

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

GUSTAVO ANDRÉ BOEING BOROS

**Avaliação do mapa T1 por ressonância magnética cardíaca em
pacientes com e sem diabetes mellitus portadores de
doença arterial coronariana**

São Paulo

2024

GUSTAVO ANDRÉ BOEING BOROS

Avaliação do mapa T1 por ressonância magnética cardíaca em
pacientes com e sem diabetes mellitus portadores de
doença arterial coronariana

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armino Hueb

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Boros, Gustavo Andre Boeing

Avaliação do mapa T1 por ressonância magnética cardíaca em pacientes com e sem diabetes mellitus portadores de doença arterial coronariana / Gustavo Andre Boeing Boros; Whady Armindo Hueb, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Diabetes mellitus 2. Doença das coronárias 3. Miocárdio 4. Insuficiência cardíaca 5. Imageamento por ressonância magnética 6. Matriz extracelular 7. Deformação longitudinal global II. Hueb, Whady Armindo, orient. II. Título.

USP/FM/DBD-183/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: Boros, Gustavo André Boeing

Título: Avaliação do mapa T1 por ressonância magnética cardíaca em pacientes com e sem diabetes mellitus portadores de doença arterial coronariana

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Funaro, Vânia Martins Bueno de Oliveira et al. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) 3.ed. Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas, c2016. DOI: <https://doi.org/10.11606/9788573140569>

Abreviaturas e títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Laís, por ser a companheira perfeita nessa caminhada entre picos e vales. Seu amor e dedicação únicos são exemplos para eu me tornar uma pessoa melhor.

Às minhas companheiras de 4 patas, Bisteka e Cacau, pelas noites e dias sem sair do lado durante a construção desse trabalho. A pura alegria de vocês é incomparável.

À minha família pela base e princípios fundados durante a vida, além de ter me proporcionado todos os meios para chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Whady A. Hueb, por ser o guia durante toda essa trajetória. Desde o primeiro contato mostrou-se disponível e direto, aberto a opiniões e discussões mesmo que, num primeiro momento, parecessem infrutíferas. Na verdade, tudo fazia parte da construção de uma maneira de pensar, um rigor metodológico que admitia dúvidas e questionamentos, mas concluía baseado em resultados e fatos. Sempre fez perguntas, desafios e provocações com o intuito do crescimento de seus alunos. E quando mais precisei, posso garantir que o tive em situações difíceis como um pai, podendo receber conselhos e correções. Não poderia ter tido melhor exemplo de pessoa, médico, pesquisador e mestre.

Ao Dr. Paulo Cury Rezende, considerado por mim como co-orientador por sua extensa contribuição nesses anos, além de um grande amigo. Sua dedicação diária a todos os pós-graduandos é ímpar, sempre em busca do crescimento e colaboração.

À equipe MASS que transformou o ambiente de trabalho em uma verdadeira família. Myrthes Emy Takiuti era a avó, obviamente não pela idade, mas sim pelo carinho com que tratou todos os alunos, cuidando do nosso bem-estar. Eliana Olimpio Lima era a mãe, sempre disponível para ouvir e dar conselhos, mas chamando atenção dos prazos e tarefas. Laura Caringe era a tia, carinhosa e ajudando em tudo, desde problemas pessoais a dúvidas de currículo. E Marcela Francisca da Silva era a irmã mais velha, sempre fazendo o trabalho mais rápido e melhor que qualquer um de nós, mas sem nunca esquecer de sentar-se para conversar e aconselhar. Sem vocês nada disso seria possível.

Aos meus colegas contemporâneos de pós-graduação, meu muito obrigado por dividir pacientes, dúvidas, dificuldades e conquistas. Poder trabalhar diretamente com médicos brilhantes em um estágio próximo de formação foi o que me motivou a buscar e crescer em paralelo. Em especial aos meus amigos Fernando Faglioni Ribas, Anderson Roberto Dallazen e Matheus de Oliveira Laterza Ribeiro por dividirem comigo o tema de ressonância magnética cardíaca e contribuírem de forma direta com esse trabalho.

EPÍGRAFE

“... e conhecereis a verdade,
e a verdade vos libertará.”

João 8:28-32

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
ABSTRACT.....	iii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	19
1.2 Ressonância magnética cardíaca e mapa T1.....	20
1.2 Mapa T1, diabetes mellitus e doença arterial coronariana.....	21
2. OBJETIVO.....	25
3. MÉTODOS.....	27
3.1 Seleção dos pacientes e considerações éticas.....	27
3.2 Diabetes mellitus tipo 2.....	28
3.3 Ressonância magnética cardíaca e aquisição do mapa T1.....	28
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
5. RESULTADOS.....	33
5.1 Resultados Adicionais.....	38
6. DISCUSSÃO.....	42
7. CONCLUSÃO.....	45
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

RESUMO

Boros GAB. Avaliação do mapa T1 por ressonância magnética cardíaca em pacientes com e sem diabetes mellitus portadores de doença arterial coronariana [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pode levar a alterações estruturais no miocárdio independentemente da doença arterial coronariana (DAC). A fisiopatologia da miocardiopatia diabética é multifatorial, bem como é complexa a identificação de estágios iniciais com alterações no interstício e na contratilidade miocárdica. **Métodos:** Pacientes com DAC crônica foram submetidos a ressonância magnética cardíaca (RMC) com avaliação da morfologia e função do ventrículo esquerdo (VE), realce tardio, e aquisição de sequências específicas para o mapeamento T1 com avaliação do T1 nativo, T1 pós-contraste e volume extracelular (ECV). **Resultados:** Foram incluídos 155 pacientes (106 homens, idade 62 ± 10 anos), sendo 67 com diagnóstico de DM2. Não houve diferença nos parâmetros volumétricos, na fração de ejeção do VE (FEVE), ou na massa do VE indexada. O T1 nativo e o T1 pós-contraste foram semelhantes entre os grupos, no entanto o ECV foi maior nos pacientes diabéticos ($25,7\% \pm 2,6\%$ vs $23,5\% \pm 2,3\%$; $P < 0,01$). Na análise multivariada, o DM2 se manteve como um preditor forte e independente para o aumento do ECV ($\beta = 2,24$; $P < 0,01$). Como resultado adicional, foi realizada a análise pós processamento do strain global do ventrículo esquerdo no eixo longitudinal (SLGVE), circunferencial (SCGVE) e radial (SRGVE) utilizando-se a técnica de *feature tracking* com imagens de cine-ressonância do eixo curto e de 4- e 2-câmaras do eixo longo do VE. Todos os valores de strain estavam alterados nos pacientes com DM2 em comparação com os controles (SLGVE: $16,5\% \pm 2,3\%$ vs $-17,5\% \pm 2,7\%$; $P = 0,03$. SCGVE: $-16,4\% \pm 2,6\%$ vs $-17,4\% \pm 3,0\%$; $P = 0,04$. SRGVE: $26,9\% \pm 5,9\%$ vs $29,5\% \pm 7,2\%$; $P = 0,02$). Na análise multivariada, o DM2 e a FEVE foram preditores independentes para a diferença do strain. **Conclusão:** Pacientes diabéticos com DAC crônica apresentam aumento do volume extracelular e alteração no strain do VE, sugerindo disfunções no tecido e na contratilidade do miocárdio de pacientes com DM2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Doença das coronárias. Miocárdio. Insuficiência cardíaca. Imageamento por ressonância magnética. Matriz extracelular. Deformação longitudinal global.

