,9).

3.1 Modificări vasculare cardiace

Ischemia miocardică la pacienții diabetici în absența leziunilor semnificative la nivelul coronarelor epicardice este explicată prin afectarea arterelor coronare mici intramiocardice (microangiopatia coronariană), o caracteristică a cardiomiopatiei diabetice.(5,10).

Microcirculația coronariană prezintă modificări importante precum îngroșarea membranei bazale, îngustarea focală a diametrului vaselor mici, semne de angiogeneză, reducerea circulației capilare. Reducerea densității capilare se realizează printr-un proces de fibroză ce se dezvoltă în jurul vasului dar și proliferării celulelor endoteliale, acumulării de țesut fibros în peretele vasului care duc la ocluzia acestuia. Se întâlnesc frecvent episoade de vasoconstricție în microcirculația coronariană datorită disfuncției endoteliale și creșterii sensibilității la catecolamine. Rezerva de flux coronarian este redusă la diabetici chiar în absența stenozelor coronariene semnificative.(5,9,11)

3.2 Modificări structurale cardiace

De-a lungul timpului studiile au aratat că fibroza miocardică și hipertrofia sunt principalele modificări responsabile de procesele patologice din cardiomiopatia diabetică. Prezența diabetului zaharat și a hipertrofiei de ventricul stâng care apare precoce în evoluția cardiomiopatiei diabetice s-a demonstrat a se asocia cu insulinoresistență.

3.3 Modificări funcționale cardiace

Disfuncția diastolică reprezintă prima manifestare în cardiomiopatia diabetică, pe când disfuncția sistolică se dezvoltă ulterior în evoluția bolii. (5,9,11,12) Fibroza și hipertrofia ventriculară sunt principalele cauze ale cardiomiopatiei diabetice.

Anormalitățile funcționale sunt consecința remodelării structurale miocardice (hipertrofia VS) și sunt exprimate printr-un volum diastolic final normal sau aproape normal însoțit de majorarea raportului masă VS/volum și grosimea peretelui /raza cavității VS. (5)

6. DEPLASAREA ȘI DEFORMAREA MIOCARDICĂ

Deplasarea este un parametru care definește distanța parcursă de un anumit punct din cadrul miocardului (în ecocardiografie acest punct este reprezentat de către un speckle sau o anumită porțiune a unei structuri cardiace date). Se exprimă în centimetri. (13–15)

Deformarea

Fibrele longitudinale se contractă mai precoce comparativ cu cele circulare, deci la începutul sistolei, astfel încât VS suferă o deformare geometrică, devenind mai sferic, pentru ca ulterior să intre în acțiune fibrele circulare și să își recapete forma de cilindru.

Inima realizează o mișcare globală de translație, rotație și înclinație. Pentru un punct miocardic oarecare interogată, vectorul de mișcare se descompune într-un spațiu tridimensional cu 3 axe de deplasare:

- Axa radială- perpendiculară pe epicard, orientată dinspre cavitatea ventriculară spre exterior;

- Axa longitudinală- perpendiculară pe axa radială, tangentă la epicard și orientată dinspre baza ventriculului spre apex;
- Axa circumferențială- perpendiculară pe axele longitudinală și radială, și orientată în sens antiorar;

7. EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICĂ A DISFUNCȚIEI MIOCARDICE

De-a lungul timpului au fost studiate o serie de metode de evaluare imagistică dar niciuna nu și-a câștigat recunoașterea ca metodă unică de diagnosticare cu criterii standard bine stabilite.

Ecocardiografia este tehnica neinvazivă cea mai larg utilizată, care evaluează anatomia și funcția ventriculară a cordului cu ajutorul ultrasunetelor. În prezent, această abordare imagistică reprezintă metoda "gold standard" în diagnosticul modificărilor structurale cardiace. De asemenea, poate fi utilă pentru evaluarea progresiei bolii și evaluarea tratamentelor. (16,17)

Tehnicile convenționale - ecocardiografia bidimensională (2D), modulul M-mode și analiza Doppler pulsat (PW), imagistica Doppler tisulară, s-au dovedit a avea limitări și oferă rezultate care nu sunt foarte concludente. Tehnici mai noi, precum, metoda Speckle Tracking, Strain și Strain Rate sunt mai sensibile și oferă informații asupra vitezelor și deformării miocardice.

