

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL V – MEDICINĂ INTERNĂ I**

PÂRVĂNESCU H. TUDOR



TEZĂ DE DOCTORAT

**ROLUL ECOGRAFIEI CARDIACE CONVENȚIONALE ȘI
MODERNE ÎN EVALUAREA FUNCȚIEI INIMII STÂNGI LA
PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC**

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. TOMESCU MIRELA CLEOPATRA

**Timișoara
2021**

CUPRINS

1. Introducere.....	4
2. Boala hepatică grasă non-alcoolică asociată cu sindromul metabolic, un factor major de risc pentru boala aterosclerotică	6
3. Asocierea între disfuncția sistolică ventriculară stângă subclinică evaluată prin ecografia cardiacă de tip speckle-tracking și steatoza și fibroza hepatică detectate prin elastografie și parametrul controlat al atenuării la pacienții cu sindrom metabolic	8
4. Asocierea semnificativă între disfuncția diastolică ventriculară stângă, performanța atrială stângă și rigiditatea ficatului la pacienții cu sindrom metabolic și boala ficatului gras nonalcoolic.	11
5. Concluzii generale.....	13

INTRODUCERE

SM este definit de prezența a 3 din 5 din următoarele criterii: obezitate abdominală (circumferința taliei > 102 cm la bărbați sau 88 cm la femei), dislipidemie aterogenă: trigliceride serice (TG) mai mari de 150 mg / dl sau lipoproteine serice de înaltă densitate (HDL) mai mici de 40 mg / dl (bărbați) sau mai puțin de 50 mg / dL (femei), tensiune arterială crescută (TA) (TA> 130/85 mmHg) sau rezistența la insulină cu afectarea glicemiei a jeun.

Sindromul metabolic (SM) este o boală caracterizată prin prezența mai multor factori de risc cardiovascular, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea abdominală, rezistența la insulină, hiperglicemia și dislipidemia. Afectează de regulă pacienții cu obezitate și sedentarism. Aproximativ 25% din populația adultă din întreaga lume suferă de SM. Această afecțiune este asociată cu un risc crescut de diabet, accident vascular cerebral și infarct miocardic. Unele studii clinice au arătat că SM este legat de bolile vasculare aterosclerotice și de insuficiența cardiacă.

Pacienții cu SM, desori asociază și boli hepatice, cum ar fi boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA). În comparație cu pacienții fără BFGNA (1% până la 3%), pacienții cu BFGNA prezintă un risc semnificativ mai mare de evenimente cardio-vasculare. Această asociere poate fi explicată prin mai multe mecanisme. Studiile anterioare au arătat că BFGNA este asociată cu rezistența la insulină miocardică și de asemenea predispune la leziuni structurale ale ventriculului stâng și în final disfuncție diastolică.

BFGNA implică steatoză hepatică (o boală mai puțin periculoasă fără boală hepatocelulară, inflamație hepatică sau fibroză) și steatohepatită nonalcoolică (SHNA). SHNA este o boală mai severă și este asociată cu prezența steatozei hepatice, a patologiei hepatocelulare și a inflamației, cu sau fără fibroză. O meta-analiză publicată recent a arătat că 35% dintre pacienții cu SHNA dezvoltă ciroză hepatică în aproximativ 7 ani. Însă, cei mai mulți

pacienți cu SHNA au decedat mai degrabă din cauza bolilor de etiologie cardiovasculară, decât din cauza complicațiilor bolii hepatice.

Prin utilizarea ecocardiografiei convenționale și a ecografiei Doppler tisular, s-au obținut dovezi ale disfuncției miocardice. Cu toate acestea, sensibilitatea parametrilor ecocardiografici convenționali pentru a evalua funcția cardiacă sistolică este scăzută, iar modificările timpurii ale contractilității miocardice nu pot fi detectate. În ultimii ani, ecocardiografia de tip speckle tracking bidimensională (EST-2D) a devenit o metodă mai fiabilă de identificare a disfuncțiilor cardiace subtile prin evaluarea cantitativă a malformațiilor miocardice. Elementul cheie ale ecografiei speckle tracking este alungirea, exprimată ca procent (%). Deformarea (strain-ul) din fiecare regiune ventriculară poate fi evaluată și se poate obține media acestor valori (vârf de contracție VS. Această metodă poate evalua fibrele miocardice în funcție de dispunerea lor specifică (deformarea longitudinală a fibrelor subendocardice, deformarea circumferențială și radială a fibrelor subepicardice).