ABSTRACT

Boros GAB. Cardiac magnetic resonance T1 mapping evaluation in stable coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) can lead to myocardial structural derangement independently of coronary artery disease (CAD). The final pathway to diabetic cardiomyopathy is multifactorial, and early changes in the myocardial interstitial matrix and contractility are complex to identify. **Methods:** Patients with stable CAD underwent cardiac magnetic resonance (CMR) to evaluate left ventricular (LV) morphology and function, late gadolinium enhancement, and specific sequences for T1 mapping to evaluate the native T1, post-contrast T1 and extracellular volume (ECV). **Results:** 155 patients were included (106 males, 62 ± 10 years), 67 classified with T2DM. There was no difference in the LV volumes, ejection fraction (LVEF) or indexed mass. Native T1 and post-contrast T1 were not statistically different between groups, however ECV was higher in diabetic patients ($25.7\% \pm 2.6\%$ vs $23.5\% \pm 2.3\%$, $P < 0.01$). In multivariate linear regression analysis, the presence of T2DM was an independent and strong predictor for increased ECV ($\beta = 2.24$, $P < 0.01$). As additional results, post-processing feature tracking analysis of left ventricular global longitudinal (LVGLS), circumferential (LVGCS) and radial (LVGRS) strain were performed using LV short-axis and 2- and 4-chamber long-axis cine images. All strain values were impaired in T2DM patients compared to controls (LVGLS: $-16.5\% \pm 2.3\%$ vs $-17.5\% \pm 2.7\%$, $P = 0.03$; LVGCS: $-16.4\% \pm 2.6\%$ vs $-17.4\% \pm 3.0\%$, $P = 0.04$; LVGRS: $26.9\% \pm 5.9\%$ vs $29.5\% \pm 7.2\%$, $P = 0.02$). In multivariate linear regression analysis, the presence of T2DM and the LVEF were independent predictors for reduced strain. **Conclusion:** Diabetic patients with stable CAD presented higher ECV and impaired LV strain, suggesting shifts in myocardial tissue and contractility in patients with T2DM.

Keywords: Diabetes mellitus. Coronary heart disease. Myocardium. Heart failure. Magnetic resonance imaging. Extracellular matrix. Global longitudinal strain.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
Bpm	Batimentos por minuto
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
DAC	Doença arterial coronariana
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECV	<i>Extracellular volume</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FEVD	Fração de ejeção do ventrículo direito
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
Ht	Hematócrito
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MASS	<i>Medicine, Angioplasty, and Surgery Study</i>
MASS-V	<i>Accuracy of Myocardial Biomarkers in the Diagnosis of Myocardial Infarction After Revascularization as Assessed by Cardiac Resonance: The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial</i>

RMC	Ressonância magnética cardíaca
shMOOLI	<i>Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery</i>
SSFP	<i>Steady state free precession</i>
SCGVE	Strain circunferencial global do ventrículo esquerdo
SLGVE	Strain longitudinal global do ventrículo esquerdo
SRGVE	Strain radial global do ventrículo esquerdo
VDFiVE	Volume diastólico final indexado do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VSFiVE	Volume sistólico final indexado do ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Mapas de cores do T1 nativo (A) e do ECV (B) no eixo curto médio do ventrículo esquerdo de um paciente não diabético 36
- Figura 2** – *Box plot* dos valores do T1 nativo, T1 pós-contraste e ECV entre os grupos diabéticos e controles 36
- Figura 3** – Imagens e curvas representativas do strain do ventrículo esquerdo em um paciente diabético 38
- Figura 4** – *Box plot* dos valores do strain longitudinal, circunferencial e radial global do ventrículo esquerdo 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais	33
Tabela 2 – Resultados da ressonância magnética cardíaca	35
Tabela 3 – Análise multivariada do mapa T1	37
Tabela 4 – Análise multivariada do strain	40

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aumenta em até quatro vezes o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM), a insuficiência cardíaca (IC) e o acidente vascular cerebral (AVC) responsáveis por mais da metade das mortes nesses pacientes. (1, 2). A primeira descrição de disfunção miocárdica associada ao diabetes foi em 1954 por Lundbaek. Em seguida, em 1972, Rubler caracterizou melhor essa disfunção, observando hipertrofia miocárdica, fibrose e alterações microvasculares *post-mortem* em quatro pacientes diabéticos com IC, sem coronariopatia aterosclerótica identificável. (3, 4).

Desde então, estudos experimentais e clínicos têm avaliado os mecanismos patológicos e fenotípicos associados à disfunção miocárdica relacionada ao diabetes. A fisiopatologia do dano tecidual cardíaco associado ao DM2 é complexa, envolvendo desarranjos metabólicos e da estrutura celular, alterações micro e macrovasculares, além de desregulação neuro-hormonal e autonômica (5, 6). A caracterização clínica da miocardiopatia diabética também carece de definição clara, com uma fase pré-clínica que pode evoluir para disfunção diastólica, com ou sem hipertrofia, e posteriormente para disfunção sistólica. (5, 7, 8).

Na crescente necessidade de caracterização e avaliação detalhada das miocardiopatias, incluindo no contexto do diabetes, o uso da ressonância magnética cardíaca (RMC) vem aumentando. Isso se deve ao fato de ser um método de diagnóstico por imagem que possibilita, com boa precisão, a identificação morfológica de estruturas cardíacas e suas possíveis alterações teciduais. Com o avanço tecnológico, novos recursos analíticos, incluindo o mapa T1, têm possibilitado um refinamento diagnóstico bastante útil na pesquisa clínica (9, 10).