Toate aceste metode fac posibilă detectarea precoce a disfuncției diastolice a VS și identificarea pacienților cu risc crescut pentru dezvoltarea insuficienței cardiace.

Tabel 1. Analiză comparativă între imagistica Doppler tisular și imagistica Speckle Tracking

	Imagistica Doppler tisular	Imagistica Speckle Tracking
Avantaje	<ul style="list-style-type: none"> • Rată a cadrelor înaltă • Rezoluție temporală bună • Disponibilitate pe majoritatea ecografelor moderne • Analiza se poate realiza online sau offline 	<ul style="list-style-type: none"> • Rată a cadrelor redusă • Independentă de unghi • Reproducibilitate mai bună • Puțin afectată de artefacte • Procesare semiautomată • Evaluează deformarea în două dimensiuni • Masoară strainul longitudinal dar și global

Dezavantaje	<ul style="list-style-type: none"> • Dependentă de unghi • Predispusă la artefacte acustice • Evaluează deformarea într-o singură dimensiune • Masoară numai strain-ul regional 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesită calitate excelentă a imaginii bidimensionale • Rezoluție spațială mai redusă • Urmărirea speculilor este influențată de modificarea planului cardiac • Rarori disponibilă pe noile sisteme ecografice
-------------	---	---

II . CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

6. MOTIVAȚIA STUDIULUI

Detectarea precoce a afectării cardiace subclinice în patologia diabetică prin diverse metode imagistice are o importanță majoră , deoarece modificările în stilul de viață și intervențiile medicale prompte, pot prevenii sau întârzia evoluția către insuficiență cardiacă, aspect ce reprezintă la ora actuală o problemă majoră a asigurărilor de sănătate

Motivul care a dus la realizarea acestui studiu a fost dorința de a evalua disfuncția de ventricul drept și stâng în rândul pacienților cu diabet zaharat tip I prin metode ecocardiografice convenționale și metode moderne precum „speckle tracking”, Tehnica „speckle tracking” este o tehnică ecocardiografică complexă, neinvazivă, relativ nouă care analizează și cuantifică deformarea miocardului. Această tehnică este extrem de importantă deoarece identifică modificările de dinamică miocardică înaintea apariției simptomatologiei clinice.

7. OBIECTIVELE STUDIULUI

Pentru îndeplinirea scopului principal al studiului nostru, am formulat următoarele obiective specifice:

- Analiza funcției miocardice prin metode convenționale și moderne la subiecții tineri, diagnosticați cu diabet zaharat tip 1

- Compararea rezultatelor cu cele obținute prin studiul unui lot de control, realizat din subiecți sănătoși, fără afectare cardiovasculară și fără diabet zaharat
- Suplimentar, studiul fezabilității și fiabilității clinice a analizei deformării longitudinale a ventriculului drept prin metoda ecocardiografică speckle tracking.

8. MATERIALE ȘI METODĂ DE LUCRU

8.1. TIPUL DE STUDIU

Am realizat un studiu prospectiv, descriptiv și comparativ, de analiză a funcției VS și VD la pacienții diabetici atât prin metode imagistice convenționale cât și moderne, precum ecocardiografia speckle tracking 2D. Studiul a fost realizat în cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Județean de Urgență din Craiova în perioada iunie 2017-iunie 2018.

8.2. LOTURILE DE STUDIU

Un total de 60 de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat tip 1 și urmăriți în Clinica de Diabet a Spitalului Județean de Urgență Craiova și un lot control cu 90 de subiecți normali au fost evaluați ecocardiografic transtoracic.

