

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

**VIȚEL C. CONSTANTIN ANDREI**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**ASOCIEREA DINTRE STEATOZA HEPATICĂ  
NONALCOLICĂ ȘI DISFUNCTIA MIOCARDICĂ  
SUBCLINICĂ**

Conducător Științific  
**PROF.UNIV.DR.TOMESCU MIRELA CLEOPATRA**

**Timișoara  
2022**



## CUPRINS

Lista lucrărilor publicate.....	VIII
Lista abrevierilor .....	IX
Indexul figurilor .....	XII
Indexul tabelelor .....	XIV
Mulțumiri.....	XV
INTRODUCERE .....	

## PARTEA GENERALĂ

1.Actualități în definiția sindromului metabolic.....	1
1.1.Incidența și prevalența sindromului metabolic.....	3
1.2. Fiziopatologia sindromului metabolic .....	4
1.2.1Obezitatea abdominală .....	4
1.2.2 Factorul de necroză tumorală .....	5
1.2.3 Proteina C reactivă .....	6
1.2.4 Interleukina 6 .....	6
1.2.5 Adiponectina .....	6
1.2.6 Leptina .....	7
1.2.7 Disfunția endotelială .....	8
1.2.8 Stresul oxidativ cronic și acțiunea glucocorticoizilor .....	8
2.Boala ficatului gras non-alcoolic .....	10
2.Introducere .....	10
2.1 Definiție și diagnostic.....	10
2.2 Diagnosticul diferențial.....	12

2.3 Caracteristicile epidemiologice .....	13
2.4 Evoluția naturală a ficatului gras nonalcoolic .....	15
2.5 Caracteristicile fiziopatologice .....	16
2.5.1 Factorii genetici .....	18
2.5.2 Rezistența la insulină și factorii metabolici .....	20
2.5.3 Dieta.....	21
2.5.4 Obezitatea .....	22
2.5.6 Depozitele de fier.....	22
2.5.7 Ritmul circadian.....	23
3.Evaluarea ecocardiografică în sindromul metabolic.....	23
3.1 Evaluarea funcției sistolice .....	24
3.1.1 Evalaurea calitativă și cantitativă (Parametrii 2D și M- mode) .....	24
3.1.2 Evalaurea calitativă și cantitativă (Parametrii Doppler).....	24
3.1.2.1 Volumul bataie circulant.....	25
3.1.2.2 Rata de creștere a presiunii ventriculare (dP/dt) .....	26
3.1.2.3 Indicele de perforanță miocardică .....	26
3.2 Evaluarea funcției diastolice .....	26
3.2.1 Fluxul diastolic mitral .....	27
3.2.2 Timpul de relaxare izovolumetric .....	27
3.2.3 Viteza de propagare a fluxului mitral.....	28
3.2.4 Doppler pulsat tisular .....	29
4. Evaluarea ecocardiografică prin tehnica spekle tracking .....	30
4.1 Nomenclatură .....	32
4.2 Definiția segmentelor.....	33

## PARTEA SPECIALĂ

5.Obiectivele cercetării .....	36
6.Riscul cardiovascular la pacenții cu sindrom metabolic și boala ficatului gras non-alcoolic .....	37
6.1 Mecanismele fiziopatologice de interacțiune între tulburările cardiometabolice și boala ficatului gras non-alcoolic .....	37
6.2 Riscul de evenimente tromboembolice .....	38
6.3Markeri aterosclerozei subclinice .....	39
6.3.1Leziunile ateroatoase carotidiene.....	40
6.3.2Leziunile ateromatoase coronariene .....	41
6.4Hipertensiunea arterială în boala ficatului gras non-alcoolic .....	42
6.5 Boala ficatului gras non-alcoolic și afectarea cardiacă structurală și funcțională.....	43
6.5.1Anomali în metabolismul cardiac .....	45
6.6 Aritmi cardiace.....	46
6.6.1 Aritmi supraventriculare .....	46
6.6.2 Aritmi ventriculare .....	47
6.7 Boala ficatului gras și scleroza valvulară .....	48
6.8 Concluzii.....	49
7.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 .....	50
7.2.Material și metodă .....	50
7.3.Criterii de includere.....	50
7.3. Criterii de excludere .....	51

7.3. Evaluarea ecocardiografică și prin spekle tracking a pacienților .....	52
7.4.Elastografie tranzitorie controlată de vibrații(VCTE)și masuratori ai parametrului controlat al atenuării(PCA) .....	55
7.6.Etică .....	55
7.7Analiza statistică .....	56
7.8 Analizele de laborator .....	56
7.7 Colectarea datelor .....	62
7.8.Rezultate .....	64
7.9.Discuții.....	73
7.10.Limitele studiului .....	86
7.11.Concluzii .....	87
8.Asocierea între disfuncția diastolică a ventriculului stâng și rigiditatea ficatului la pacienții cu sindrom metabolic și boala ficatului gras non- alcoolic.....	88
8.1.Introducere .....	88
8.2.Material și metodă .....	88
8.3.Evaluarea clinică.....	89
8.4.Elastografia tranzitorie controlată de vibrații(VCTE) și masuratori ale parametrului controlat al atenuării(PCA) .....	90
8.5.Ecografiacardiacă(conventionala) .....	92
8.6.Ecografia 2D speckle tracking atrială stângă .....	93
8.7.Etică .....	96
8.8.Analiza statistică .....	96
8.9.Reproductibilitate .....	96
8.10.Rezultate .....	98
8.11.Discuții .....	108

8.12.Concluzii .....	112
8.13.Limitarea studiului.....	113
9.Discuții.....	113
10.Concluzii finale .....	114
10.2.Aspectele de originalitate ale tezei de doctorat .....	115
10.3.Perspectivelor pe care le deschide teza de doctorat .....	117
BIBLIOGRAFIE .....	121
ANEXE .....	I

## LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

1. **Andrei Vitel**, Ioan Sporea, Ruxandra Mare, Christian Banciu, Diana-Aurora Bordejevic, Tudor Parvanescu, Ioana Mihaela Citu, Mirela Cleopatra Tomescu: "Association Between Subclinical Left Ventricular Myocardial Systolic Dysfunction Detected by Strain and Strain-Rate Imaging and Liver Steatosis and Fibrosis Detected by Elastography and Controlled Attenuation Parameter in Patients with Metabolic Syndrome", Diabetes MetabSyndrObes 2020 Oct15; 13: 3749-3759. doi:10.2147/DMSO.S268916; IF:2,8
2. **Andrei Vițel**, Tudor Parvanescu, Vlad Ioan Morariu, Diana Aurora Bordejevic, Mirela Cleopatra Tomescu Non-alcoholic Fatty Liver Disease Associated With Metabolic Syndrome, a Major Risk Factor for Atherosclerotic Disease, RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE JOURNAL The European Journal of Innovative, Integrative and Translational Medicine Volume V, Issue1, 2021;
3. Tudor Parvanescu, **Andrei Vitel**, Ioan Sporea, Ruxandra Mare, Bogdan Buz, Diana Aurora Bordejevic, Mirela Cleopatra Tomescu, Sergiu Florin Arnăutu, Vlad Ioan Morariu, Ioana Mihaela Citu: "Significant Association between Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Left Atrial Performance and Liver Stiffness in Patients with Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 9 April 2021 Volume 2021:14 Pages 1535—1545; IF:2,8



## LISTA ABREVIERILOR

SM	–sindromul metabolic
BFGNA	–boala ficatului gras nonalcoolic
SHNA	–steatohepatită nonalcoolică
AS	–atriul stâng
VS	–ventriculul stâng
OMS	–Organizația Mondială a Sănătății
ETCVH	–elastografie tranzitorie controlată de vibrațiile hepatice
PCA	–parametrul de control al atenuării
EST-2D	–ecocardiografia de tip speckle tracking bidimensională
BCV	–boli cardiovasculare
DZT2	–diabetul zaharat de tip 2
TGL	–trigliceride
HDL	–lipoproteinelor cu densitate înaltă
VLDL	–lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută
RI	–rezistența la insulină
HTA	–hipertensiune arterială
IECA	–inhibitori al enzimelor de conversie ai angiotensinei
DZ	–diabet zaharat
ILK	--inteleukina-6
CHC	–carcinom hepatocelular
AST	–aspartat-aminotransferaza
ALT	–alanina-aminotransferaza
ET	–elastografiatranzitorie
IMC	–indice de masă corporală