1.2 Ressonância magnética cardíaca e mapa T1

O princípio da RMC baseia-se no sinal emitido pela movimentação dos prótons de hidrogênio, presentes principalmente nas moléculas de água. A caracterização da imagem é obtida pelas várias propriedades magnéticas dos tecidos, com diferentes composições e microambientes, gerando tempos de relaxamento e respostas distintas a pulsos de radiofrequência aplicados de acordo com a sequência desejada. A leitura realizada nos eixos longitudinal e transversal do plano criado pelo campo magnético determina as sequências T1 e T2, respectivamente (11).

O uso de contraste é necessário para análises específicas do tecido miocárdico (12, 13). As substâncias mais utilizadas são compostas que contêm o elemento gadolínio, capazes de influenciar as propriedades magnéticas das moléculas de água. No entanto, o gadolínio não tem a capacidade de penetrar nas células integras, ficando concentrado no meio extracelular (9, 11).

As imagens obtidas nas sequências T1 e T2 têm uma codificação de escala arbitrária da intensidade de cada pixel da imagem construída. O valor admitido como alterado é comparado com o valor do miocárdio considerado normal. Isso expõe uma possível limitação do método, detectando apenas áreas "focais" e visualmente acessíveis nessa aquisição (14). Dessa forma, para a avaliação de doenças difusas do miocárdio, sem comprometimento focal aparente, a imagem em T1 pode ser interpretada como normal mesmo na presença de alterações estruturais (15).

Avanços recentes na técnica da ressonância magnética permitiram a quantificação numérica do T1 em cada voxel, possibilitando a criação de mapas baseados nessa escala direta (14, 15). Levando em consideração esses valores, e admitindo-se que a RMC com auxílio do gadolínio tem a propriedade de caracterizar os diferentes componentes do tecido do miocárdio, três compartimentos podem ser identificados: 1) intracelular, composto principalmente por miócitos, fibroblastos e células endoteliais; 2) intravascular (sangue); e 3) espaço intersticial, correspondente à matriz restante quando subtraídos os outros dois compartimentos (14).

Neste contexto, a obtenção dos dados do T1 previamente à administração de contraste é denominada como T1 nativo, que representa a composição dos sinais dos compartimentos celular e intersticial do miocárdio (16). Assim, os determinantes mais importantes para o aumento do T1 nativo são o edema tecidual, causado por necrose ou inflamação, e o aumento do espaço intersticial por fibrose ou depósitos (17).

Com a administração do composto a base de gadolínio é possível identificar o espaço extracelular. Dessa maneira, utilizando os valores do T1 nativo e T1 pós-contraste do tecido miocárdio e do sangue, pode-se calcular a fração do volume extracelular (*extracelular volume* – ECV), obtida com a seguinte fórmula (14, 15):

$$ECV = (1 - Ht) \times \frac{\frac{1}{T1 \text{ mioc pós contraste}} - \frac{1}{T1 \text{ mioc nativo}}}{\frac{1}{T1 \text{ sangue pós contraste}} - \frac{1}{T1 \text{ sangue nativo}}}$$

Nessa fórmula, o hematócrito (Ht) é utilizado como fator de correção para obtenção dos valores do mapa T1 do tecido miocárdico. Os demais valores são adquiridos pelos tempos de relaxamento T1 antes e depois do contraste. Considerando que o ECV é obtido pela razão dos valores representados nessa equação, sua reprodutibilidade pode ser comparável em diferentes técnicas de aquisição (18). Assim, valores aumentados do ECV são encontrados em deposições proteicas, como amiloide, e com o aumento da deposição de colágeno, refletindo a fibrose intersticial. Baixos valores podem ser encontrados principalmente em metaplasias gordurosas ou lipomatosas (17, 19, 20).

1.2 Mapa T1, diabetes mellitus e doença arterial coronariana

A capacidade do T1 nativo e do ECV na avaliação das alterações celulares e intersticiais do tecido miocárdico conferiu ao mapeamento T1 grande interesse para pesquisa e potencial uso clínico em diversas doenças cardíacas (18). A

comparação desse método com dados histológicos foi obtida em estudos de miocardiopatias, principalmente não-isquêmicas, demonstrando uma consistente correlação dos valores de ECV e a extensão da fibrose intersticial miocárdica (21-25).

No contexto da avaliação da miocardiopatia diabética, um estudo experimental com modelos animais diabéticos induzidos e controles encontrou forte correlação entre os valores de ECV e a fibrose intersticial difusa avaliada pela fração do volume de colágeno na histologia (26). Em estudo em humanos, observou-se associação independente do diabetes com valores crescentes do T1 nativo e do ECV (27, 28). Por outro lado, outro estudo em pacientes diabéticos, pré-diabéticos e controles, sem cardiopatia identificada, não encontrou alterações do T1 nativo, além de sugerir relação inversa entre o ECV e o diabetes (29).

A disfunção diastólica, relacionada à miocardiopatia diabética, também mostrou associação com valores do T1 nativo (29, 30). Além disso, valores crescentes de ECV em pacientes diabéticos corresponderam a maior risco de morte ou hospitalização precoce por insuficiência cardíaca (31).

Já no contexto de doença arterial coronariana (DAC), estudos direcionados com alterações do mapa T1 são raros. No cenário da doença coronariana aguda, a análise do T1 nativo mostrou acurácia superior para detecção da área de injúria quando comparado às imagens ponderadas em T2 (32, 33). Além disso, na DAC crônica, tanto o T1 nativo quanto o ECV mostraram correlação com a área de infarto do miocárdio (34, 35).

No entanto, há poucos estudos avaliando o miocárdio não infartado e potenciais alterações pela isquemia crônica. Nesse cenário, observou-se que o aumento do ECV nas áreas não infartadas estava relacionado ao remodelamento cardíaco avaliado pela fração de ejeção (35). Adicionalmente, estudo observacional demonstrou associação entre mortalidade e alterações do T1 nativo, assim como maior ocorrência de eventos cardiovasculares e valores aumentados de ECV e T1 nativo (36).

Dessa maneira, a demonstração e o entendimento do acometimento miocárdico pelo DM2 são de grande relevância. Admitindo-se que o DM2 possa causar alterações celulares e intersticiais no miocárdio independentemente da DAC crônica, e que o mapa T1 seja capaz de identificar os estágios iniciais dessas alterações, a relevância desse entendimento justifica a aplicação desse método.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

Avaliar pelo meio do mapeamento T1 o volume extracelular e as características do tecido miocárdico não infartado em pacientes com e sem diabetes mellitus tipo 2 portadores de doença arterial coronariana crônica.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Seleção dos pacientes e considerações éticas

Trata-se de uma análise transversal de pacientes portadores de DAC crônica submetidos à revascularização miocárdica. Os pacientes incluídos no estudo foram selecionados do ambulatório do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todos os pacientes apresentavam-se clinicamente estáveis e tinham indicação formal de revascularização miocárdica - percutânea ou cirúrgica. Além do diagnóstico anatômico de DAC, os pacientes tinham diagnóstico de isquemia miocárdica documentada por métodos não invasivos ou por diagnóstico clínico de angina estável classe II ou III segundo a *Canadian Cardiovascular Society* (CCS). Para inclusão foram considerados os pacientes portadores de doença arterial coronariana com estenoses proximais de vasos epicárdicos superiores a 70% e função ventricular preservada.