8.3 PARAMETRII DERIVAȚI DIN ECOCARDIOGRAFIE EVALUAȚI ÎN STUDIU

CONVENȚIONALI derivați din analiza ecocardiografică 2D, mod M, Doppler color, PW și CW

◆ *Parametrii utilizați pentru evaluarea morfologiei VS*

- Diametrul telediastolic (DTDVS) al ventriculului
- Diametrul telesistolic (DTSVS) al ventriculului stâng
- Volumul telesistolic (VTSV) al ventriculului stâng
- Volumul telediastolic (VTDVS) al ventriculului stâng
- Grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS)
- Grosimea septului interventricular (SIV)

- Masa VS (g)

◆ *Parametrii utilizați pentru evaluarea funcției sistolice a VS*

- Frația de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) (%)

- Volumul bătaie indexat la suprafața corporală și debitul cardiac

◆ *Parametrii utilizați pentru evaluarea funcției diastolice VS:*

Derivați din Doppler Pulsat

- viteză diastolică precoce (E),
- viteză diastolică tardivă (A)
- raportul E/A

Derivați din Doppler tisular :

- unda S sistolică,
- viteză diastolică precoce (unda e')
- viteză diastolică tardivă (unda a')
- raportul E/ e

◆ *Parametrii utilizați pentru evaluarea funcției VD și a presiunii sistolice în artera pulmonară*

- Aria ventriculului drept în telesistolă și telediastolă indexată la suprafața corporală
- Excursia sistolică a inelului tricuspidian către apex în timpul sistolei (TAPSE, mm)
- Unda S la ventriculul drept TDI - viteză de deplasare a inelului tricuspidian către apex în timpul sistolei.
- Presiunea pulmonară sistolică (PAPs) (mmHg).

◆ *Parametrii utilizați pentru evaluarea funcției AS și AD*

- Volumul telediastolice și telesistolice ale atrului stâng (AS)
- Volumele telediastolice și telesistolice ale atrului drept (A)

MODERNI derivați din metoda "speckle tracking"

◆ *Evaluarea ecocardiografică a deformării sistolice a VS*

- Strain-ul global longitudinal (GLS) al ventriculului stâng
 - Endocardic (GLS_{endo})
 - Miocardic (GLS_{mio})
 - Epicardic (GLS_{epi})
- Dispersia mecanică a ventriculului stâng
- Strain-ul circumferențial (SC)

- Torsiunea ventriculului stâng
- ◆ *Evaluarea ecocardiografică a deformării VD*
- Strain-ul global longitudinal al ventriculului drept (GLS_VD)
- Strain-ul longitudinal la nivelul peretelui liber al ventriculului drept
- Strain-ul longitudinal la nivelul segmentului bazal, mediu și apical al VD

8.4 INTERPRETAREA STATISTICĂ A DATELOR CULESE

Prelucrarea secundară a datelor, calcularea parametrilor statistici fundamentali, media și deviația standard, a raportului lor – coeficientul de variație, compararea datelor a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS, prin intermediul testelor ANOVA și testul Student.

9. REZULTATE ȘI DISCUȚII

Ecocardiografia prin metoda Doppler tisular a dovedit a avea o valoare suplimentară în evaluarea funcției miocardice la pacienții diabetici. (18) Cu toate acestea, imagistica Doppler tisular are limitări tehnice, cea mai importantă fiind dependența de unghiul de interogare. Dezvoltarea ecocardiografiei speckle tracking (STE) depășește unele dintre aceste limitări, iar acuratețea acesteia și utilitatea clinică (19) au fost raportate în diverse patologii precum ischemia miocardică, identificarea toxicității miocardice induse de chimioterapie, evaluarea asincronismului miocardic, evaluarea funcției ventriculului drept, etc (20–22)

În studiul actual obiectivul principal a fost acela de a evalua, multimodal și multiparametric, potențiala disfuncție miocardică la subiecții tineri cu diabet zaharat tip 1. Pentru acest scop, am comparat lotul de studiu, compus din subiecți tineri cu DZ tip 1 cu un lot de control, compus din subiecți fără antecedente cardiovasculare și fără diagnostic de DZ.