X

LDL	–lipoproteine cu densitate scazută
AVC	–accident vascular cerebral
TA	–tensiunea arterială
ESC	–societatea europeană de cardiologie
SR	–rata de deformare
MESA	–Studiul Multi-Etnic al Aterosclerozei
RSAS	–rata de deformare a atriului stâng
FEVS	–fracție de ejeție a ventriculului stâng
HbA1c	–hemoglobinaglicozilată
S	–deformare/strain
ATP	–adenozin trifosfat
IMA	–infarct miocardic acut
TDI–	–doppler tisular
FID	–Federația Internațională a Diabetului
TAS	–tensiunea arterială sistolică
TAD	–tensiunea arterială diastolică
GJ	–glicemie ajeun
TRIV	–timpul de relaxare isovolumetric
FE	–fracția de ejeție
SL	–strainul/deformarea longitudinală
SC	–strainul/deformarea circumferențială
FC	–frecvența cardiacă
DTDVS	–diametrul telediastolic al ventriculului stâng
DTSVS	–diametrul telesistolic al ventriculului stâng
FS	–fracția de scurtare

SLG	–strainul longitudinal global
RSLG	–rata de deformare longitudinală globală
SCG	–strainul circumferențial global
RSCG	–rata de deformare circumferențială globală
RSRG	–rata de deformare radială globală
SRG	–strainul radial global
MRF	–masurătoarea rigidității ficatului
RF	–rigiditatea ficatului
IC	–insuficiență cardiacă
VAS	–volumul atriului stâng
DVM	–deschiderea valvei mitrale
IVM	–închiderea valvei mitrale
VTASE	–volumul total atrial stâng ejectat
VEAAS	–volumul de ejeecție active al atriului stâng
FEAS	–fracție de ejeecție a atriul stâng
SAS	–strainul/deformarea atriului stâng
IcpFE	–insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție prezervată
BC	–boala coronariană

## INDEXUL FIGURILOR

Figura 1 Evoluția naturală a steatozei hepatice.....	16
Figura 2 Patogeneza multifactorială a BFGNA.....	17
Figura 3 Măsurători în parasternal stâng ax scurt și lung și în modul M la nivelul VS. Diametrul tele-diastolic a VS (EDD) și diametrul tele-sistolic (ESD).....	23
Figura 4 Tehnica măsurări MAPSE (mișcarea sistolică a inelului mitral).....	23
Figura 5 Frația de ejeție determinată prin metoda discurilor. Apical 2 și 4 camere.....	23
Figura 6: Calculul Doppler al volumului bătăi al ventriculului stâng. (A) Măsurarea diametrului tractului de ejeție a VS (LVOTD) și (B) înregistrarea Doppler pulsată a fluxului VS chiar proximal de valva aortică (Ao) dintr-o abordare apicală pentru calculul volumului bătăi.....	26
Figura 7 Măsurarea $dp/dt$ .....	28
Figura 8 Indicele TEI.....	29
Figura 9 Paternul de umplere normală a VS.....	28
Figura 10: Determinarea timpului de relaxare izovolumetric.....	28
Figura 11: Doppler mod-M, Viteza de propagare.....	28
Figura 12: Doppler Tisular la nivelul inelului mitral.....	29

Figura13 Markeri de urmarire (spiculi).....	30
Figura14 Direcția de mișcare a cordului.....	31
Figura15 Elemente de nomenclatură in ecografia speckle tracking.....	32
Figura 16 În partea dreaptă:parametrii de urmărire sunt raportați la linia endo-epicardică sau miocardică mijlocie sau la intregul perete ventricular.In partea stanga, componenta longitudinală sau circumferențială a multor parametri este direcționată tangențial de linia respectivă (Ct), în timp ce componenta radială este direcționată perpendicular pe aceasta(cp)[78].....	34
Figura17 Incidențele cele mai folosite în ecografia speckle tracking .....	34
Figura18 Segmentele ventriculului stâng în incidența paresternal ax scurt.....	36
Figura19 Ecocardiografie bidimensională speckle-tracking la nivelul ventriculului stâng.(A) Analiza longitudinală a deformării în apical 2,3, și 4 camere de vedere (GLPS); (B). Rezultate .....	52
Figura20 Masuratori prin elastografia tranzitorie controlată de vibrații și paramentru de atenuare controlată .....	54
Figura21 Distribuția vârstei la pacienții cu sindrom metabolic.....	66
Figura22 Corelații între variabilele independente asociate cu afectarea subclinică sistolică a VS la pacienții cu SM .....	72
Figura23 Repartiția lotului studiat pe sexe .....	82
Figura24 Prezența diabetului zaharat de tip 2 în lotul studiat .....	83
Figura25 Prezența disfuncției diastolice a VS în lotul studiat.....	84

#### XIV

Figura26	Prezența disfuncției sistolice a VS în lotul studiat.....	85
Figura27	Elastografie tranzitorie controlată de vibrații (ETCVH) și parametrul controlat al atenuării (PCA) de pe dispozitivul Fibroscan®.....	91
Figura28	Ecografia 2d- speckle tracking (STI) atriala stângă .....	93
Figura29	Distribuția lotului de studiu pe grupe de vârstă .....	99
Figura30	Corelații între variabilele independente asociate cu disfuncția diastolică subclinică a VS la pacienții cu sindrom metabolic.....	106
Figura31	Comparația curbelor caracteristicilor de funcționare ale receptorului (ROC) ale variabilelor independente asociate cu disfuncția diastolică subclinică a VS la pacienții cu sindrom metabolic.....	107

## INDEXUL TABELELOR

Tabelul1 Diagnosticul diferențial al BFGNA.....	12
Tabelul2 Valori Nominale.....	32
Tabelul3 Caracteristicile clinice și bioclinice ale pacienților cu SM și grupul de control .....	64
Tabelul4 Caracteristicile ecografice ale pacienților cu sindrom metabolic .....	67
Tabelul5 Evaluarea hepatică a fibrozei și steatozei la pacienții cu SM.....	68
Tabelul6 Factorii asociați cu disfuncția sistolică în cazul pacienților cu SM .....	70
Tabelul7 Caracteristicile clinice și biologice ale pacienților din studiu .....	100
Tabelul8 Evaluare steatozei și fibrozei hepatice la internare .....	101
Tabelul9 Date ecografice la pacienții cu SM și ale celor din grupul de control .....	102
Tabelul10 Date ecografice ale atriului stâng la pacienții cu SM și la grupul de control .....	103
Tabelul11 Corelații dintre disfuncția diastolică a VS și parametrii ecografici ai ecografiei 2D-speckle-tracking la nivelul atriului stâng .....	105

## MULȚUMIRI

Finalizarea tezei de doctorat reprezintă momentul în care se încheie o perioadă importantă din pregătirea mea profesională și este rezultatul efortului susținut pe parcursul perioadei de doctorand. Ea se datorează celor care m-au ajutat, mi-au fost alături și împreună cu care am format o echipă pe plan profesional și numai.

Doresc să le adresez mulțumiri tuturor acelor oameni minunați care mi-au oferit consultanță științifică și care și-au rupt din timpul lor pentru a-mi oferi ajutor.

Deosebită stimă și recunoștință datorez **Doamnei Profesor Universitar Dr.Mirela Tomescu**, în calitate de coordonator științific, pentru efortul depus și pentru răbdarea de care a dat dovadă în îndrumarea permanentă pe parcursul elaborării și redactării acestei teze de doctorat.