Não foram incluídos nessa amostra pacientes com necessidade de revascularização de urgência, infarto agudo do miocárdio nos últimos seis meses, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea prévia, lesão valvar moderada ou grave, doença renal crônica (creatinina igual ou superior a 2,0 mg/dL), doença reumatológica em atividade, sepse suspeita ou manifesta, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda nos últimos seis meses, ou expectativa de vida limitada. Além disso, pacientes que apresentavam contraindicações para a realização da RMC devido à claustrofobia ou presença de qualquer componente metálico que impedisse a realização do exame, assim como os que se recusaram à realização do procedimento de intervenção, também não foram incluídos no estudo.

Todos os pacientes, que foram considerados apropriados para o estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado pela Unidade de Pesquisa Clínica MASS.

Este trabalho é uma subanálise do estudo “Elevação dos Marcadores de Necrose Miocárdica Após Revascularização Cirúrgica e Percutânea em Ausência de Infarto do Miocárdio Manifesto” (37), aprovado pela Comissão Científica do

Instituto do Coração sob o nº 3736/11/154 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob o nº 8595/2012, e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o nº 2011/20876-2. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a declaração de Helsinque.

3.2 Diabetes mellitus tipo 2

Os pacientes incluídos no estudo original foram estratificados pela presença de DM2. Para o diagnóstico foram utilizados: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ em duas ocasiões, uso de antidiabéticos orais e/ou insulina (38).

3.3 Ressonância magnética cardíaca e aquisição do mapa T1

Todos os pacientes foram submetidos à RMC antes do procedimento de revascularização miocárdica. Foi utilizado um scanner de 1,5 Tesla (Philips Achieva[®]) com uma bobina de superfície do tipo *phased-array* de cinco elementos, além de sincronização cardíaca (eletrocardiograma) e respiratória. Foram adquiridas imagens por cine-ressonância com sequência de pulso precessão livre no estado estacionário (*steady state free precession - SSFP*) nos eixos curto e longo do ventrículo esquerdo (VE), com 30 ciclos cardíacos para obtenção de resolução temporal abaixo de 50 ms. Foram medidos e indexados pela superfície corpórea o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFiVE), volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFiVE), e massa do VE, além da obtenção da FEVE.

As imagens do mapa T1 foram adquiridas utilizando a técnica *Shortened Modified Look-Locker inversion-recovery* (shMOLLI) em imagens de 3 cortes do eixo curto do VE - basal, médio e apical. A aquisição do T1 nativo foi obtida antes da administração do contraste intravenoso. O T1 pós-contraste foi adquirido após

15 a 20 minutos da injeção do composto a base de gadolínio (Gadoterate meglumine Gd-DOTA[®], Guerbet SA[®], France), administrado por via intravenosa na dose de 0,1 mmol por kg de peso corporal. O cálculo do ECV foi realizado a partir da fórmula: $ECV = \lambda \times (1 - \text{hematócrito})$. O coeficiente de partição λ é obtido a partir do cálculo das diferenças do T1 miocárdico (pós-contraste e nativo) em relação às medidas de T1 do sangue. Os valores de Ht dos pacientes do presente estudo foram obtidos imediatamente antes da realização da RMC.

As trabéculas e os músculos papilares não foram incluídos na avaliação, e para análise do mapa T1 foram incluídos apenas segmentos miocárdicos sem a presença de realce tardio.

Todas as imagens da RMC foram analisadas *off-line* utilizando-se o software Cvi42 v5.13.5 (Circle Cardiovascular Imaging Inc. Calgary, AB, Canadá). O método de aquisição e análise do mapa T1 foi idêntico para todos os pacientes. As imagens foram analisadas por dois observadores experientes, com a adição de um terceiro quando o consenso não era obtido, todos sem o conhecimento de dados clínicos, demográficos e bioquímicos.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas são apresentadas como médias e desvios padrões ou medianas e intervalos interquartis. As variáveis qualitativas são apresentadas como frequências absolutas e relativas.

As variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto a normalidade de sua distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. Aquelas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste T de Student e aquelas com distribuição assimétrica pelo teste de Mann-Whitney.

As análises univariadas foram realizadas utilizando os testes de correlação de Pearson ou Spearman. A análise de regressão linear multivariada foi realizada para demonstração da relação entre o T1 nativo, T1 pós-contraste e ECV quanto a presença do DM2 em adição a outros fatores. Foram incluídas no modelo as variáveis de relevância clínica ou estatística ($P < 0,2$ na análise univariada).

Os cálculos foram realizados com o pacote estatístico R (versão 3.6.2, 12-12-2020; www.R-project.org) e os valores de probabilidade de significância menores que 5% (i.e., $P < 0,05$) foram considerados estatisticamente significantes.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

No estudo MASS-V, dos 202 pacientes avaliados, 155 foram incluídos nesta análise, sendo 67 diabéticos e 88 não diabéticos (controles). Foram excluídos 35 pacientes devido a RMC ter sido realizada sem a aquisição completa do protocolo shMOLLI, e outros 12 por apresentarem artefatos que impediram a adequada avaliação do mapa T1.

As características clínicas, angiográficas e laboratoriais dos pacientes no momento da inclusão estão resumidas na Tabela 1. Observa-se a semelhança entre os grupos na maioria das variáveis, com exceção da frequência cardíaca, tabagismo ativo ou prévio, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, e o uso de metformina. Destaca-se não haver diferença entre história de IAM, o padrão coronariano avaliado pelo número de artérias acometidas, e o *Syntax Score*.