Comparativ, între loturile de studiu, indicii greutate medie și indicele de masă corporală a pacienților din lotul cu DZ1 au fost statistic superiori valorilor medii calculate în lotul de control. Deși, în mod clasic, pacienții cu diabet zaharat de tip 1 au fost considerați ca având IMC mai scăzut, cercetările curente au demonstrat contrariul. (23) Adham Mottalib el al. a semnalat o

creștere a prevalenței supraponderii și obezității în rândul pacienților cu DZ1 în ultimii ani, în prezent aproximativ 50% dintre pacienții cu DZ1 fiind supraponderali sau obezi.(18)

De asemenea, analiza statistică a evidențiat valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice la subiecții diabetici, comparativ cu lotul de control. O creștere a prevalenței hipertensiunii arteriale în rândul subiecților cu DZ 1 a fost demonstrată de Roonback et al (24) în 2004, fiind descrisă drept o consecință a rigidizării arteriale și un predictor puternic al bolilor cardiovasculare. În plus, deși stiffnes-ul arterial este concordant cu înaintarea în vârstă la subiecții cu și fără diabet, aceste modificări tind să apară mult mai devreme, cu 15-20 de ani, la subiecții cu diabet zaharat tip 1 față de normali, ceea ce sugerează o îmbătrânire vasculară accelerată.

Parametrii ecocardiografici convenționali VS, precum diametrul telediastolic și telesistolic nu au prezentat variații semnificative între grupuri. Acest rezultat era însă unul de așteptat având în vedere vârsta tânără a pacienților incluși în loturile de studiu. Acest rezultat nu a putut fi comparat cu raportări anterioare.

Grosimea relativă a pereților și masa ventriculului stâng au demonstrat valori semnificativ mai mari în lotul cu DZ1 comparativ cu lotul de control, sugerând apariția remodelării concentrice a VS la subiecții cu DZ1. Această remodelare ar putea fi explicată, parțial, de valorile tensiunii arteriale semnificativ mai crescute la pacienții cu DZ1. Sato și colaboratorii a demonstrat de asemenea o preveleță crescută a hipertrofiei ventriculare în rândul pacienților cu diabet zaharat tip I. (25), creșterea masei VS fiind considerată un factor de risc independent pentru moartea subită, ischemie miocardică, aritmii ventriculare și insuficiență cardiacă (26,27).

Volumele telediastolic și telesistolic ale VS au fost ușor, dar semnificativ mai reduse la subiecții de studiu comparativ cu lotul control. Un alt parametru de menționat este volumul bătaie care de asemenea a fost redus și este în strânsă relație cu reducerea VTDVS. Aceștia au arătat că tinerii cu diabet zaharat de tip 1 au o performanță ventriculului stâng scăzută în repaus și în timpul exercițiilor fizice. Mai exact, prezintă o reducere a volumului bătaie atât în repaus cât și la efort fizic. Reducerea volumului bătaie la efort se reflectă în scăderea VTDVS. Frecvența cardiacă ar putea reprezenta un alt parametru care să influențeze reducerea volumului bătaie și implicit a volumului telediastolic VS. În studiul nostru, această modificare, nu poate fi atribuită variațiilor frecvenței cardiace deoarece ambele grupuri au avut valori medii similare de repaus.

Funcția sistolică a ventriculului stâng a fost caracterizată prin calculul fracției de ejeție și vitezei unde sistolice S' evaluată prin Doppler tisular (TDI). Așa cum era de așteptat, nu au existat diferențe semnificative ale fracției de ejeție a VS între cele două loturi, rezultate concordante cu cele existente în literatură.

În prezentul studiu, evaluarea vitezei miocardice sistolice (S') derivată din TDI a evidențiat în rândul pacienților cu DZ1 prezența disfuncției longitudinale sistolice. Rezultatele studiului nostru sunt în concordanță cu studiile efectuate la pacienții adulți cu diabet zaharat, care au arătat o scădere a deformării longitudinale a VS, atât prin metoda TDI cât și speckle tracking bidimensional.(28,29) Aceste rezultate sugerează că afectarea precoce a funcției longitudinale a VS ar putea fi considerat drept un indicator precoce al cardiomiopatiei diabetice. Astfel, S' TDI pare a fi o metodă mai sensibilă decât fracția de ejeție la evaluarea disfuncției sistolice precoce.

