

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL DE MEDICINĂ INTERNA III**

**PESCARIU SILVIUS-ALEXANDRU**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**IMPACTUL DIABETULUI ZAHARAT ASUPRA  
IMPLANTĂRII ȘI FUNCȚIEI DISPOZITIVELOR  
CARDIACE IMPLANTABILE**

Coordonator Științific

**PROF. UNIV. DR. TIMAR ROMULUS ZORIN**

**Timișoara**

**2022**

## I. INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ) cuprinde un grup de tulburări metabolice care afectează sute de milioane de indivizi la nivel mondial și determină multiple modificări patologice la nivelul mai multor sisteme de organe, inclusiv sistemul cardiovascular. Relația dintre DZ și boala vasculară a fost bine studiată pe parcursul timpului. Însă relația dintre DZ și perturbările sistemului excito-conducător, respectiv dintre DZ și afecțiunile cardiace care necesită implantarea unui dispozitiv intracardiac a fost mai puțin studiată pe parcursul timpului. Funcționarea în parametri optimi al unui asemenea dispozitiv este esențială pentru menținerea în viață a acestor grup de indivizi. Așadar, influența diabetului zaharat asupra acestor parametri de funcționare poate crește atât povara bolii cardiace precum și riscul de deces. Termenul de bradiaritmie cuprinde un grup de boli variate ale sistemului excito-conducător al inimii. Pot fi afectate atât celulele care sunt specializate în generarea cât și în propagarea impulsului electric la nivelul miocardului. Aceste boli pot fi rareori anticipate iar în absența tratamentului de specialitate pot duce la decesul pacientului. În clinică am observat că DZ și bradiaritmiile de multe ori se suprapun. Printre o varietate largă de studii care studiază legătura dintre bolile cardiovasculare și DZ, foarte puține studii s-au axat pe legătura dintre bradiaritmii și DZ. Acest studiu își propune să analizeze un număr statistic semnificativ de pacienți care au fost implantați cu stimulator cardiac. Pacienții au fost preluați din baza de date a Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara, unii dintre ei fiind și în evidența centrului de diabet al Spitalului Clinic Județean de Urgență Pius Brnzeu din Timișoara. Acest studiu are rolul de a explora dacă DZ este un factor de risc pentru bradiaritmiile amenințătoare de viață care necesită implantarea unui dispozitiv intracardiac precum și potențialul impact asupra parametrilor de funcționare al acestor dispozitive. Lotul de studiu cuprinde în principal pacienți

purtător de stimulatoare cardiace dar sunt incluși și cei purtători de defibrilator cardiac și stimulatoare triplu camerale pentru terapie de resincronizare cardiacă.

Acest studiu a fost propus pentru a investiga cum afectează DZ, și sumedenia de modificări metabolice apărute în urma acestei bolii, pacienții cu dispozitive cardiace implantabile și respectiv parametrii de funcționare a acestor dispozitive. Au fost incluși pacienți cu o varietate de dispozitive implantabile: stimulatoare unicamerale, stimulatoare bicamerale. Au fost incluse și dispozitive implantabile mai complexe precum stimulatoare triplu camerale pentru terapie de resincronizare cardiacă (CRT) și defibrilatoare triplu camerale (CRT-D). Patologia studiată a fost variată, de la tulburări de conducere precum blocuri atrioventriculare și boala de nod sinusal la tulburări de ritm maligne precum tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară.

## **II. PARTEA GENERALĂ**

### **1. DIABETUL ZAHARAT**

Diabetul zaharat (DZ) este o afecțiune metabolică în care concentrația palsmatică a glucozei este constant crescută peste limita normală. Două mecanisme stau la baza acestei modificări: secreția insuficientă de insulină sau prezența unor factori care se opun acțiunii insulinei. DZ se asociază o multitudine de modificări metabolice precum creșterea concentrației corpurilor cetonici în sânge ca urmare a deficitului important de insulină, și alterarea metabolismului acizilor grași, lipidelor și a proteinelor. DZ este o patologie permanentă, cu mici excepții în care poate fi tranzitor.