Tabela 1 – Características basais

	Diabéticos (N = 67)	Controles (N = 88)	Valor de P
Idade (anos)	62 ± 9	62 ± 10	0,57
Sexo masculino – n (%)	48 (72)	58 (66)	0,45
IMC (kg/m ²)	28,8 (25,7 – 32,1)	27,4 (24,4 – 29,4)	0,05
Superfície corpórea (m ²)	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,2	0,57
Frequência cardíaca (bpm)	60 ± 8	57 ± 7	0,01
Tabagismo ativo ou prévio – n (%)	12 (20)	29 (33)	0,03
Hipertensão – n (%)	59 (88)	73 (83)	0,38
História de IAM prévio – n (%)	23 (34)	30 (34)	0,97
Acometimento triarterial – n (%)	48 (72)	55 (63)	0,23
<i>Syntax Score</i>	20 (15 – 25)	20 (14 – 24)	0,77

	Diabéticos (N = 67)	Controles (N = 88)	Valor de P
LABORATORIAIS			
Hematócrito (mg/dL)	42,8 ± 4,2	43,0 ± 4	0,80
Creatinina (mg/dL)	1,07 (0,9 – 1,2)	1,02 (0,8 – 1,2)	0,17
Colesterol total (mg/dL)	171 (134 – 197)	175 (142 – 197)	0,55
LDL (mg/dL)	99 (74 – 119)	105 (77 – 121)	0,42
HDL (mg/dL)	38 (31 – 43)	38 (29 – 44)	0,86
Triglicérides (mg/dL)	167 (90 – 197)	167 (101 – 215)	0,99
Glicemia de jejum (mg/dL)	151 (126 – 198)	100 (93 – 112)	<0,01
Hemoglobina glicada (%)	7,7 ± 2,2	5,3 ± 0,7	<0,01
MEDICAÇÕES			
Ácido acetilsalicílico – n (%)	67 (100)	88 (100)	1
Estatina – n (%)	66 (98)	84 (95)	0,77
Outros hipolipemiantes – n (%)	7 (10)	9 (10)	0,97
Beta bloqueadores – n (%)	60 (89)	80 (90)	0,86
Inibidores da ECA – n (%)	37 (55)	44 (50)	0,22
Bloqueadores do receptor da angiotensina – n (%)	23 (34)	28 (32)	0,42
Bloqueadores de canal de cálcio – n (%)	20 (30)	30 (34)	0,38
Metformina – n (%)	54 (81)	4 (4)	<0,01
Sulfonilureias – n (%)	29 (43)	-	
Insulinoterapia – n (%)	22 (33)	-	

Os valores são expressos como porcentagem (%), média ± desvio padrão, e mediana e intervalos interquartis.

IMC: Índice de massa corpórea. IAM: Infarto agudo do miocárdio. HDL: *High density lipoprotein*. LDL: *Low density lipoprotein*. ECA: enzima conversora da angiotensina.

Os resultados obtidos a partir da RMC encontram-se resumidos na Tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados nos parâmetros volumétricos, FEVE, massa do VE indexada, ou na fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD).

Tabela 2 – Resultados da ressonância magnética cardíaca

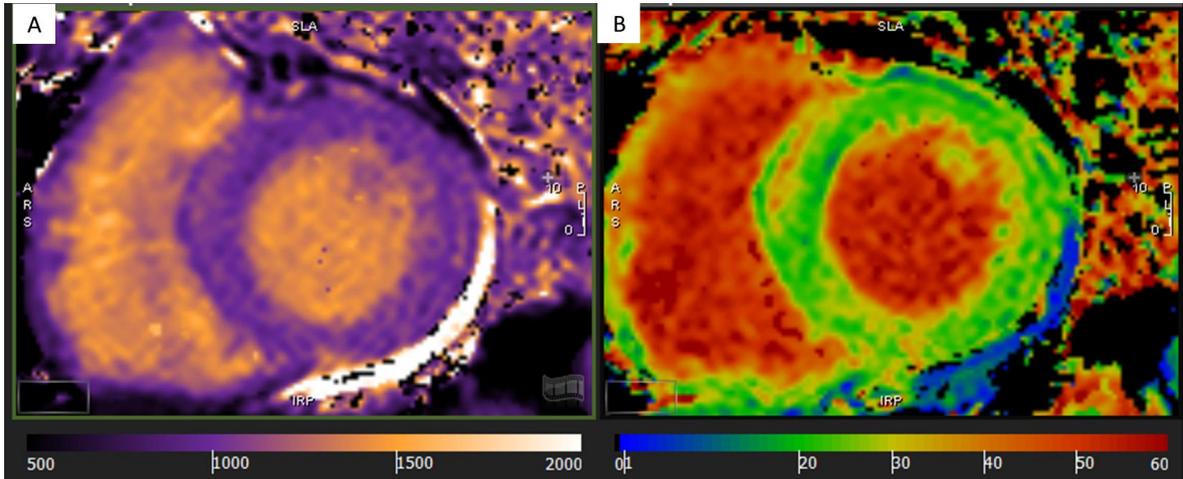
	Diabéticos (N = 67)	Controles (N = 88)	Valor de P
VDFiVE (mL/m ²)	74,3 (69 – 78)	73,0 (67 – 79)	0,45
VSFiVE (mL/m ²)	39,9 (34 – 45)	40,9 (35 – 45)	0,54
FEVE (%)	54,9 ± 9,6	56,2 ± 9,0	0,42
Massa VE indexada (g/m ²)	53,4 (47 – 63)	51,7 (45 – 61)	0,40
FEVD (%)	59,0 ± 7,1	57,0 ± 9,6	0,23
T1 nativo (ms)	1015,5 ± 46,0	1003,8 ± 42,8	0,10
T1 pós-contraste (ms)	507,3 ± 35,9	516,8 ± 44,6	0,15
ECV (%)	25,7 ± 2,6	23,5 ± 2,3	<0,01

Os valores são expressos como percentagem (%), média ± desvio padrão, e mediana e intervalos interquartis.

VDFiVE: Volume diastólico final indexado do ventrículo esquerdo. VSFiVE: Volume sistólico final indexado do ventrículo esquerdo. FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. VE: ventrículo esquerdo. FEVD: Fração de ejeção do ventrículo direito. ECV: *extracelular volume*.

O mapa T1 consistiu na codificação em cores do T1 nativo, T1 pós-contraste e ECV (Figura 1). Os valores do T1 nativo e do T1 pós-contraste foram semelhantes entre os dois grupos. No entanto, um maior valor de ECV foi encontrado no grupo de pacientes diabéticos quando comparado aos controles, com valores de 25,7% e 23,5%, respectivamente (Figura 2).