Datele obținute din evaluarea profilului diastolic transmitral și a celor rezultate din analiza TDI, au sugerat prezența disfuncției diastolice a VS la subiecții diabetici comparativ cu lotul control. Majoritatea rezultatelor obținute s-au menținut în normele de referință conform recomandărilor ghidurilor actuale însă, totuși diferențe mici, dar semnificativ statistic au fost evidențiate între subiecții din studiu. Astfel, în studiul actual, pacienții cu diabet zaharat au prezentat anomalii semnificative ale presiunilor de umplere ale ventriculului stâng la ecocardiografia convențională și TDI (raport E/E'), incluzând o scădere a vitezei de umplere precoce VS (scăderea unde E) și o dependență mai mare de contracția atrială pentru umplerea ventriculară (creșterea unde A), cu o scădere consecutivă a raportului E/A. Aceste anomalii sugerează modificări precoce ale relaxării miocardice, indicând o perturbare a funcției diastolice a VS.

Totuși, datele din literatură sunt controversate, întrucât au fost raportate studii cu pacienți DZ tip 1 care nu reușit să detecteze disfuncție diastolică. Așadar, spre deosebire de constatările noastre, un studiu efectuat la 185 pacienți cu DZ tip 1, normotensivi vs lot control sănătos din 2007 nu a evidențiat nici o diferență semnificativă a funcției diastolice a VS între cele două grupuri, nici prin ecocardiografie convențională și nici prin TDI. (30). În schimb, studiile conduse de Gul K și colaboratorii (2009) și Yazici D și colaboratorii (2013) nu au reușit să detecteze afectarea diastolică a VS prin metoda convențională Doppler pulsat la nivelul valvei mitrale, dar au confirmat superioritatea TDI în evaluarea anomaliilor diastolice subclinice de VS. (31,32)

Ce este surprinzător este faptul că Fagan și colaboratorii raportează, într-un studiu din 2015 care a cuprins pacienți cu durată extrem de lungă a diabetului zaharat (> 50 de ani) doar un raport ușor redus E / A și un raport E / E' ușor crescut față de lotul control. (33)

Evaluarea volumelor și funcției atriului stâng prezintă un interes ridicat, deoarece modificările dimensiunii și funcției AS au fost asociate cu evenimente cardiovasculare, cum ar fi fibrilația atrială, accidentul vascular cerebral, disfuncția diastolică și sistolică VS în populația generală și diabetică. Studiile mari ecocardiografice din literatură au cuprins pacienți cu prediabet și diabet, fără a se face o distincție clară între cele două tipuri de diabet zaharat. Mai mult, Kadappu și colab. a raportat o dilatare a atriului stâng în DZ independentă de hipertensiunea asociată și disfuncția diastolică, ridicând problema unei forme de cardiomiopatie atrială. (34)

În acest studiu, am constatat că, deși pacienții cu diabet zaharat tip 1 au prezentat disfuncție diastolică cu presiuni de umplere crescute, volumul AS și rezervorul AS nu au prezentat diferențe statistic semnificative. O explicație ar putea fi vârsta relativ tânără a pacienților și afectarea diastolică ușoară observată în lotul DZ1 vs control. De asemenea, datorită geometriei complexe, neregulate a AS, care se mărește adesea asimetric rezultând o formă variabilă, parametrii ecocardiografici 2D prezintă foarte multe limite. Astfel, tehnici superioare precum ecocardiografia 2D speckle tracking sau chiar 3D speckle tracking este de luat în considerare în viitor, în vederea extinderii studiului actual, plecând de la rezultatele studiilor pe loturi mici existente în literatură care au evidențiat remodelare precoce a AS. (35)

Datele privind funcția sistolică VD în la pacienții cu DZ1 sunt rare. Prima cercetare privind funcția contractilă a VD la diabetici, publicată de Kosmala și colab. în 2004, nu au existat diferențe în viteza de scurtare longitudinală măsurată prin TDI la nivelul peretelui liber VD într-un grup neuniform de pacienți diabetici (incluzând atât pacienții DZ tip 1 cât și cei cu DZ tip 2 comparativ cu controalele sănătoase. (36) În mod similar, Karamitsos și colab. a descoperit că S' evaluat prin TDI a fost normal la pacienții cu DZ tip 1. (36)

În lucrarea actuală nu am putut demonstra disfuncția sistolică VD nici prin măsurarea TAPSE, nici de S' TDI VD. Acest lucru se poate datora aranjamentului diferit al fibrelor miocardice VD comparativ cu VS. Reducerea strain-ului longitudinal VD ar putea fi inițial conservată în DZ tip 1, în timp ce deplasarea VD radială nu a fost studiată încă.