Diabetul zaharat tip 2 (DZT2) cuprinde un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin diferite grade de rezistență la insulină, secreție deficitară de insulină și exces de producție a glucozei. DZT2 este precedat de o perioadă de homeostazie anormală a glucozei, dovedită prin alterarea glicemiei a-jeun și scăderea toleranței la glucoză.

Termenii de DZ dependent de insulină care face referire DZT1 și DZ non dependent de insulină care se referă la DZT2 nu se mai utilizează în mod curent întrucât un număr important de indivizi cu DZT2 necesită tratament cu insulină pentru controlarea valorilor glicemice.

DZT1 cuprinde aproximativ 5-10% din totalul indivizilor cu diabet. Cu DZT1 de diabet zaharat este diagnosticat cel mai frecvent la indivizii sub 30 de ani, majoritatea indivizilor sunt diagnosticați între 5 și 7 ani. DZT1 este considerat una din principalele boli cronice ale copilăriei. Procesele autoimune care pot duce la distrugerea celulelor beta pancreatice pot apărea la orice vârstă. Autoanticorpii ce duc la distrugerea celulelor  $\beta$ -pancreatice includ anticorpii anti celule insulare, anticorpii anti insulină, anticorpii anti GAD și anticorpii anti tirozin fosfatază IA-2 și IA-2 $\beta$ . Unul sau mai frecvent mai mulți anticorpi pot fi detectați în serul pacienților în proporție de 85-90% în momentul în care se pune diagnosticul inițial. De asemenea există o puternică asociere HLA, fiind implicate genele DQA și DQB. Alelele HLA DR/DQ pot fi predispozante sau dimpotrivă, pot avea un rol protector.

Se estimează că între 5 și 10% din indivizii diagnosticați peste vârsta de 30 de ani cu diabet zaharat au DZT1. În pofida faptului că incidența DZT2 crește cu vârsta, este diagnosticat tot mai frecvent la copii sau adulți tineri, îndeosebi la adolescenți obezi.

DZT2 la tineri (MODY-maturity onset diabetes of the young) este un subtip de diabet zaharat caracterizat prin transmiterea autozomal dominată a unor defecte monogenice. Se manifestă la adulții tineri, în general înainte de vârsta de 25 de ani. MODY este o cauză rară de diabet (sub 1%) și este frecvent diagnosticat eronat ca DZ tip 1 sau chiar tip 2. Mutații ale genelor glucokinazei GCK (MODY2) și a factorului nuclear hepatocitar HNF 1A/4A (MODY 1 și 3) stau cel mai frecvent la baza MODY. Pacienții care moștenesc mutațiile genei GCK sunt de obicei asimptomatici cu glicemii a-jeun stabile și nu necesită tratament specific. În schimb, indivizii care moștenesc mutațiile

genelor HNF1A și HNF4A, responsabile de distrucția progresivă a celulelor beta pancreatice, prezintă valori glicemice crescute care pot duce la complicațiile sistemice ale bolii.

## 1. NOȚIUNI DE CARDIOLOGIE

Generarea și propagarea impulsului electric cu rol în stimularea miocardului este principala funcție a sistemului excitoconductor cardiac (SECC). Impulsul inițial este generat în țesutul nodului atrioventricular (NAV), care posedă proprietăți de generare a impulsului, proprietate numită automatism, și posibilitatea de a conduce impulsul într-o manieră lentă, proprietate numită dromotropism. Transmiterea rapidă a impulsului este o proprietate specifică țesutului de conducere ventricular, o proprietate esențială pentru o bună și sincronizată contracție ventriculară. SECC generează pe parcursul vieții peste două miliarde de bătăi. Anomaliile de generare sau propagare a impulsului au ca rezultat bradi și tahii aritmiile care se pot manifesta clinic prin semne de insuficiență cardiacă, sincopă sau moarte subită cardiacă.