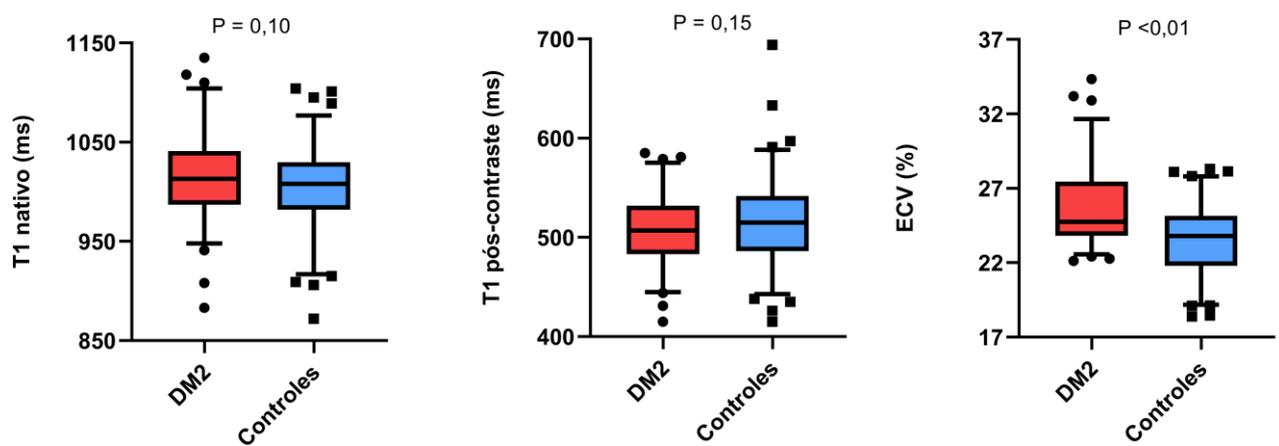
Figura 1 – Mapas de cores do T1 nativo (A) e do ECV (B) no eixo curto médio do ventrículo esquerdo de um paciente não diabético



A escala de cores é arbitrária e representa os valores de T1 nativo e ECV em cada voxel da imagem do miocárdio representado.

Fonte: Imagem do próprio autor.

Figura 2 – *Box plot* dos valores do T1 nativo, T1 pós-contraste e ECV entre os grupos diabéticos e controles



A análise multivariada foi realizada utilizando-se como variáveis de relevância clínica ou estatística: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), frequência cardíaca, tabagismo atual ou prévio, hipertensão, creatinina e FEVE (Tabela 3). A presença do DM2 se manteve como um preditor forte e independente para o aumento do ECV ($\beta=2,24$; $P<0,01$).

Tabela 3 – Análise multivariada do mapa T1

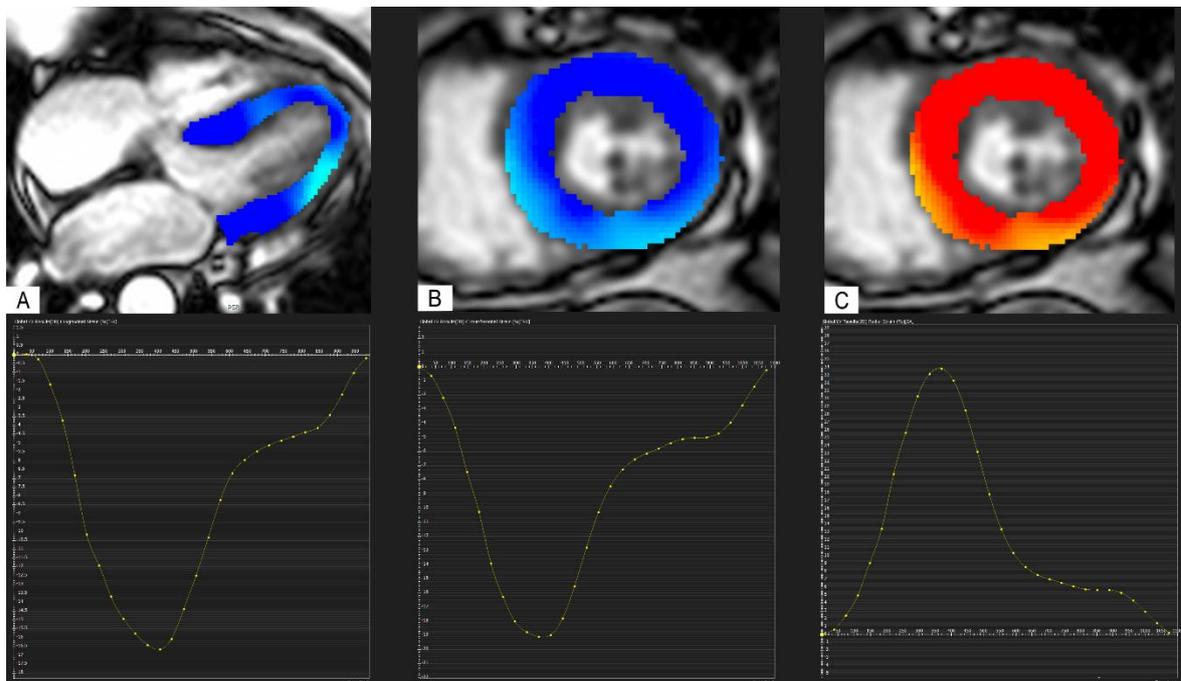
	T1 nativo		T1 pós-contraste		ECV	
	β	P	β	P	β	P
DM2	11,47	0,13	-11,57	0,09	2,24	<0,01
Idade	0,27	0,52	-0,03	0,94	0,02	0,36
Sexo	-8,59	0,33	20,52	<0,01	-1,17	0,02
IMC	-1,05	0,25	-2,06	0,01	-0,08	0,12
Frequência cardíaca	0,70	0,16	1,10	0,01	0,02	0,56
Tabagismo ativo ou prévio	4,46	0,60	0,22	0,98	0,07	0,88
Hipertensão	-5,24	0,62	1,68	0,86	0,34	0,57
Creatinina	12,95	0,44	-40,59	<0,01	0,31	0,74
FEVE	0,21	0,60	-0,37	0,31	-0,02	0,51

ECV: *extracelular volume*. DM2: diabetes mellitus tipo 2. IMC: Índice de massa corpórea. FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

5.1 Resultados Adicionais

Adicionalmente, foi realizada a avaliação do strain global do ventrículo esquerdo no eixo longitudinal (SLGVE), circunferencial (SCGVE) e radial (SRGVE). A avaliação foi possível devido à análise pós processamento utilizando a técnica *feature tracking* com imagens de cine-ressonância do eixo curto e de 4- e 2- câmaras do eixo longo do VE (Figura 3).