În studiul nostru, am demonstrat că tipul 1 de DZ este asociat cu disfuncție sistolică subclinică de VS, care poate fi identificată ca o reducere a strainului longitudinal, cu conservarea strain-ului circumferențial. Astfel am analizat parametrii de strain longitudinal VS de la nivelul fiecărui strat miocardic în parte (GLS endo, GLS mio și GLSepi) și parametrii de strain circumferențial global, bazal, mediu și apical prin metoda speckle tracking.

Așa cum era de așteptat, toți subiecții au prezentat un gradient endocardic-epicardic, cele mai mari valori de deformare miocardică longitudinală găsindu-se la nivelul endocardului, iar cele mai mici la nivelul stratului epicardic. Aceste date sunt concordante cu cele din literatură (13,21). Fibrele subendocardice sunt orientate longitudinal fiind cele mai vulnerabile la factorii patologici și primele afectate în cazul unor patologii cardiace. De asemenea, s-a observat că odată cu progresia bolii sunt afectate fibrele medii miocardice și respectiv subepicardice care determină disfuncție circumferențială și radială, ducând la reducerea FE a VS.

În studiul actual am evaluat strain-ul longitudinal și circumferențial, nu și cel radial. Am ales să nu analizăm strain-ul radial deoarece are limitări metodologice și s-a dovedit a fi o metodă inferioară strain-ului longitudinal și circumferențial în identificarea anumitor boli. În plus, deformarea longitudinală și circumferențială au fost validate în raport cu fracția de ejeție (FE) în studiile precedente (39).

Evaluarea torsiunii ventriculului stâng la pacienții cu diabet zaharat tip 1 vs control, în acest studiu, nu a demonstrat rezultate statistice semnificative, acest aspect contrastând cu puținele rezultate din literatură. Tadic și colaboratorii au arătat că torsiunea VS a fost ușor crescută la subiecții DZ, dar cu semnificație statistică la limită. Torsiunea ventriculară stângă, care contribuie semnificativ la ejeția eficientă din punct de vedere energetic în timpul sistolei și este crescută la subiecții asimptomatici cu diabet zaharat de tip 1 după cum demonstrează Milan K. și colaboratorii. (22) Niciunul din aceste două studii nu a inclus subiecți cu DZ cu vârste și caarakteristici clinice similare lotului nostru de studiu.

Dispersia mecanică VS măsurată prin ecocardiografia speckle tracking s-a dovedit că se asociază cu aritmii ventriculare în mai multe cardiomiopatii. (5) Aceasta este o observație importantă deoarece avem nevoie de markeri de risc superiori fracției de ejeție pentru a identifica pacienții cu risc de dezvoltare a aritmii cardiace amenințătoare de viață.

Evaluarea acestui parametru în studiul actual a adus rezultate statistice semnificative noi în rândul subiecților cu diabet zaharat tip 1. Pacienții cu diabet zaharat au prezentat o dispersie

mecanică semnificativ mai mare comparativ cu grupul martor 33.6 ± 11.5 vs 28.6 ± 6.6 . Această constatare poate indica faptul că persoanele care intră în aceste categorii sunt mai predispuse la evenimente aritmice ventriculare. Datele obținute de noi nu le-am putut compara cu date din literatură, întrucât nu am găsit studii care să evalueze dispersia mecanică la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și vârstă tânără.

Ecocardiografia speckle tracking a demonstrat că aduce informații valoroase pentru evaluarea funcției ventriculului drept, adiționale ecocardiografiei convenționale. Totuși, această metodă a fost validată doar pentru analiza deformării VS, existând puține date privind fiabilitatea clinică a evaluării deformării longitudinale a VD. De asemenea, până la prezentul studiu, nu au existat dovezi privind superioritatea reproductibilității metodei de măsurare a strain-ului longitudinal folosind un model de 6 segmente, cu includerea septului interventricular față de metoda de trasare doar a peretelui liber (model 3 segmente).