Mulțumiri speciale colectivului medical de la Clinica de Cardiologie ASCAR care într-un mod direct sau indirect au avut o contribuție sau au oferit un sprijin în realizarea acestei teze de doctorat, **Dr.Ioana Cîtu, Dr.Mavrea Adelina, Dr.Andor Minodora**.

O mulțumire de suflet o adresez Domnului **Dr Olariu Ioan** pentru sfaturile și încurajările oferite de-a lungul pregătirii mele profesionale la Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara.



## INTRODUCERE

De-a lungul anilor mai multe definiții pentru sindromul metabolic au fost propuse de către asociațiile științifice majore. Aceste definiții diferă oarecum în ceea ce privește criteriile și valorile prag dar în general, toate sunt de acord asupra componentelor esențiale ale sindromului. Definițiile propuse sunt destinate să ajute la identificarea persoanelor cu risc crescut de a dezvolta patologii cardiovasculare pe termen lung și care ar putea beneficia de prevenția primară cardiovasculară.

Diagnosticul de sindrom metabolic ar trebui să fie utilizat concomitent cu algoritmi de predicție standard, cum ar fi scorul de risc Framingham și Modelul de Predicție Diabetică care au o predicție mai corectă a riscului pe termen scurt. Sindromul metabolic (MetS) are o implicare majoră în sănătatea publică și reprezintă o provocare clinică la nivel mondial. Datorită urbanizării prevalența obezității este mai mare și se datorează unor obiceiuri de viață sedentară asociat cu un aport caloric crescut. Sindromul metabolic se referă la prezența simultană a mai mulți factori de risc cardiovascular cunoscuți inclusiv rezistența la insulină, obezitate, dislipidemia și hipertensiunea. Aceste condiții sunt corelate și împărtășesc mecanisme fiziopatologice și căi subiacente comune. Este important de știut acest lucru din mai multe motive. În primul rând se pot identifica pacienții cu risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare și diabet zaharat tip 2. În al doilea rând, luând în considerare relațiile dintre componentele sindromului metabolic, putem fi în măsură să înțelegem mai bine fiziopatologia care le leagă și riscul crescut de a dezvolta boli cardiovasculare. În al treilea rând o definiție cuprinzătoare pentru sindromul metabolic și caracteristicile sale cheie ar facilita cercetarea cauzelor sale și,

sperăm, ar duce la noi perspective asupra abordărilor farmacologice, a stilul de viață precum și nu în ultimul rând prevenția primară. Prezența sindromului metabolic determină o creștere de 5 ori a riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 2 și de 2 ori riscul de a dezvolta boli cardiovasculare în următorii 5-10 ani. Mai mult, pacienții cu sindrom metabolic prezintă un risc de 2 până la 4 ori de accident vascular cerebral și de infarct miocardic. De asemenea aceștia prezintă o prevalență crescută a decesului datorat factorilor de risc comparativ cu cei fără sindrom metabolic indiferent de istoric anterior de evenimente cardiovasculare. În acest capitol voi încerca să revizuiesc definițiile actuale pentru sindromul metabolic și importanța conceptului. O versiune a definiției date de către Organizația Mondială a Sănătății sindromului metabolic prezentă în Codul internațional de clasificare a bolilor (ICD-9) permite rambursarea asistenței medicale

## **PARTEA GENERALĂ**

### **1.ACTUALITĂȚI ÎN DEFINIREA SINDROMULUI METABOLIC**

Deși termenul de „sindrom metabolic” a fost folosit pentru prima dată de Hanefeld și Leonhardt la începutul anilor 1980 [1, 2] observația că anumite tulburări metabolice păreau să coexiste au fost observate încă de la începutul secolului trecut, când medicii Kylin și Marañon care au descris asocierea frecventă în mod independent a diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale [3]. De atunci, sindromul metabolic a fost etichetat în mod diferit ca și sindromul X sau sindromul de rezistență la insulină, iar definiția sa a fost modificată pe măsură ce se știa mai mult despre fiziopatologia sindromului și caracteristicile clinice asociate. Gerald Reaven a introdus conceptul de rezistență la insulină ca factor etiologic comun pentru grupul de tulburări metabolice și tulburări pe care le-a denumit colectiv Sindromul X. În plus față de hipertensiune, definiția Reaven a inclus scaderea toleranței la glucoză, hiperinsulinemie, niveluri ridicate de lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL) și niveluri scăzute de lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL) [4]. Obezitatea centrală a fost adăugată ulterior ca o caracteristică clinică a sindromului metabolic de către Norman Kaplan [5], iar definițiile actuale includ acum următoarele caracteristici cheie: hiperinsulinemie sau rezistență la insulină, dislipidemie, hipertensiune arterială și obezitate cu un accent deosebit pe obezitatea centrală.

#### **OMS 1999:**

Prezența rezistenței la insulină sau a glucozei a jeun  $> 6,1 \text{ mmol / L}$  ( $110 \text{ mg / dl}$ ), test de toleranță la glucoză la 2 h  $> 7,8 \text{ mmol}$  ( $140 \text{ mg / dl}$ ) împreună cu două sau mai multe dintre următoarele:

HDL colesterol  $<0,9$  mmol / L (35 mg / dl) la bărbați,  $<1,0$  mmol / L (40 mg / dl) la femei

Trigliceride  $> 1,7$  mmol / L (150 mg / dl).

Raportul talie / șold  $> 0,9$  (bărbați) sau  $> 0,85$  (femei) sau IMC  $> 30$  kg / m<sup>2</sup>.

Tensiunea arterială  $>140/90$  mmHg.

#### **NCEP (Programul Național de Educație a Colesterolului) ATP3 2005:**

Prezența a trei sau mai multe dintre următoarele:

Glicemia a jeun mai mare de 5,6 mmol / L (100 mg / dl) sau tratamentul medicamentos pentru glicemia crescută.

HDL colesterol  $<1,0$  mmol / L (40 mg / dl) la bărbați,  $<1,3$  mmol / L (50 mg / dl) la femei sau tratament medicamentos pentru HDL-C scăzut.

Trigliceride din sânge  $> 1,7$  mmol / L (150 mg / dl) sau tratament medicamentos pentru trigliceride crescute.

Talie  $> 102$  cm (bărbați) sau  $> 88$  cm (femei).

Tensiunea Arterială  $>130/85$  mmHg sau tratament medicamentos pentru hipertensiune arterială.

#### **IDF (Federația Internațională de Diabet) 2006:**

Talie  $> 94$  cm (bărbați) sau  $> 80$  cm (femei) împreună cu prezența a două sau mai multe dintre următoarele:

Glicemie mai mare de 5,6 mmol / L (100 mg / dl) sau diabet diagnosticat

HDL colesterol  $<1,0$  mmol / L (40 mg / dl) la bărbați,  $<1,3$  mmol / L (50 mg / dl) la femei sau tratament medicamentos pentru HDL-C scăzut.

Trigliceride din sânge  $> 1,7$  mmol / L (150 mg / dl) sau tratament medicamentos pentru trigliceride crescute.

Tensiunea arterială >130/85 mmHg sau tratament medicamentos pentru hipertensiune arterială.

### **1.1. INCIDENȚA ȘI PREVALENȚA SINDROMULUI METABOLIC**

Incidența sindromului metabolic este adesea asemenatoare cu incidența obezității și a diabetului zaharat de tip 2. Conform datelor NHNES (Institutul Național de Sănătate și Nutriție) în perioada 1988-2010, indicele de masă corporală mediu în SUA a crescut cu 0,37% pe an, atât la bărbați, cât și la femei, iar circumferința taliei a crescut cu 0,37 la bărbați și, respectiv, cu 0,27% la femei. Conform datelor CDC (Centrul de control și prevenție a Diabetului) publicate în 2017, aproximativ 30,2 milioane de adulți cu vârsta de 18 ani sau 12,2% dintre adulții din SUA au avut diabet zaharat de tip 2. Un sfert dintre aceștia (23,8%) nu erau conștienți de prezența diabetului. Incidența diabetului zaharat tip II a crescut odată cu vârsta, ajungând la un nivel ridicat de 25,2% în rândul persoanelor în vârstă din SUA (65 de ani) prevalența sindromului metabolic fiind de aproximativ trei ori mai mare.