SECC este împărțit în celule generatoare de impuls, cu conducere lentă, și celule cu conducere rapidă aflate la nivel ventricular. Generatorul principal de impulsuri este nodul sinoatrial (NSA), aflat la joncțiunea dintre vena cava superioară și atriul drept. Impulsul generat la acest nivel traversează rapid miocardul atrial, propagarea rapidă asigurând astfel contracția sincronă a atriilor. Următoarea etapă în propagarea impulsului este reprezentată de încetinirea la nivelul NAV. Acesta are un rol fiziologic de amânarea contracției ventriculare, pentru a asigura o bună umplere diastolică și a evita o eventuală contracție sincronă cu atriile, care ar duce la scăderea volumului bătăie. Impulsul este accelerat din nou îndată ce ajunge la nivelul fascicului lui His, care traversează structura fibroasă centrală a inimii, structură cu rol de izolație electrică între atri și ventriculi, apoi impulsul este transmis miocardului ventricular prin rețeaua His-

Purkinje. Așadar SECC ventricular este compus din fasciculul lui His, ramura dreapta și stângă și fibrele distale Purkinje. Impulsul transmis la nivelul acestor fibre determină contracția ventriculară începând cu apexul și terminându-se cu baza și asigură sincronismul contracției fibrelor musculare între cei doi ventriculi.

### **III. PARTEA SPECIALĂ**

#### **1. STUDIUL CLINIC**

##### **1.1. MATERIALE**

Cercetarea a debutat printr-un studiu pilot în care au fost studiați pacienți cu o varietate de dispozitive intracardiace. Într-un studiu retrospectiv, am inclus un grup de 351 de pacienți din cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara, pacienți implantați cu dispozitive cardiace pentru o varietate largă de bradiaritmii sau tulburări de ritm maligne precum și pacienți cu cardiomiopatie dilatativă care au beneficiat de terapie de resincronizare cardiacă. Pacienții au fost depistați conform numărului de înregistrare al foii de observație specific fiecăruia. Datele medicale au fost preluate din cadrul sistemului informatic al Institutului de boli cardiovasculare dar și din cadrul registrului de diabet zaharat.

Dincolo de această analiză, a fost utilizat un lot de studiu secundar compus din 48 de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și fracție de ejeție sever alterată. Acești pacienți au beneficiat de implantul stimulatorilor și defibrilatoarelor triplu camerale pentru terapie de resincronizare cardiacă în perioada între Ianuarie 2020 și Iunie 2021. Acest grup a fost luat separat datorită impactului produs de pandemia COVID-19 și a faptului că doar acești pacienți aveau stocate datele ecografice necesare efectuării măsurătorilor elaborate de tipul speckle tracking și GLS. În cadrul acestui lot de pacienți a fost analizat posibilul impact al DZ asupra GLS și asupra parametrilor de sensing și pacing.

Conform ghidurilor societății Europene de Cardiologie (ESC), toți acești pacienți erau simptomatici în pofida terapiei optime medicamentoase, aveau bloc major de ramură stângă și au fost implantați conform indicațiilor ghidurilor în vigoare. Pacienții în fibrilație atrială permanentă care au beneficiat de stimulatoare și defibrilatoare biventriculare au fost deasemenea incluși în studiu. Unul din scopurile principale, pe lângă impactul DZ asupra GLS, a fost și găsirea unei legături între GLS global și focal și parametrii acuți de stimulare/detecție. Antepedural toți pacienții au fost evaluați prin ecocardiografie transtoracică.

În cadrul unui alt substudiu, având în vedere sosirea pandemiei COVID-19, a fost inclus un subgrup de 35 de pacienți internați pentru proceduri legate de implantarea sau înlocuirea unui dispozitiv intracardiac. Acest substudiu a evaluat impactul pandemiei asupra ratei de implantare a dispozitivelor intracardiace în vestul României.

## **1.2. METODE**

Datele medicale au fost obținute din fișele de internare ale pacienților: vârstă, IMC, date legate de bolile cardiace și prezența sau absența DZ.

### **1.2.1. ANALIZE SERICE**

Au fost înregistrate și procesate următoarele analize serice: glicemia, creatinina serică, rata filtrării glomerulare, colesterolul total, trigliceridele serice, very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDLc). Deasemenea au fost calculați indici validați în literatură cu privire la predicția rezistenței la insulină: indicele TyG și produsul dintre TyG și IMC. Produsul dintre trigliceride și glucoză a fost calculat folosindu-se formula  $[\text{trigliceridie serice a jeun (mg/dL)} \times \text{glicemia serică a jeun (mg/dL)}]/2$ . Prin analiza acestor date am putut stabili dacă modificările metabolice induse de DZ pot avea un efect semnificativ asupra necesității implantului unui device intracardiac precum și eventualele efecte asupra parametrilor funcționali ai dispozitivelor.