Figura 3 – Imagens e curvas representativas do strain do ventrículo esquerdo em um paciente diabético



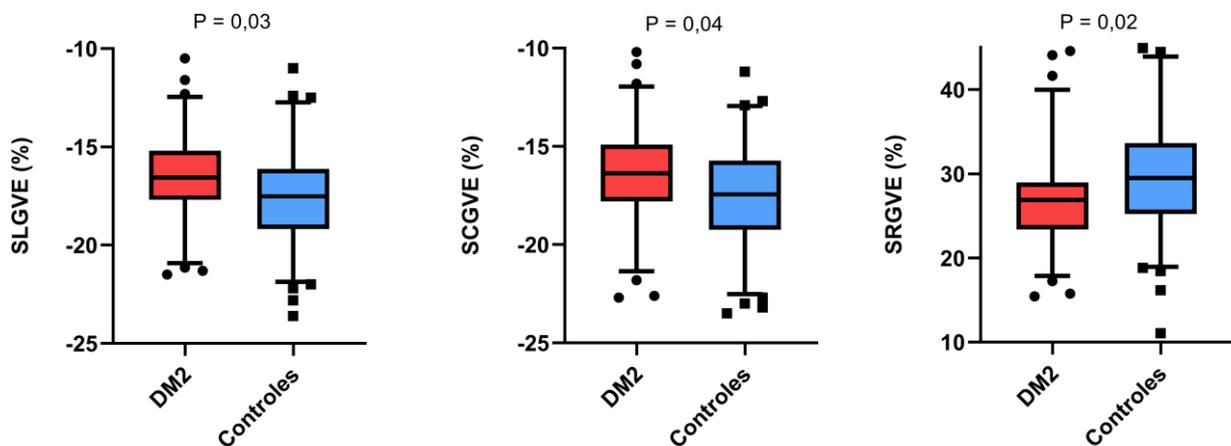
As imagens superiores demonstram uma escala arbitrária de cor representando o valor do strain, além do delineamento e o corte utilizado para análise do strain longitudinal global (A – 4-câmaras), strain circunferencial global (B – eixo curto) e strain radial global (C – eixo curto). As curvas inferiores são os valores em porcentagem da deformação do VE das imagens adquiridas em cada fase do ciclo cardíaco.

Fonte: Imagem do próprio autor.

Todos os valores de strain estavam alterados nos pacientes com DM2 em comparação com os controles (Figura 4):

- SLGVE: $-16,5\% \pm 2,3\%$ vs $-17,5\% \pm 2,7\%$; $P=0,03$;
- SCGVE: $-16,4\% \pm 2,6\%$ vs $-17,4\% \pm 3,0\%$; $P=0,04$;
- SRGVE: $26,9\% \pm 5,9\%$ vs $29,5\% \pm 7,2\%$; $P=0,02$.

Figura 4 – *Box plot* dos valores do strain longitudinal, circunferencial e radial global do ventrículo esquerdo



No entanto, não houve associação entre os valores de T1 nativo e o SLGVE ($R=-0,07$; $P=0,37$), o SCGVE ($R=0,01$; $P=0,95$), ou o SRGVE ($R=-0,03$; $P=0,71$). O ECV também não apresentou associação com o SLGVE ($R=0,06$; $P=0,45$), o SCGVE ($R=0,07$; $P=0,37$), ou o SRGVE ($R=-0,03$; $P=0,69$).

Seguindo a metodologia e as variáveis utilizadas para a análise multivariada do mapa T1, a presença do DM2 e a FEVE se mostraram preditores independentes para os valores de strain (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise multivariada do strain

	SLGVE		SCGVE		SRGVE	
	β	P	β	P	β	P
DM2	0,72	0,02	0,82	0,01	-2,22	<0,01
Idade	0,00	0,88	-0,01	0,39	0,07	0,13
Sexo	0,50	0,16	0,64	0,07	-1,68	0,06
IMC	0,07	0,06	-0,01	0,70	0,04	0,65
Frequência cardíaca	-0,04	0,06	0,00	0,83	0,01	0,81
Tabagismo ativo ou prévio	0,24	0,49	0,51	0,13	-1,25	0,15
Hipertensão	0,08	0,86	-0,28	0,51	1,13	0,29
Creatinina	0,46	0,50	-0,04	0,95	-0,48	0,78
FEVE	-0,19	<0,01	-0,23	<0,01	0,52	<0,01

SLGVE: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo. SCGVE: strain circunferencial global do ventrículo esquerdo. SRGVE strain radial global do ventrículo esquerdo. DM2: diabetes mellitus tipo 2. IMC: Índice de massa corpórea. FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que pacientes diabéticos tipo 2 exibem maior valores de ECV e alterações no strain miocárdico quando comparados aos controles, dentro do contexto de DAC crônica. Essa associação manteve-se presente após ajuste para potenciais covariáveis. Tais resultados podem oferecer dados para melhor compreensão e detecção da miocardiopatia diabética.

No DM2 o tecido miocárdico está sujeito a maiores taxas de necrose dos miócitos, deposição de colágeno e fibrose intersticial. Múltiplos fatores contribuem para o desenvolvimento do dano miocárdico progressivo e fibrose: hiperglicemia, aumento do estresse oxidativo e da disponibilidade de ácidos graxos, e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (8, 39). Ao utilizar o mapeamento T1 e a técnica de *feature tracking* na RMC pode-se identificar pacientes sob risco de pior remodelamento do ventrículo esquerdo - resultado final dessa cascata fisiopatológica.

Nossos resultados demonstram uma tendência a valores maiores de T1 nativo e menores de T1 pós-contraste no miocárdio de pacientes diabéticos, apesar de não estatisticamente significativo. Como o ECV leva em consideração o T1 pré- e pós-contraste do tecido, o hematócrito, e o T1 pré- e pós-contraste do sangue, ele consegue combinar pequenas diferenças e melhor refletir alterações na matriz extracelular. Estudos histológicos corroboram que valores aumentados de ECV estão associados com fibrose miocárdica (40-42).

As áreas com realce tardio foram excluídas dessa análise do mapa T1 para avaliação apenas de fibrose intersticial no tecido tido como normal na avaliação de rotina da RMC. Como já é demonstrado que a DAC crônica não é capaz de alterar os valores de T1 na ausência de infarto prévio, o resultado deste estudo associa o aumento de fibrose intersticial nos pacientes com DM2 quando comparados aos controles.

Os parâmetros de deformação do ventrículo esquerdo, avaliados pelos valores do SLGVE, SCGVE e SRGVE, mostraram-se alterados em pacientes diabéticos, sem diferenças em volumes e massa do VE. Essa anormalidade na contração miocárdica pode representar um aumento no risco de desenvolvimento de IC, já que estudos prévios sugerem o strain como marcador precoce de disfunção subclínica do VE.