Conform sondajului global de obezitate din 195 de țări, realizat în 2015, 604 de milioane de adulți și 108 de milioane de copii erau obezi

### **1.2. FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI METABOLIC**

Sindromul metabolic presupune o stare de inflamație cronică ca o consecință a interacțiunii complexe între factori genetici și factori de mediu. Rezistența la insulină, adipozitate viscerală, dislipidemia aterogenă, disfuncție endotelială, hipertensiunea arterială, starea de hipercoagulabilitate precum și stresul cronic sunt câteva elemente care constituie acest sindrom[9].

### **1.2.1 OBEZITATEA ABDOMINALĂ**

Este în principal cauzată de consumul excesiv de alimente cu un conținut caloric crescut asociat cu o activitate fizică redusă. Țesutul adipos este un amestec eterogen de adipocite, preadipocite și poate răspunde rapid și dinamic la modificările excesului de nutrienți prin hipertrofie și hiperplazie adipocitară [10].

### **1.2.2 FACTORUL DE NECROZĂ TUMORALĂ**

Este un mediator paracrin în adipocite și pare să acționeze local pentru a reduce sensibilitatea la insulina a adipocitelor [9].

### **1.2.3 PROTEINA C REACTIVĂ**

Nivelurile crescute de CRP se asociază cu leucocitoză, rezistență la insulină, indice de masă corporală crescut și hiperglicemie [13].

### **1.2.4. INTERLEUKINA 6**

Interleukina 6 (IL-6) este eliberată atât de țesutul adipos cât și de țesutul muscular scheletar. Are o acțiune atât inflamatoare cât și antiinflamatoare.

### **1.2.5 ADIPONECTINA**

Reglează metabolismul lipidelor și a glucozei, crește sensibilitatea la insulină, reglează aportul alimentar și greutatea corporală și protejează împotriva inflamației cronice [17]. Are un rol antiaterogen prin acțiunea multifactorială care include o inhibare a activării endoteliale, o reducere a activității macrofagelor în celulele spumoase precum și inhibarea proliferării tunicii medii arteriale, remodelare caracteristică dezvoltării plăcii aterosclerotice [17].

## **LEPTINA**

Reprezintă o adipokină implicată în reglarea sațietății și aportul caloric[20].Nivelurile plasmatiche de leptină sunt crescute în timpul dezvoltării obezității și scăzute în timpul pierderii în greutate.

### **1.2.7 DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ**

Se caracterizează printr-o afectare a vasodilatației dependentă de endoteliu, o reducere a COMPLAINTEI arteriale și un proces de ateroscleroză accelerate [23].

### **1.2.8 STRESUL CRONIC ȘI ACȚIUNEA GLUCOCORTICOIZILOR**

Hipersecreția mediatorilor de stres cum ar fi cortizolul la indivizii cu o predispoziție genetică asociată cu factorii de mediu, poate duce la acumularea de adipocite la nivel visceral ca urmare a hipercorticismului cronic, la scăderea secreției hormonului de creștere, și hipogonadism.

## **2.BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC**

### **INTRODUCERE**

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este cea mai frecventă formă de boală hepatică și o cauză principală de morbiditate și mortalitate atât în țările dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare [28].Un număr mare de studii sugerează în prezent că BFGNA nu se limitează doar la ficat, ci poate reprezenta mai degrabă o parte majoră a unei boli multisistemice

## 2.1 DEFINIȚIE ȘI DIAGNOSTIC

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este definită ca o patologie care cuprinde de la o simplă depunere a țesutului adipos în ficat la steatoză progresivă ce asociază hepatocitiloză, fibroză, ciroză și, în unele cazuri, carcinom hepatocelular (HCC). Această patologie descrie prezența steatozei hepatice în absența unei cauze secundare de acumulare a grăsimi hepatice, cum ar fi ingestia de alcool, definit ca un consum zilnic de alcool > 20 g / zi pentru femei sau > 30 g / zi pentru bărbați [31]. BFGNA este un diagnostic de excludere și, în mod convențional, există două abordări posibile pentru diagnosticul acestia, prin evaluare invazivă și non-invazivă.

## 2.2 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

*Tabelul 1 Diagnostic diferențial al BFGNA[36].*

Condiții asociate cu Steatoza hepatică	Mecanism de acțiune	Referința
<b>Alcool (&gt; 20 g / zi (femei) sau &gt; 30 g / zi (bărbați))</b>	Schimbarea stării Redox: inhibarea oxidării acidului gras, inducerea de lipogeneză, alterarea secreției VLDL în ficat	[22]
<b>HCV</b>	Alterarea secreției VLDL în ficat rezistentă la insulină. Disfuncție mitocondrială și stres oxidativ	[23]
<b>Medicamente (metotrexat, corticosteroizi)</b>	Inhibarea oxidării acidului gras, inducerea lipogenezei, disfuncție mitocondrială, secreție hepatică lipidică afectată, rezistentă la insulină	[24]
<b>Tulburări ale metabolismului lipidic: a/hipobetalipoproteinaemia,</b>	Secreție hepatică lipidică afectată, hidroliza deteriorată a esterilor colesterolului și a trigliceridelor.	[25],[26]



<b>boala Wolman</b>		
<b>Tulburări de depozitare a metalelor: Wilson Boală</b>	Disfuncție mitocondrială indusă de cupru	[27]
<b>Hepatită autoimună</b>	Efecte mediate de medicamente	[28]
<b>Boala celiacă</b>	Creșterea în greutate la dieta fără gluten Mobilizare lipidică hepatică afectată Malabsorbție intestinală	[29]
<b>Tulburări endocrine: hipotiroidism, hipopituitarism, sindromul ovarului polichistic</b>	Utilizarea redusă a lipidelor hepatice Rezistența la insulina Secreție de insulină afectată	[30-33]
<b>Înfometarea, alimentația parenterală</b>	Secreție hepatică lipidică afectată Beta-oxidare mitocondrială redusă	[34]
<b>Lipodistrofia</b>	Rezistență la insulină și acumulare ectopică de grăsime	[35]

### 2.3 CARACTERISTICILE EPIDEMIOLOGICE ALE BOLII FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC

BFGNA reprezintă principala etiologie a bolilor hepatice în țările dezvoltate, prevalența fiind în creștere și în țările în curs de dezvoltare [36,37]. Conform studiului efectuat de Younossi și colab, prevalența globală a BFGNA la populația adultă este de 25% [37]. Este interesant de menționat că incidența BFGNA este în continuă creștere în paralel cu creșterea incidenței obezității și a diabetului, deși nu este clar dacă steatoza este cauza sau o consecință a stării metabolice [38].

### 2.4 EVOLUȚIA NATURALĂ A FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC

BFGNA include un spectru larg de leziuni hepatice cauzate de depozitele de grasimi de la nivel hepatic care in timp vor duce la fibroză hepatică și hepatocarcinomul(HCC).