### 1.2.2. ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORATICĂ

Toți pacienții internați au fost investigați prin ecocardiografie transtoracică. Cu toate că am avut la dispoziție o varietate de măsurători, următorii parametri au fost selectați datorită probabilității relevanței lor în relație cu tabloul biologic și parametrii de funcționare ai dispozitivelor intracardiace:

- Frația de ejeție a ventriculului stâng măsurată prin metoda Simpson.
- Volumul telediastolic.
- Diametrul atriului stâng.
- Volumul atriului stâng
- Unda E la valva mitrală.
- Unda A la valva mitrală (la pacienții în ritm sinusal).
- Diametrul atriului drept.
- Presiunea sistolică în artera pulmonară.

Acești parametri ecografici au fost măsurați cu ajutorul aparatelor General Electric, modelele Vivid E90 și E95.

Cei 48 de pacienți din subgrupul cu cardiomiopatie dilatativă care au beneficiat de resincronizare cardiacă au fost investigați utilizând metoda speckle tracking. Ecocardiografia transtoracică a fost efectuată înainte procedurii de implant a dispozitivului intracardiac. Astfel, următoarele măsurători au fost selectate la acești indivizi:

- Volumul telediastolic.
- Frația de ejeție calculată prin metoda Simpson.
- Strainul global longitudinal și strainul focal longitudinal.
- Con tracția longitudinală a ventriculului drept.
- Presiunea sistolică în artera pulmonară.
- Diametrul atriului stâng.
- Volumul atriului stâng.
- Excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE).



### **1.2.3. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG).**

Toți participanții la studiu au efectuat la internare o electrocardiogramă standard în 12 derivații cu o viteză de desfășurare de 25mm/s și un voltaj de 10mm/mV (parametri standard de funcționare). ECG a fost efectuat pentru a stabili sau confirma patologia pacienților. Această investigație paraclinică ne oferă de asemenea date importante precum prezența blocului major de ramură stângă în cazul pacienților cu cardiomiopatie dilatativă, eficiența terapiei de resincronizare cardiacă fiind cuantificată și prin aspectul complexului QRS postprocedural.

### **1.2.4. TEHNICA IMPLANTĂRII ȘI PARAMETRI DE FUNCȚIONARE**

Toți pacienții cuprinși în cadrul lotului nostru de studiu au fost implantați cu un dispozitiv intracardiac. În practica medicală curentă, există o varietate mare a acestor tipuri de dispozitive, de la stimulatoare unicamerale la defibrilatoare triplucamerale de tipul CRT-D. Toți pacienții care au beneficiat de implantul unui stimulator cardiac au fost implantați în concordanță cu ghidurile ESC de electrostimulare și management al bradiaritmiilor curente la momentul implantului. Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și insuficiență cardiacă au fost tratați conform ghidurilor curente în momentul internării. Pacienții cu tahiaritmii maligne ventriculare au fost de asemenea tratați conform normelor din cadrul ghidurilor valabile la momentul respectiv.

Tehnicile de implantare au fost similare pentru majoritatea procedurilor. Implantul stimulatoarelor uni sau bicamerale a fost efectuat prin plasarea sondelor la nivel intracavitar utilizând căile venoase fiziologice. Vena cefalică poate fi identificată în urma disecțiilor în planuri anatomice la nivelul șanțului delto-pectoral, în funcție de anatomia pacientului. În cadrul clinicii noastre, se

preferă accesul pe calea venei cefalice stângi. Odată incizia efectuată și vena cefalică a fost identificată, sondele de electrostimulare-detectie sunt introduse sub control radioscopic la nivelul atriului și ventriculului drept, în cazul unui stimulator bicameral. În cazul în care se optează pentru un stimulator unicameral, de exemplu în cazul unui pacient cu fibrilație atrială permanentă, se introduce o singură sonda la nivelul cavității ventriculului drept.