Există o relație specială între funcția atrială stângă (AS) și funcția ventriculară stângă (VS). În timpul sistolei ventriculare stângi, AS se poate asemana cu un rezervor. La începutul diastolei ventriculare, AS este golit printr-un efect de sucțiune, iar la sfârșitul diastolei VS, AS va acționa ca o pompă. Remodelarea AS este asociată cu remodelarea VS. O serie de studii au arătat că funcția AS are un efect prognostic atât asupra morții cardiace, cât și asupra morții non-cardiace.

1. BOALA HEPATICĂ GRASĂ NONALCOOLICĂ ASOCIATĂ CU SINDROMUL METABOLIC, UN FACTOR MAJOR DE RISC PENTRU BOALA ATEROSCLEROTICĂ

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este un capitol vast al patologiei ficatului în practica medicală. Prevalența sa în populația generală este de aproximativ 10-30%, fiind mai mare în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare.

Există o asociere între BFGNA cu rezistența la insulină și sindromul metabolic. O posibilă explicație a acestei asocieri ar fi că pacienții cu BFGNA prezintă deseori anomalii în metabolismul glucidic, sunt supraponderali sau obezi și hipertensivi. Alte mecanisme care ar explica această asociere sunt stresul oxidativ crescut, profilul adipokinei modificat și starea de hipercoagulabilitate.

Cu toate acestea, semnificația clinică și epidemiologică a BFGNA nu este pe deplin elucidată. Faptul că BFGNA este asociată cu factori de risc cardiovasculari clasici (hipertensiune, dislipidemie, obezitate, sedentarism, rezistență la insulină, disfuncție endotelială și inflamație) a plasat pacienții cu BFGNA într-o categorie de risc crescută pentru evenimente cardiovasculare.

Pacienții cu sindrom metabolic prezintă, în comparație cu subiecții martor, o masă ventriculară stângă semnificativ mai mare, precum și o afectare a funcției diastolice cardiace.

Acestea sunt efecte secundare ale rezistenței la insulină, obezitate, hipertensiune. Din păcate, doar câteva studii ecocardiografice au inclus pacenți cu BFGNA, dar rezultatele privind hipertrofia ventriculară stângă și disfuncția diastolică au fost similare cu cele găsite în prezența sindromului metabolic.

Descoperirea unei disfuncții cardiace subclinice (asimptomatice) la pacienții cu BFGNA nu este surprinzătoare dacă luăm în considerare faptul că hipertrofia ventriculului stâng și disfuncția diastolică sunt strâns corelate cu

rezistența la insulină. Disfuncția endotelială este recunoscută ca un semn precoce al aterosclerozei, atât la diabetici, cât și la non-diabetici. Există o asocierie independentă între alterarea fluxului mediat de vasodilatație și prezența BFGNA. Disfuncția endotelială a fost mai severă la cei cu BFGNA comparativ cu cei cu steatoză hepatică simplă, confirmând posibilitatea corelării riscului cardiovascular cu severitatea BFGNA .

Pentru a explica cauzele disfuncției cardiace subclinice la pacienții cu BFGNA, au fost evaluate efectele steatozei hepatice asupra metabolismului cardiac. Cu cât este mai severă steatoza hepatică, cu atât s-a constatat rezistența sistemică la insulină, care a fost asociată cu o reducere a absorbției și extracției glucozei miocardice, cu o scădere a funcției de rezervă coronariană și cu niveluri plasmatiche crescute de markeri de inflamație și molecule de adeziune vasculară.

În concluzie, datele publicate până acum sugerează că pacienții cu BFGNA au factori de risc cardiovasculari multipli și că la acești pacienți, decesele cardiovasculare sunt mai frecvente decât cele de cauze hepatice. BFGNA este asociată cu un risc crescut de apariție a bolilor cardiovasculare atât la diabetici, cât și la cei non-diabetici. Până în prezent, nu se știe dacă ameliorarea BFGNA ar putea preveni sau încetini apariția sau agravarea bolilor cardiovasculare aterosclerotice. Valoarea prognostică a BFGNA în stratificarea riscului cardiovascular este încă controversată.