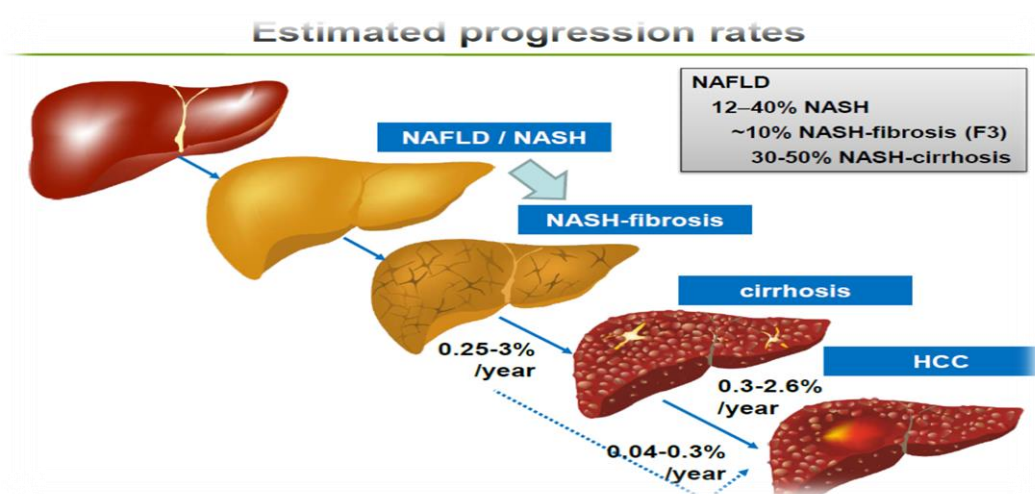


Figura 1 Evoluția naturală a steatozei hepatice[49]

## 2.5 CARACTERISTICILE BFGNA

Patogeneza BFGNA este multifactorială, factorii genetici, factorii de mediu cât și cei metabolici interacționează pentru a promova acumularea de grăsimi în hepatocite. În trecut cea mai susținută teorie a fost „cele doua patogeneze”. Acesta susține că rezistența la insulină duce la depunerea trigliceridelor în ficat, rezultând steatoză, ceea ce va declanșa acțiunea celui de-al doilea mecanism respectiv stresul oxidativ cu epuizarea ATP-ului celular și formarea de endotoxine ducând în cele din urmă la inflamație, fibroză și hepatocarcinom. În prezent această teorie a fost înlocuită cu „patogeneza multifactorială”. Aceasta afirmă că mai mulți factori etiopatogeni acționează în

mod paralel sau secvențial și cumva sinergic asupra unui pacient predispus genetic ceea ce va defini spectrul fenotipic al bolii (figura 1) [110].

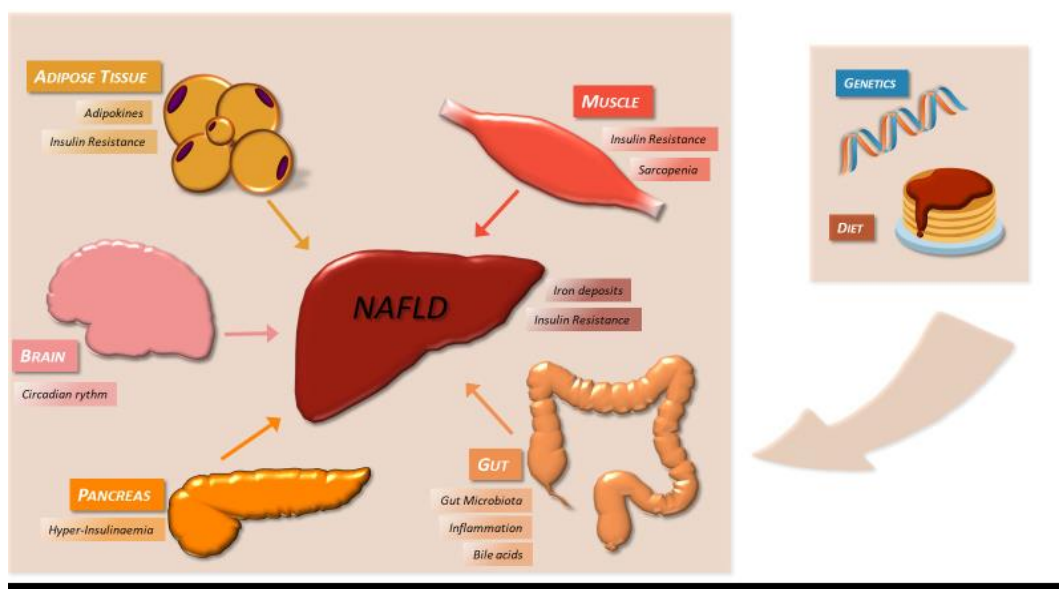


Fig 2 Patogeneza multifactorială a BFGNA[50]

### 2 5.1 FACTORII GENETICI

Asocierea la nivel genomic și expresiile genice a mai multor gene pot contribui la dezvoltare și progresia BFGNA. Aceste secvențe joacă un rol central prin diferite căi: lipogeneza, oxidarea fierului, transport de lipoproteine, homeostazia glucozei, inflamație.

### 2 5.2 REZISTENȚA LA INSULINĂ ȘI FACTORII METABOLICI

Rezistența la insulină a fost identificată în mod tradițional ca factorul fiziopatologic cheie în dezvoltarea BFGNA astfel, mulți autori consideră ca manifestarea hepatică a sindromului metabolic.

### **2 5.3 DIETA**

După cum am menționat mai sus, dieta este responsabilă pentru 15% din trigliceridele de la nivel hepatic în BFGNA [65]. Compoziția alimentației și aportul caloric par să fie legate de BFGNA cu toate acestea, mai mult decât consumul de grăsimi, se pare că carbohidrații sunt principalii factori responsabili pentru BFGNA [66]. Ei furnizează acetil-CoA pentru sinteza hepatică prin intrarea în ciclul Krebs și furnizează scheletul glicerol pentru formarea trigliceridelor. Chiar dacă glucoza este principalul precursor al acetil-CoA utilizat pentru sinteza hepatică de trigliceride, fructoza este un substrat lipogenic extraordinar. Are un metabolism hepatic selectiv ocolind fosfofructokinază-1 și furnizând acetil-CoA prin intermediul fructokinazei hepatice. Spre deosebire de glucoză, fructoza nu stimulează secreția de insulină, evitând expunerea cronică a țesuturilor ce facilitează rezistența la insulină. În cele din urmă consumul de fructoză pare să stimuleze pofta de mâncare creșterea nivelului de grelină și acționând asupra sistemului nervos central [67].

### **2 5.4 OBEZITATEA**

Obezitatea este strict legată de steatoza hepatică. Țesutul adipos este un organ endocrin foarte activ care produce hormoni și citokine cunoscute sub numele de adipokine sau adipocitokine. Acestea mediază interacțiuni endocrine, inflamatorii și imunologice, protejând sau favorizând rezistența la insulină și steatoza hepatică [68]

### **2 5.5 DEPOZITELE DE FIER**

Depozitele de fier par să joace un rol în progresia boli ducând spre inflamație și fibroză, în timp ce rolul lor în dezvoltarea steatozei este încă dezbătut. Într-adevăr, studiul IIRON2 a adus noi dovezi privind relația dintre depozitele hepatice de fier și sensibilitatea la insulină, demonstrând că, concentrații mari de fier sunt asociate cu o adiponectină serică mai mare și sensibilitate crescută la insulină [71].

### **3 EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICĂ CONVENȚIONALĂ 2D ÎN SINDROMUL METABOLIC**

#### **3.1 EVALUAREA FUNCȚIEI SISTOLICE**

##### **3.1.1 EVALUAREA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ A FUNCȚIEI SISTOLICE (PARAMETRII 2D ȘI M-mode)**

Funcția sistolică globală și regională a VS este evaluată în mai multe incidente respectiv: parasternal ax lung, parasternal ax scurt, apical 2-3-4-5 camere. De obicei, fracția de ejeecție este estimată în intervale de 5% până la 10% (adică 20%, 30%, 40% și așa mai departe) sau este raportat un interval estimat al fracției de ejeecție (de exemplu, de la 20% până la 30%). Funcția regională este evaluată calitativ prin împărțirea ventriculului în segmente corespunzătoare anatomiei arterelor coronare și apoi cuantificată mișcarea peretelui pe o scară de la 1 la 4, normokinetic (scor = 1), hipokinetic (scor = 2), akinetic (scor = 3), sau diskinetic (scor = 4). Funcția globală a VS poate fi evaluată folosind modificări ale dimensiunilor și volumelor VS între diastola și sistola VS. Calculele recomandate sunt următoarele: Fracția de scurtare, Fracția de ejeecție (EF), Volumul bătaie (SV). La o examinare standard, dimensiunea ventriculară este măsurată în incidența parasternal ax lung și scurt, la nivelul

vârfurilor cuspelor mitrale, perpendicular pe axa lungă a ventriculului (Fig.3) și se măsoară în telediastolă și telesistolă. Sfârșitul diastolei este definit ca debutul complexului QRS, primul cadru după închiderea valvei mitrale sau volumul ventricular maxim. Sistola este definită ca cel mai mic volum ventricular după închiderea valvei aortice[74].