În cazul în care vena cefalică nu poate fi utilizată datorită anatomiei nefavorabile sau absența totală a venei, accesul venos se poate face pe calea venei subclavii. Puncția venei subclavie se face folosind tehnica Seldinger. Această tehnică constă în utilizarea unui ac mare de puncție cu ajutorul căruia se obține accesul venos folosind reperele anatomice, reperele radioscopice sau fluoroscopice. După ce se reușește punționarea vasului, se introduce un ghid metalic. Acesta servește drept cale pentru teaca introductoare care va fi introdusă ulterior. După extragerea dilatatorului și a ghidului, teaca este folosită ca și cale de inserției a sondei. Se folosesc teci speciale de tip peel-away care permit extragerea în condiții de siguranță, fără să afecteze sau să extragă sonda de electrostimulare.

Consecutiv plasării sondelor de electrostimulare-detectie în cadrul cavităților cardiace, are loc sutura acestora utilizând un fir neresorbabil. Ulterior se clivează planurile din regiunea pectorală pentru a obține un buzunar subcutanat în care va fi plasat stimulatorul cardiac. De obicei buzunarul se face între țesutul subcutanat și fascia mușchiului pectoral. Buzunarul trebuie să fie suficient de mare pentru a permite introducerea generatorului de impulsuri, fără a permite o deplasare ulterioară. După plasarea dispozitivului în buzunarul subcutanat se suturează plaga în două straturi și se aplică pansament compresiv.

Pentru evaluarea funcției stimulatorului se măsoară intraoperator următorii parametri:

- Detecția la nivelul atriului drept.

- Detecția la nivelul ventriculului drept.
- Pragul de stimulare la nivelul ventriculului drept.

Acești parametri sunt comuni atât stimulatorilor cât și defibrilatorilor. Detecția se măsoară în mV și reprezintă calitatea semnalului pe care stimulatorul îl citește la nivelul endocardului arial sau ventricular prin intermediul sondei de electrostimulare/detecție. Cu cât mai mare valoarea, cu atât mai bun semnalul de la nivelul endocardului. În general se considera ca limită de funcționare o detecție sub 0.5mV pentru sondele atriale și sub 1.5mV pentru sondele ventriculare. Însă acești parametri pot varia semnificativ, valorile sub limitele expuse anterior semnifică o imposibilitate de funcționare a dispozitivului. Noi am considerat valori optime ca fiind peste 3mV pentru detecția atrială și peste 10mV pentru detecția ventriculară.

Pragul de stimulare reprezintă intensitatea cea mai mică a curentului electric la care impulsul electric este captat de miocard și generează depolarizarea eficientă și constantă. Pragurile de stimulare pe care le considerăm ideale sunt de  $1 \pm 0.5$  V pentru stimularea ventriculară și atrială.

Pentru pacienții din lotul de 48 de indivizi cu cardiomiopatie dilatativă, adițional la parametrii expuși anterior, datorită prezenței unei sonde suplimentare poziționată adiacent de ventriculul stâng prin sinusul coronar, am luat în considerare parametrii de detecție și stimulare de la acest nivel. Valorile ideale de detecție s-au considerat peste 10mV cu un prag de stimulare ideal de  $2 \pm 0.5$  V.

### **1.3. REZULTATE**

#### **1.3.1. CARACTERISTICI GENERALE ALE LOTULUI DE PACIENȚI**

Studiul actual a inclus 351 patients, cu o prevalență semnificativă a sexului masculin, 62.96% (221/351). S-a dovedit ca persoanele de sex feminin

incluse în studiu au avut o vârstă medie mai mare 71 de ani comparativ cu 68 de ani în cazul persoanelor de sex masculin. IMC, glicemia a jeun și profilul lipidic au fost similare între bărbați și femei. Însă mediana valorii creatininei serice a fost între 0.57 mg/dl și 6.19 mg/dl cu o mediană de 1.24 mg/dl la indivizii de sex masculin, comparativ cu o mediană de 1.09 mg/dl și o valoare maximă de 3.70 mg/dl la pacienții de sex feminin. Din totalul pacienților, 28.20% (99/351) au fost diagnosticați cu DZT2.