2. ASOCIEREA ÎNTRE DISFUNCTIA SISTOLICĂ VENTRICULARĂ STÂNGĂ SUBCLINICĂ EVALUATĂ PRIN ECOGRAFIE CARDIACĂ DE TIP SPECKLE TRACKING ȘI STEATOZA ȘI FIBROZA HEPATICĂ DETECTATE PRIN ELASTOGRAFIE ȘI PARAMETRU CONTROLAT AL ATENUĂRII LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Dovada disfuncției miocardice la pacienții cu SM a fost făcută prin studii utilizând ecocardiografie convențională și ecografia doppler tisular. Însa parametrii ecocardiografici convenționali pentru evaluarea funcției cardiace sistolice au o sensibilitate slabă și nu reușesc să detecteze modificările incipiente ale contractilității miocardice.

Asocierea dintre BFGNA, evaluată prin elastografie tranzitorie controlată de vibrațiile hepatice (ETCVH) și prin parametrul de controlat al atenuării (PCA) și anomalii discrete ale funcției VS evaluate prin S și SR, nu au fost încă studiate. Prin urmare, am vrut să explorăm dacă există o asociere între steatoză hepatică și / sau fibroză și disfuncția cardiacă la pacienții cu SM.

Acesta este un studiu care a fost realizat în perioada ianuarie 2019 - ianuarie 2020 în Departamentul de Cardiologie al Spitalului de Urgență și Departamentul de Gastroenterologie și Hepatologie din Spitalul Județean de Urgență Timișoara. Am înrolat pacienți adulți cu SM și le-am comparat caracteristicile demografice, clinice, biologice și ecocardiografice cu cele ale unui grup de control (care a inclus subiecți adulți de vârstă și sex similare, fără SM). Toți pacienții cu SM au fost evaluați prin ecocardiografie convențională mod M și bidimensională (2D) și prin EST 2D, precum și prin ETCVH și prin PCA.

Pacienții cu SM au prezentat mult mai frecvent diabet zaharat și hipertensiune arterială sistemică, au avut indice de masă corporală și circumferința abdominală mai mare, apoi valori mai mari ale glucozei plasmatice a jeun (GJ) și a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) și a trigliceridelor. Însă s-au găsit valori

semnificativ mai scăzute ale colesterolului lipoproteinelor cu densitate totală și înaltă (HDL).

S și SR au detectat disfuncție sistolică subtilă a VS la 47 (31%) pacienți cu SM, reflectată de SL și SRL reduse. În comparație cu martorii, pacienții cu SM au avut un SL mai mic ($P < 0,0001$) și de asemenea SRL mai mic ($P < 0,0001$). Nu s-au observat diferențe semnificative în rândul pacienților cu SM și al pacienților de control cu privire la SC, SRC, SR și SRR.

În analiza univariată, variabilele asociate cu SL redusă la pacienții cu SM au fost diabetul zaharat, circumferința taliei, vârsta și măsurarea rigidității ficatului, în timp ce factorii asociați cu MRF redusă au fost diabetul, și circumferința taliei.

În analiza multivariată, factorii asociați independent cu SL redus au fost diabetul ($P < 0,005$) și LSM ($P < 0,0001$). RSL redusă a fost, de asemenea, asociată independent în analiza multivariabilă cu DZ ($P < 0,02$) și cu MFR ($P < 0,001$).

FE a fost similară în cele două grupuri ($P = 0,05$), dar EST 2D a identificat o diferență semnificativă în valorile SL între SM și grupurile de control. EST 2D a fost capabilă să depisteze o disfuncție sistolică subtilă a VS la 47 de pacienți cu SM (46%) și la 12 pacienții din grupul de control (8%) ($P < 0,0001$). Riscul de disfuncție sistolică a VS a fost de 3 ori mai mare la pacienții hipertensivi (OR = 8,7; IC 95%: 5,1 până la 14,8, $P < 0,0001$) și de 5,5 ori mai mare la pacienții diabetici cu SM (OR = 18,3; IC 95%: 9,8 la 34,2, $P < 0,0001$).