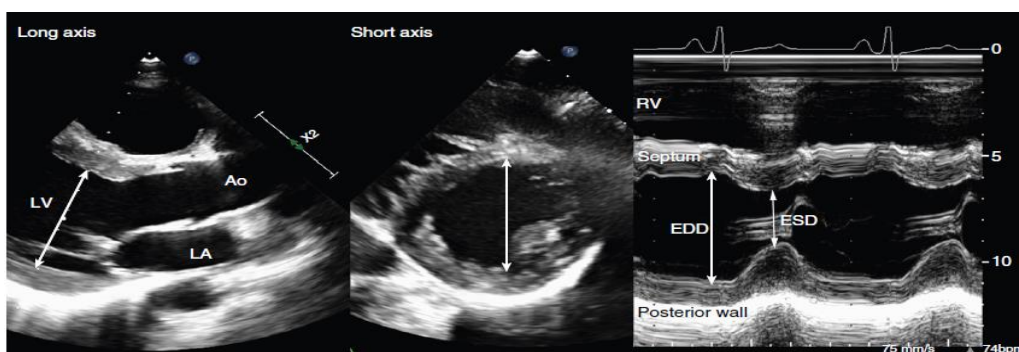


Figura 3 : Măsurători în parasternal stâng ax scurt și lung și în modul M la nivelul VS. Diametrul tele-diastolic a VS (EDD) și diametrul tele-sistolic (ESD)

Dimensiunile interne ventriculare sunt măsurate de la marginea anterioară a endocardului septal la marginea anterioară a endocardului peretelui posterior. Prin intermediul acestor măsurători se poate determina fracția de scurtare, intervalul normal fiind de aproximativ 25% până la 45%, acest parametru fiind mai puțin folosit în practica clinică. În incidența apicală, cu ajutorul modul M se poate măsura excursia sistolică a inelului mitral spre apexul ventricular. Subiecții normali au mișcarea inelului mitral către apex  $\geq 8$  mm, cu o valoare medie de  $12 \pm 2$  mm. Sensibilitatea mișcării  $< 8$  mm a inelului mitral este de 98%, cu o specificitate de 82% pt identificarea unei fracții de ejeecție  $< 50\%$ .

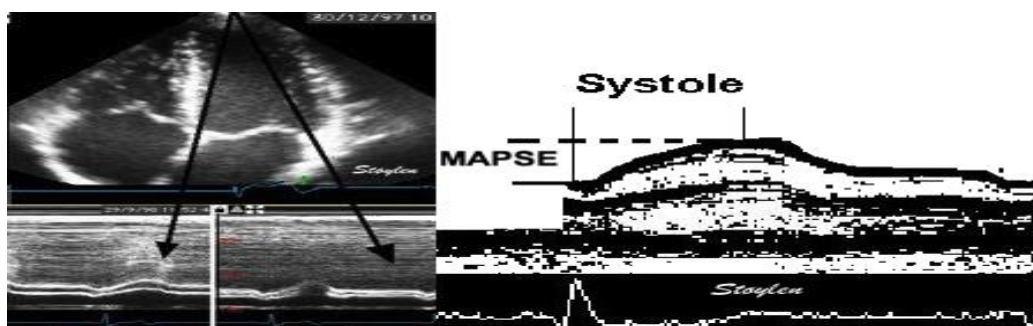


Figura 4 : Tehnica măsurări MAPSE (mișcarea sistolică a inelului mitral)

Determinarea ecocardiografică 2D a volumelor ventriculare se bazează pe trasarea graniței endocardice la final de diastolă și telesistolă în unul sau mai multe incidențe apicale. Condiții pentru evaluarea corectă prin ecocardiografie 2D sunt: planuri sau imagine standard neoblice, includerea apexului ventriculului, definiție endocardică adecvată, identificarea precisă a margini endocardului. Deoarece ecocardiografia 2D este o tehnică tomografică, calculele de volum ale VS se bazează pe ipoteze geometrice despre forma ventriculului. Cea mai robustă și practică metodă de utilizare clinică este regula lui Simpson sau metoda discurilor, care calculează volumul ventricular ca suma unei serii de paralele „felii” de la vârf la bază. Abordarea apicală necesită trasarea granițelor endocardice în telediastolă și telesistolă în incidențele apicale două și patru camere (Fig. 5). Volumul telediastolic se calculează din imaginea telediastolică obținută iar volumul telesistolic se calculează din imaginea telesistolice.

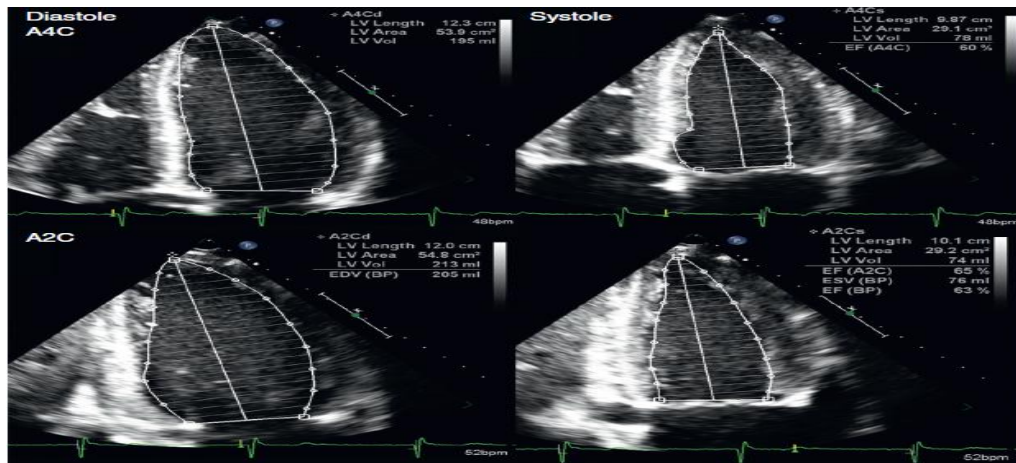


Figura 5: Frația de ejeție determinată prin metoda discurilor. Apical 2 și 4 camere

### 3.1.2 EVALAUREA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ A FUNCȚIEI SISTOLICE (PARAMETRII DOPPLER)

#### 3.1.2.1 VOLUMUL BATAIE CIRCULANT

Conceptual, ventriculul stâng ejectionează un volum de sânge în aorta cilindrică la fiecare bătaie. Baza acestui cilindru este secțiunea transversală sistolică a tractului de ejeție a VS, în timp ce înălțimea acestuia este de distanță parcursă în medie de eritrocite în timpul ejeției pentru fiecare sistola. Această distanță este exprimată ca integrală a curbei sistolice Doppler viteza-timp deoarece viteza este prima derivată a distanței



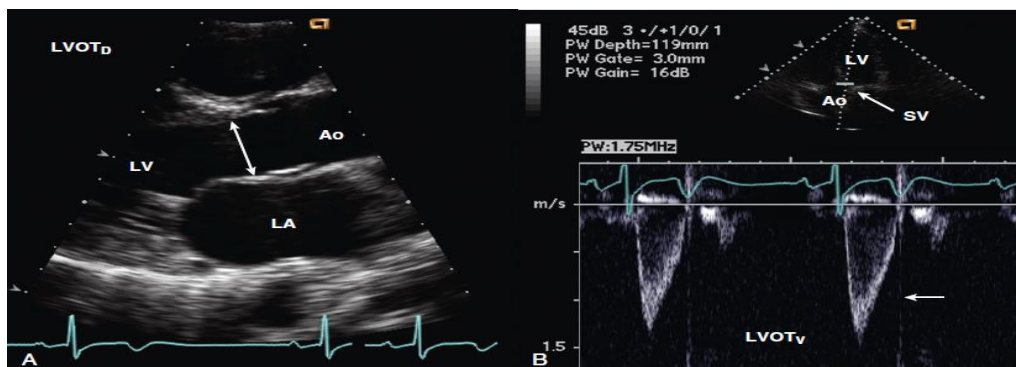


Figura 6:Calculul Doppler al volumului batae al ventriculului stâng. (A) Măsurarea diametrului tractului de ejeție a VS (LVOTD) și (B) înregistrarea Doppler pulsată a fluxului VS chiar proximal de valvă aortică (Ao) dintr-o abordare apicală pentru calculul volumului batae.