Din totalul pacienților studiați, 75.49% (265/351) au avut patologii asociate implantării unui stimulator cardiac: 41.13% (109/265) au fost implantați de novo, 31.32% (83/265) au necesitat înlocuirea dispozitivului – în mare parte datorită necesității înlocuirii bateriei epuizate – and 27.55% (73/265) au fost purtători de stimulator spitalizați pentru alte afecțiuni cardiovasculare. Principala indicație pentru implantarea unui sistem de electrostimulare cardiac a fost blocul atrioventricular, urmat de boala de nod sinusal și fibrilația atrială cu alura ventriculară lentă, doar 1.99% (7/351) fiind implantați pentru hiperreflectivitate sino-carotidiană. Un procent de 16.52% (58/351) pacienți din acest lot au necesitat implantarea unui dispozitiv de resincronizare cardiacă pentru cardiomiopatie dilatativă de diferite etiologii cu fracție de ejeție redusă.: 36.20% (21/58) au fost spitalizați pentru a fi implantați, 63.80% (37/58) fiind deja purtători. 32.43% (12/37) dintre purtători s-au prezentat pentru înlocuirea generatorului a cărei baterii era în curs de epuizare și 67.57% (25/37) pentru alte probleme medicale- cel mai frecvent decompensarea insuficienței cardiace.

67.67% (67/99) dintre pacienții diabetici au fost spitalizați pe perioada studiului pentru patologii legate de necesitatea unui dispozitiv implantabil. Dintre aceștia, 38.8% (26/67) din pacienții diabetici au necesitat implantarea unui dispozitiv intracardiac pentru diverse forme de bradicardie, cea mai frecventă fiind blocul atrioventricular total urmat de boala de nod sinusal. Ceilalți pacienți

au fost internați pentru malfuncția sistemului de electrostimulare sau pentru alte complicații cardiace de tipul decompensării insuficienței cardiace.

Grupul de pacienți diabetici a prezentat valori mediane mai mari ale indicelui de masa corporala, a glicemiei, colesterolului total, trigliceridelor, VLDLc, indexului TyG și a produsului TyG și IMC, a creatininei serice, volumului AS și PSAP.

## IV. CONCLUZII

- Pacienții cu DZ sunt mai des afectați de patologii care necesită implantarea unui dispozitiv intracardiac.
- Detecția la nivelul VS crește direct proporțional cu creșterea valorilor LV-GLS.
- Prezența tahicardiei ventriculare și a diabetului zaharat pot determina o detecție mai slabă la nivelul ventriculului stâng.
- Creșterea gradului de insuficiență cardiacă (NYHA) este invers proporțională cu valorile detecției de la nivelul VS.
- Valorile scăzute ale LV-GLS, TAPSE asociate cu prezența diabetului zaharat sunt asociate cu o creștere a pragului de stimulare la nivelul VS.
- Detecția la nivelul atriului drept a fost statistic semnificativ mai scăzută la pacienții diabetici versus non diabetici, 2.25 mV vs. 3.20 mV
- Pacienții cu DZ sunt mult mai susceptibili la a avea valori mai scăzute ale detecției atât la nivelul atriului drept cât și la nivelul ventriculului drept.
- Pacienții diabetici au avut praguri mai mari de stimulare la nivelul VD față de non diabetici, 1 V vs. 0.50 V
- Detecția optimă la nivelul VD este influențată negativ de valorile glicemice alterate, un IMC crescut, TyG index modificat, TyG\*BMI index modificat..

- Funcția renală pare a fi un factor care influențează detecția la nivelul AD însă nu influențează detecția la nivelul VD. O rată redusă a RFG crește eventualitatea unei detecții scăzute la nivelul AD.
- Un index TyG\*BMI sub 124 poate fi un factor predictiv eficient pentru detecția eficientă la nivelul AD iar un index sub 137 poate preciza o detecție eficientă la nivelul VD.
- Indexul TyG\*BMI poate funcționa ca un biomarker predictor al valorilor de detecție la nivelul AD și VD.