Riscul de disfuncție diastolică a VS a fost de 3,6 ori mai mare în SM cu steatoză severă (OR = 3,6; IC 95%: 1,9 până la 6,8, $P < 0,0001$) și de 8 ori mai mare la pacienții cu fibroză severă (OR = 14,8; IC 95%: 8,7 până la 25,1, $P < 0,0001$). Riscul de disfuncție sistolică a VS a fost dublu în SM cu steatoză severă (OR = 3,6; IC 95%: 1,9 până la 6,8, $P < 0,0001$) și 1,7 ori mai mare în SM cu fibroză severă (OR = 4,1; IC 95%: 2,1 până la 7,7, $P < 0,0001$).

Studiul nostru indică faptul că pacienții cu SM prezintă o prevalență ridicată a disfuncției diastolice și sistolice a VS. În timp ce disfuncția cardiacă

diastolică poate fi detectată prin măsurători ecocardiografice convenționale, evaluarea disfuncției sistolice subtile necesită ecocardiografie speckle tracking.

Această constatare recomandă EST 2D ca examen ecocardiografic de rutină la pacienții cu SM, întrucât descoperirea și tratamentul precoce al leziunilor cardiace sunt probleme vitale pentru rezultate mai bune la acești subiecți. Disfuncția cardiacă la pacienții cu SM a fost asociată în mod semnificativ și independent cu fibroză hepatică severă și steatoză, detectată prin VCTE tranzitorie și CAP.

Evaluarea din timp a bolilor cardiace și hepatice la persoanele cu SM este importantă, pentru a ajusta stilului de viață și pentru a iniția terapia medicală, cu scopul de a corecta toți factorii de risc cardiovascular, inclusiv obezitatea abdominală.

3. ASOCIEREA SEMNIFICATIVĂ ÎNTRE DISFUNCTIA DIASTOLICĂ VENTRICULARĂ STÂNGĂ, PERFORMANȚA ATRIALĂ STÂNGĂ ȘI RIGIDITATEA FICATULUI LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC ȘI BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC.

Se crede că aproape 25% din populația generală suferă de SM. Unele studii clinice sugerează că SM este asociat cu existența aterosclerozei vasculare și a insuficienței cardiace. Putem asemăna insuficiența cardiacă cu un "iceberg", aceasta având un segment vizibil care reprezintă pacienții simptomatici cu insuficiență cardiacă și un segment mult mai mare, invizibil („sub linia de plutire”) care este reprezentat de pacienții asimptomatici.

În acest studiu, am dorit să evaluăm existența unei legături între disfuncția diastolică a VS și diferite grade de steatoză hepatică și fibroză la pacienții cu SM. De asemenea, am vrut să vedem dacă performanța AS ar putea prezice disfuncția diastolică a VS și ar putea fi asociată cu amploarea BFGNA.

Acest studiu a fost realizat din ianuarie 2019 până în ianuarie 2020 în cadrul Departamentului de Cardiologie și al Departamentului de Gastroenterologie și Hepatologie al Universității de Medicină și Farmacie Victor Babes, Timișoara.

Au fost incluși în studiu pacienți adulți ce prezentau concomitent SM și o FEVS normală, aceștia fiind programați pentru un consult medical la Departamentul de Cardiologie, fiind de accord să fie supuși unei evaluări de elastografie hepatică.

150 subiecți SM au fost înscriși în grupul de cercetare și 150 subiecți corespunzători vârstei și sexului fără SM au fost incluși în grupul de control.

Pacienții cu SM au fost mai frecvent hipertensivi, diabeticii și cu obezitate. Aceștia au prezentat valori mai mari ale trigliceridelor, hemoglobinei glicozilate

(HbA1c), GJ și valori mai mici ale colesterolului total și ale lipoproteinelor cu densitate ridicată (HDL).