### 3.1.2.2 RATA DE CREȘTERE A PRESIUNII VENTRICULARE ( $dp/dt$ )

Când este prezentă insuficiența mitrală, anvelopa doppler continua indică diferența instantanee de presiune dintre ventriculul stâng și atriul stâng în sistolă. Având în vedere rata rapidă de creștere a presiunii VS în sistolică normală și presiune scăzută în atriul stâng, insuficiența mitrală prezintă de obicei o creștere rapidă la viteza maximă ca conform ecuației lui Bernoulli. Dacă rata de creștere în presiunea ventriculară este redusă din cauza disfuncției VS, rata de creștere a vitezei *Jetul de regurgitare mitrală este de asemenea redus.*

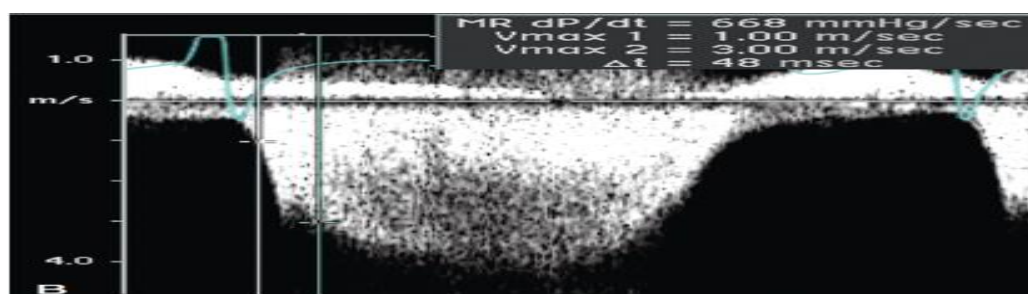


Figura 7 : Măsurarea  $dp/dt$

### 3.1.2.3 INDICELE DE PERFORMANȚĂ MIOCARDICĂ

Este o metodă de apreciere a performanței globale a ventriculului stâng la adulți, indice definit prin raportul dintre suma timpilor de contracție și relaxare izovolumetrică și timpul de ejeecție al ventriculului stâng (VS).

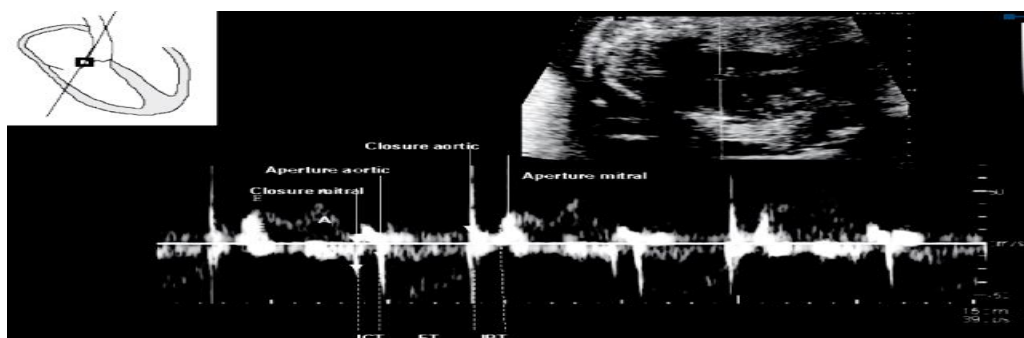


Figura 8 :Indicele TEI

## 3.2 EVALUAREA FUNCȚIEI DIASTOLICE

Din punct de vedere clinic, evaluarea presiunii diastolice este adesea utilizată în managementul pacientului. Presiunile de „Umplere” diastolică includ presiunea diastolică din ventriculul stâng și presiunea medie din atriu stâng. Presiunea diastolică a VS reflectă presiunea după umplerea completă și presiunea atrială stângă reflectă presiunea medie în atriu în timpul diastolei. Clinic, presiunea atrială este estimată de presiunea venele pulmonare.

### 3.2.1 FLUXUL DIASTOLIC MITRAL

Fluxul de la nivel ventricular poate fi înregistrat la aproape toți pacienții în incidența apicală fie cu patru camere. Această fereastră permite alinierea paralelă între fasciculul de ultrasunete și direcția de umplere VS. Velocitățile de umplere ar trebui înregistrate folosind doppler pulsat cu volumul eșantion poziționat la 2 - 3 mm de vârful cuspelor mitrale (pentru evaluarea funcției

diastolică) sau la nivelul inelului mitral (pentru măsurarea debitelor volumice și a duratei de umplere atrială) ( Fig.9).

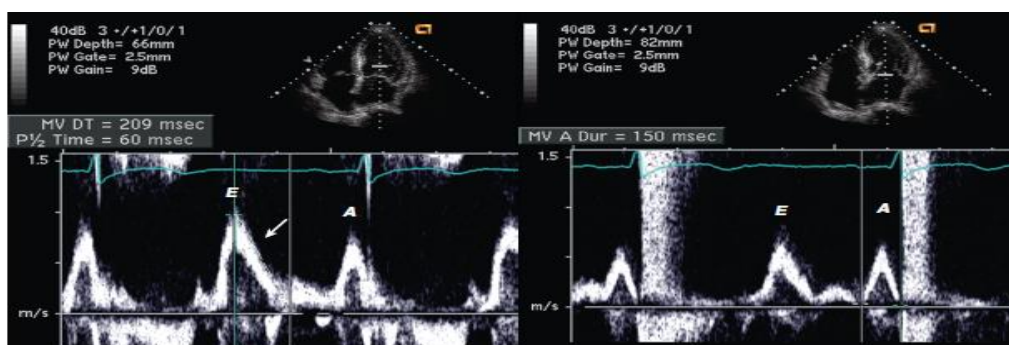
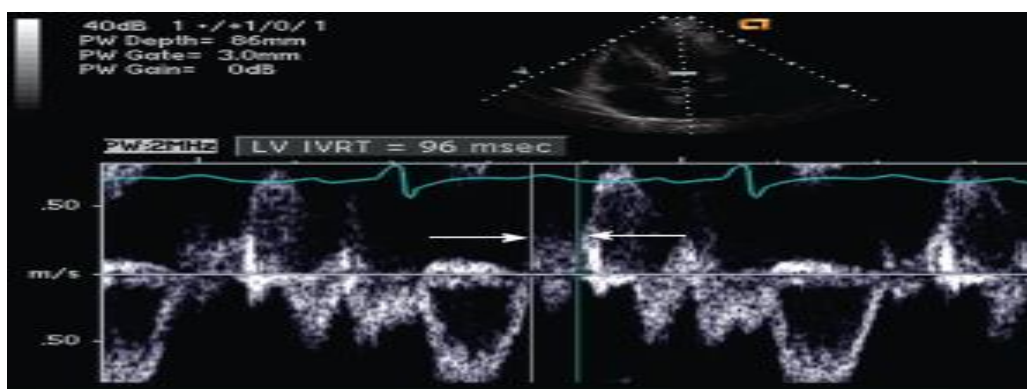


Figura:9 Paternul de umplere normală a VS

### 3.2.2 TIMPUL DE RELAXARE IZOVOLUMETRIC

Timpul de relaxare izovolumică (IVRT) este interval de timp dintre închiderea valvei aortice și deschiderea valvei mitrale. Un timp normal de relaxare izovolumică este de aproximativ 50 până la 100 ms, dar intervalul normal variază cu vârsta și ritmul cardiac.