A ausência de relação entre o strain e o T1 nativo ou ECV pode se relacionar a avaliação de diferentes aspectos das alterações relacionadas ao DM2 - teciduais e contratilidade; bem como a presença de potenciais confundidores, já que pequenas diferenças na FEVE e a presença de realce tardio podem interferir no strain global do VE. Apesar da possibilidade da análise do strain regional, essa modalidade não foi optada devido a menor acurácia da delimitação e segmentação, sobreposição e grau de transmuralidade das áreas de realce tardio, e influência de outros fatores, como remodelamento ventricular e tempo decorrido do IAM prévio.

Alguns pontos devem ser ressaltados como limitações desse estudo. Em primeiro lugar, essa foi uma subanálise de um estudo unicêntrico com 155 pacientes, um número substancial para avaliações de RMC, porém pequeno para outras análises estatísticas, como por exemplo subgrupos. Segundo, apesar da RMC estar sendo extensivamente estudada em diversas publicações nos últimos anos, diferenças na intensidade do campo magnético, nos protocolos de aquisição e na padronização de métodos podem produzir resultados diferentes. Terceiro, este foi um estudo transversal com limitações inerentes, e uma análise prospectiva com seguimento clínico pode trazer informações adicionais aos nossos resultados sobre o desenvolvimento da miocardiopatia diabética.

Dessa maneira, o presente estudo revela que em pacientes com DAC crônica o diabetes mellitus tipo 2 teve impacto no aumento do volume extracelular avaliado pelo mapa T1 - correspondendo à possível fibrose intersticial do miocárdio. Além disso, alterações de deformação do ventrículo esquerdo foram identificadas em pacientes diabéticos por meio da análise do strain. Este conjunto de dados sugere disfunções no tecido e na contratilidade do miocárdio de pacientes com DM2, contribuindo, assim, como um reforço para a compreensão da ainda discutível miocardiopatia diabética.

1. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Pacientes diabéticos com DAC crônica apresentam um maior valor de volume extracelular avaliado pela ressonância magnética cardíaca, quando comparados a pacientes não diabéticos. Tal achado pode estar relacionado ao aumento de fibrose intersticial do miocárdio.

Adicionalmente, o DM2 também foi associado a alterações no strain longitudinal, circunferencial e radial, contribuindo para o comprometimento da deformação e contratilidade do ventrículo esquerdo.

1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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):105-11.
2. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(18):1720-32.
3. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet (London, England)*. 1954;266(6808):377-9.
4. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American journal of cardiology*. 1972;30(6):595-602.
5. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-502.
6. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(12):1207-15.
7. Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy--fact or fiction? *Herz*. 2011;36(2):102-15.
8. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *The American journal of medicine*. 2008;121(9):748-57.
9. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology

Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2614-62.

10. Jan MF, Tajik AJ. Modern Imaging Techniques in Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121(7):874-91.

11. Fernandes JdL, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo Filho CFd. *Ressonância e Tomografia Cardiovascular*. 1 ed. Barueri, SP: Manole; 2013.

12. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2000;343(20):1445-53.

13. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1940-65.

14. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):67-81.

15. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):89.

16. Salerno M, Sharif B, Arheden H, Kumar A, Axel L, Li D, et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance: Techniques and Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6).

17. Goebel J, Seifert I, Nensa F, Schemuth HP, Maderwald S, Quick HH, et al. Can Native T1 Mapping Differentiate between Healthy and Diffuse Diseased Myocardium in Clinical Routine Cardiac MR Imaging? *PloS one*. 2016;11(5):e0155591.

18. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group

of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:92.

19. Ferreira VM, Piechnik SK, Robson MD, Neubauer S, Karamitsos TD. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging: novel applications of T1 and T2 mapping. *Journal of thoracic imaging*. 2014;29(3):147-54.

20. Liu CY, Liu YC, Wu C, Armstrong A, Volpe GJ, van der Geest RJ, et al. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(14):1280-7.

21. Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, Nacif MS, Liu S, Turkbey EB, et al. T1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy. *Radiology*. 2012;265(3):724-32.

22. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druey KM, et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:64.

23. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122(2):138-44.

24. Fontana M, White SK, Banypersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:88.

25. Miller CA, Naish JH, Bishop P, Coutts G, Clark D, Zhao S, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):373-83.

26. Zeng M, Zhang N, He Y, Wen Z, Wang Z, Zhao Y, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance T1 mapping for detecting diffuse myocardial fibrosis in diabetic rabbits. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(5):1179-85.

27. Storz C, Hetterich H, Lorbeer R, Heber SD, Schafnitzel A, Patscheider H, et al. Myocardial tissue characterization by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal controls with preserved ejection fraction from the general population. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):701-8.
28. Cao Y, Zeng W, Cui Y, Kong X, Wang M, Yu J, et al. Increased myocardial extracellular volume assessed by cardiovascular magnetic resonance T1 mapping and its determinants in type 2 diabetes mellitus patients with normal myocardial systolic strain. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):7.
29. Ng AC, Auger D, Delgado V, van Elderen SG, Bertini M, Siebelink HM, et al. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T₁ mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(1):51-9.
30. Jellis C, Wright J, Kennedy D, Sacre J, Jenkins C, Haluska B, et al. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):693-702.
31. Wong TC, Piehler KM, Kang IA, Kadakkal A, Kellman P, Schwartzman DS, et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J*. 2014;35(10):657-64.
32. Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, Chen B, Hsu LY, Aletras AH, et al. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):596-603.
33. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:42.

34. Kali A, Choi EY, Sharif B, Kim YJ, Bi X, Spottiswoode B, et al. Native T1 Mapping by 3-T CMR Imaging for Characterization of Chronic Myocardial Infarctions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9):1019-30.
35. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1268-78.
36. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. Native T1 and ECV of Noninfarcted Myocardium and Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):766-78.
37. Hueb W, Gersh BJ, Alves da Costa LM, Costa Oikawa FT, Vieira de Melo RM, Rezende PC, et al. Accuracy of Myocardial Biomarkers in the Diagnosis of Myocardial Infarction After Revascularization as Assessed by Cardiac Resonance: The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;101(6):2202-8.
38. Cobas R, Rodacki M, Giacaglia L, Calliari L, Noronha R, Valerio C, et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2023.
39. Boudina S, Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213-23.
40. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, Melchior J, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):48.
41. Diao K-y, Yang Z-g, Xu H-y, Liu X, Zhang Q, Shi K, et al. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):92.
42. Schelbert EB, Messroghli DR. State of the Art: Clinical Applications of Cardiac T1 Mapping. *Radiology*. 2016;278(3):658-76.