În acest studiu am demonstrat că metoda de evaluare a SL de VD prin includerea în analiză a celor 6 segmente este cea mai reproductibilă, arătând cea mai mică variabilitate intra, interobservator și test retest. Metoda de trasare unică a peretelui liber a VD, utilizată în o serie de studii în literatură, a demonstrat a fi mai puțin fezabilă, măsurarea fiind posibilă la aproximativ 80% din subiecți. Un aspect ce merită menționat este acela că variabilitatea măsurătorilor SL de VD a fost similară cu cea raportată în literatură pentru SL de VS.

Astfel, evaluarea strain-ului VD și a strain-ului peretelui liber VD nu a arătat diferențe statistice semnificative în lotul DZ1 vs control. Nu s-a evidențiat disfuncție miocardică subclinică, nici globală și nici la nivelul peretelui liber VD la evaluarea prin speckle tracking 2D. În plus, analiza segmentară detaliată VD, în studiul actual, nu a evidențiat diferențe între grupuri.

Dispersia mecanică la nivelul VD nu a demonstrat rezultate statistice semnificative în lotul diabet zaharat vs control.

10. CONCLUZII:

Studiul prezent, a oferit perspective noi în evaluarea cardiovasculară a pacienților tineri cu DZ1, permițând desprinderea următoarelor concluzii:

- Măsurătorile liniare ale septului interventricular și ale peretelui posterior ale ventriculului stâng, în diastolă, cât și ale masei VS au prezentat valori mai mari a la tinerii cu DZ1 prezentând astfel un grad mai mare de hipertrofie vs lot control
- Acest studiu arată o performanță relativ scăzută a VS la pacienții cu DZ tip 1 tradusă printr-o reducere a volumului bătaie și a volumelor telediastolice și telesistolice VS.
- Scăderea proprietăților de relaxare ale miocardului VS pot fi detectate prin parametrii ecocardiografici convenționali, TDI și metoda speckle tracking, fiecare având sensibilitate și specificitate diferită.
- Metoda Tissue Doppler la nivelul ventriculului stâng a fost superioară fracției de ejeție depistării disfuncției sistolice de VS.
- Prezentul studiu a arătat ca metoda speckle tracking devine un instrument important și sensibil pentru detectarea precoce a disfuncțiilor subclinice de VS, găsiindu-și aplicabilitatea și la pacienții tineri cu DZ tip1.
- Disfuncția miocardică VS evaluată prin metoda speckle tracking începe de la nivelul stratului subendocardic și miocardic, cu conservarea stratului epicardic în stadiile incipiente.
- Disfuncția sistolică VS subclinică cu FE normală are loc în direcția axei longitudinale
- Pacienții tineri diabetici sunt la risc pentru aritmii cardiace amenințătoare de viață susținând ipotezele din literatură că dispersia mecanică este un factor de prognostic mai bun decât fracția de ejeție pentru identificarea pacienților la risc.
- Evaluarea strain-ului VD și a strain-ului peretelui liber VD nu a arătat diferențe statistice semnificative în lotul DZ1 vs control.
- Metoda de evaluare a strainului longitudinal de VD prin includerea în analiză a celor 6 segmente VD (3 segmente perete liber VD) este cea mai reproductibilă, arătând cea mai mică variabilitate intra, interobservator și test retest comparativ cu metoda de includere a 3 segmente.

11. BIBLIOGRAFIE:

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;138:271–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
2. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;103(2):206–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.007>
3. da Rocha Fernandes JD, Cho NH, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Shaw JE, Guariguata L, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017;128:40–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
4. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1977;60(4):885–99.
5. David L. Cardiomiopatia diabetică. 2012;12(4).
6. Fein FS. Clinical Manifestations of Diabetic Cardiomyopathy. 2011;1–22.
7. Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almorós A, Kristensen SL, Sattar N, Jhund PS, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart*. 2019;105(4):337–45.
8. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, WHO. 2006.
9. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: The search for a unifying hypothesis. *Circ Res*. 2006;98(5):596–605.
10. Leon BM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246.
11. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–88.
12. Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, Rotella CM, Gensini GF. The diabetic cardiomyopathy. *Acta Diabetol*. 2011;48(3):173–81.
13. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of

- cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167–205.
14. Scheffer MG, van Dessel PFHM, van Gelder BM, Sutherland GR, van Hemel NM. Peak longitudinal strain delay is superior to TDI in the selection of patients for resynchronisation therapy. *Netherlands Hear J.* 2010;18(12):574–82.
 15. Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(8):3–7.
 16. Lozanov B. Diabetic cardiomyopathy - Pathophysiology and clinical implications. Vol. 17, *Endokrinologia.* 2012. p. 167–73.
 17. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):1–14.
 18. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep.* 2017;17(10).
 19. Mirea O, Corîci OM, Berceanu M, Donoiu I, Militaru C, Istratoaie O. Variability of longitudinal strain measurements: levelling the playing field*. *Acta Cardiol [Internet].* 2018;0(0):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1480469>
 20. Bochenek T, Wita K, Tabor Z, Grabka M, Krzych Ł, Wróbel W, et al. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(12):1342–8.
 21. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr [Internet].* 2010;23(4):351–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2010.02.015>
 22. Tadic M, Ilic S, Cuspidi C, Stojcevski B, Ivanovic B, Bukarica L, et al. Left ventricular mechanics in untreated normotensive patients with type 2 diabetes mellitus: A two- and three-dimensional speckle tracking study. *Echocardiography.* 2015;32(6):947–55.
 23. Mirea O, Istratoaie O, Schnell F, Duchenne J, Militaru C, Militaru C. Multidirectional left ventricle and longitudinal right ventricle deformation analysis by two-dimensional speckle tracking echocardiography in young elite athletes. *Acta Cardiol.* 2016;71(4):395–402.

24. Rönnback M, Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Reunanen A, Groop PH. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;110(9):1076–82.
25. Sato A, Tarnow L, Parving HH. Prevalence of left ventricular hypertrophy in Type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1999;42(1):76–80.
26. Sampson MJ, Chambers J, Springs D, Druryd PL. m I n t r a v e n t r i c u l a r Septal Hypertrophy in. 1990;(October 1989):126–31.
27. Felício JS, Koury CC, Carvalho CT, Abrahão Neto JF, Miléo KB, Arbage TP, et al. Present Insights on Cardiomyopathy in Diabetic Patients. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2016;12(4):384–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364799><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5101638>
28. Hodzic A, Ribault V, Maragnes P, Milliez P, Saloux E, Labombarda F. Decreased regional left ventricular myocardial strain in type 1 diabetic children: a first sign of diabetic cardiomyopathy? *J Transl Intern Med*. 2016;4(2):81–7.
29. Shah AM, Solomon SD. Myocardial deformation imaging: Current status and future directions. *Circulation*. 2012;125(2):244–8.
30. Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, Galicka-Latala D, Frasik W, Piwowarska W. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: No evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2465–71.
31. Yazici D, Yavuz DG, Toprak A, Deyneli O, Akalin S. Impaired diastolic function and elevated Nt-proBNP levels in type 1 diabetic patients without overt cardiovascular disease. *Acta Diabetol*. 2013;50(2):155–61.
32. Gul K, Celebi AS, Kacmaz F, Ozcan OC, Ustun I, Berker D, et al. Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(7):841–6.
33. Fagan A, Asghar O, Pearce K, Stout M, Ray SG, Schmitt M, et al. Medalists with extreme duration of type 1 diabetes exhibit only mild diastolic dysfunction and myocardial fibrosis. *Diabetes Care*. 2015;38(1):e5–6.
34. Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S, Haluska B, Yeo AET, Marwick TH, et al. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: More than diastolic dysfunction? *Eur Heart J Cardiovasc*

- Imaging. 2012;13(12):1016–23.
35. Suran D, Sinkovic A, Naji F. Tissue Doppler imaging is a sensitive echocardiographic technique to detect subclinical systolic and diastolic dysfunction of both ventricles in type 1 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016;16(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0242-2>
 36. Kosmala W, Colonna P, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Right ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2736–8.
 37. Grenne B, Eek C, Sjøli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: Outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010;96(19):1550–6.
 38. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: Comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356–64.
 39. Haugaa KH, Amlie JP, Berge KE, Leren TP, Smiseth OA, Edvardsen T. Transmural differences in myocardial contraction in long-QT syndrome: Mechanical consequences of ion channel dysfunction. *Circulation*. 2010;122(14):1355–63.
 40. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(6):667–73.