În analiza de regresie univariată, variabilele asociate cu disfuncția diastolică a VS la pacienții cu SM au fost: steatoza hepatică grad ≥ 2 , fibroză hepatică grad ≥ 2 , vârful deformării longitudinale a AS în faza de rezervor, rata de deformare a AS în timpul contracției ventriculare și rigiditatea AS.

În regresia logistică multivariată, două variabile au fost selectate ca predictori independenți ai disfuncției diastolice a VS, și anume rigiditatea ficatului ($P = 0,0003$) și rigiditatea LA ($P < 0,0001$). Variabila ajustată în analiza multivariată a fost prezența sindromului metabolic.

EST 2D a identificat o disfuncție subtilă a AS la pacienții cu SM, reprezentată de valori scăzute ale deformării longitudinale în faza de contracție ventriculară, și faza incipientă a diastolei ventriculare și în timpul fazei de contracție atrială. Rigiditatea AS a fost semnificativ mai mare la subiecții cu SM ($P < 0,0001$).

Rigiditatea AS a prezis disfuncția diastolică subclinică a VS la pacienții cu SM cu o sensibilitate de 45% și o specificitate de 96% atunci când se utilizează o valoare limită $> 0,38$.

În studiul nostru, prevalența disfuncției diastolice a VS a fost 52% la pacienții cu SM și 39% la grupul de control. Prevalența mai mare a disfuncției diastolice a VS ar putea fi explicată prin faptul că 89% dintre pacienții cu SM aveau diabet și 80% erau hipertensivi.

În consecință, deși în studiul nostru diametrele, volumele și fracțiile de ejeție ale AS între subiecții cu SM și martori nu au avut o diferență semnificativă. EST 2D a măsurat deformarea AS, evaluată de vârfurile de deformare și ratele de deformare ale AS au fost semnificativ mai reduse în prezența SM ($P < 0,0001$).

Prezentul studiu a confirmat asocierea dintre fibroza hepatică cu rigiditatea ≥ 2 și disfuncția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu SM. Pacienții cu SM din studiul nostru au prezentat un risc de 3 ori mai mare de a avea rigiditate AS crescută în comparație cu grupul de control ($P < 0,001$).

Creșterea rigidității AS este un alt parametru care indică disfuncția diastolică a VS. O rigiditate AS >0.38 a fost asociat pozitiv cu un stadiu de fibroză hepatică $F \geq 2$ și un stadiu de steatoză hepatică $S \geq 2$ ($P < 0.0001$).

CONCLUZII GENERALE

Teza de doctorat prezintă o temă de actualitate cu multe necunoscute în practica medicală, respectiv, sindromul metabolic asociat cu bolile cardiovasculare, la pacienții cu sau fără afectare hepatică.

Principiala caracteristică a bolii este gravată de riscurile pentru bolile cardiovasculare și de asemenea riscul de a dezvolta diabet zaharat.

SM o dată depistat, va avea o abordare multidisciplinară, dat fiind prin multitudinea componentelor sale, dar și de apariția complicațiilor (cele care necesită o atenție sporită fiind cele din sfera cardio-vasculară).

Lucrarea noastră indică faptul că pacienții cu SM prezintă o prevalență ridicată a disfuncției cardiace. În timp ce disfuncția cardiacă diastolică poate fi detectată prin măsurători ecocardiografice convenționale, evaluarea disfuncției sistolice subtile necesită ecocardiografie speckle tracking.

Această constatare recomandă EST 2D ca examen ecocardiografic de rutină la pacienții cu SM, întrucât descoperirea și tratamentul precoce al leziunilor cardiace sunt probleme vitale pentru rezultate mai bune la acești subiecți. Disfuncția cardiacă la pacienții cu SM a fost asociată în mod semnificativ și independent cu fibroză hepatică severă și steatoză, detectată prin VCTE tranzitorie și CAP.

Recunoașterea timpurie a tulburărilor cardiace și hepatice la subiecții cu SM este extrem de importantă, deoarece modificările adecvate ale stilului de viață și terapia medicamentoasă ar putea preveni sau cel puțin întârzia apariția insuficienței cardiace și a cirozei hepatice.

Aceste măsuri ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea, precum și cheltuielile pentru acoperirea asigurării de sănătate.