Figur:10: Determinarea timpului de relaxare izovolumetric

### 3.2.3 VITEZA DE PROPAGARE A FLUXULUI MITRAL

Doppler color în modul M în incidența apicală poate măsura viteza de propagare a sângelui pe măsura ce se deplasează dinspre inel până la apex.

Viteza de propagare a fluxului este redusă cu umplere ventriculară restrictivă și crescută în pericardita constrictivă.

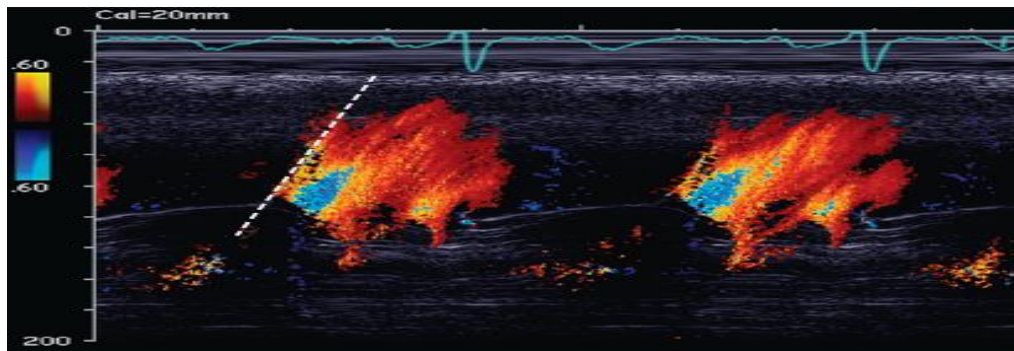


Figura:11: Doppler mod-M, Viteza de propagare a fluxului mitral

### 3.2.4 DOPPLER TISULAR PULSAT

Pe măsură ce VS se umple în diastola, acesta se lungește de la bază până la vârf și se extinde atât în radial cât și circumferențial. Viteza longitudinală de alungirea miocardului în diastolă (și scurtarea în sistolă) poate fi măsurată cu ajutorul dopplerului tisular pulsant cu scala de viteză, amplificarea și filtrele de perete ajustate pentru a afișa viteza mișcării miocardului, mai degrabă decât vitezele fluxului sanguin intracavitar

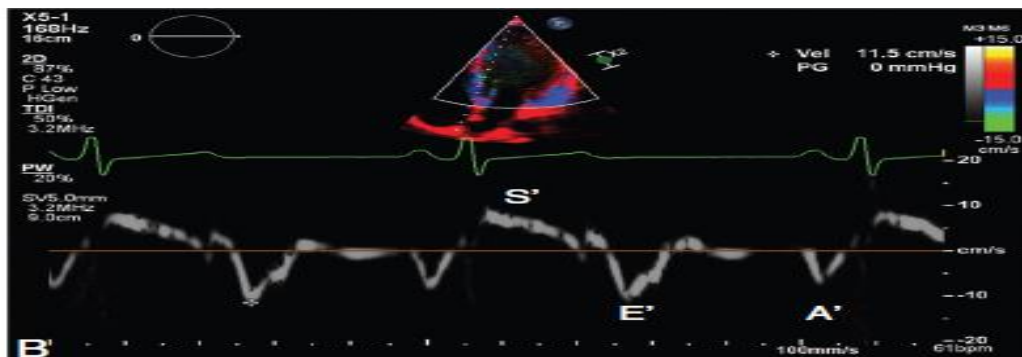


Figura:12: Doppler Tisular la nivelul inelului mitral

#### 4 EVALUAREA FUNCȚIEI SISTOLICE PRIN TEHNICA SPEKLE TRACKING

Ecocardiografia spekle tracking (STE) este o metoda noua neinvaziva de evaluare funcției globale și regionale a ventriculului stâng (VS). Pentru a elimina dependența de unghiul de insonație, studiul deformării miocardice se poate efectua prin tehnica *speckle tracking*. Această metodă se bazează pe urmărirea cadru cu cadru, pe parcursul întregului ciclu cardiac, a direcției și distanței deplasării unor markeri intramiocardici (speculi) rezultați din interacțiunea ultrasunetelor cu țesutul miocardic [75]. Această tehnică ajută la măsurarea deformării (*strain*) la nivelul tuturor segmentelor miocardice și pe toate direcțiile de mișcare. Tehnica este ușor de utilizat și adecvată practicii clinice, dar rezoluția temporală este mai redusă comparativ cu tehnica Doppler tisular.

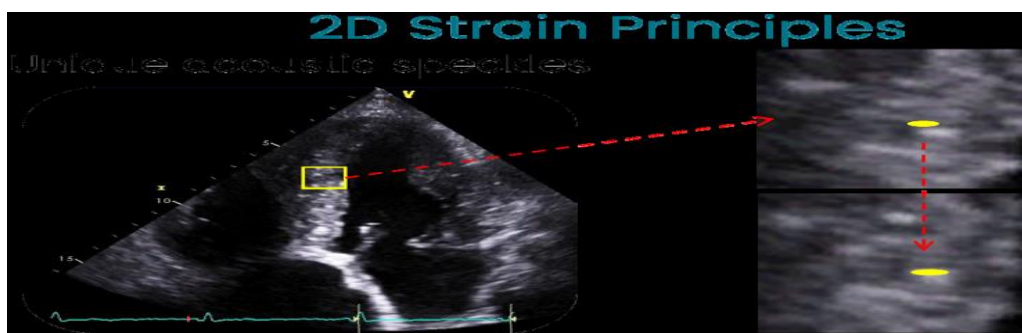


Figura 13: Markeri de urmarire (speculi)

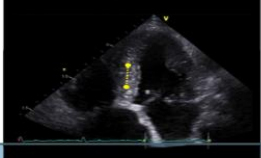

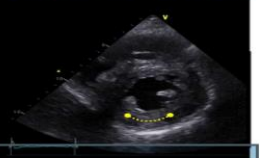
Direction of Motion			
Direction	Longitudinal	Radial	Circumferential
			
<b>Systole</b> <b>(Diastole)</b>	<b>Shortening = -ve</b> <b>(Lengthening = +ve)</b>	<b>Thickening = +ve</b> <b>(Thinning = -ve)</b>	<b>Shortening = -ve</b> <b>(Lengthening = +ve)</b>

Figura 14 Direcția de mișcare a cordului

Reprezentarea *strain*-ului segmentar VS sub forma unei hărți polare permite o caracterizare rapidă a patternului disfuncției ventriculare: difuz în cazul pacienților cu cardiomiopatie dilatativă, urmând teritoriile de distribuție coronariene în cazul pacienților cu boală cardiacă ischemică sau urmând o distribuție specifică în cazul pacienților cu diverse cardiomiopatii [77]. Astfel, valori normale ale *strain*-ului în segmentele apicale și reduse în segmentele medii și bazale au fost raportate la pacienți cu amiloidoză, în timp ce eterogenitatea valorilor care nu respectă teritoriile de distribuție ale arterelor coronare a fost descrisă la pacienți cu miocardită sau cardiomiopatie hipertrofică [77]. Studii utilizând tehnica *speckle tracking* au raportat valori reduse ale deformării miocardice în sens longitudinal și circumferențial la pacienți cu IC cu FEVS păstrată, demonstrând prevalența crescută a elementelor de disfuncție sistolică la această categorie de pacienți și contribuind la o mai bună înțelegere fiziopatologică a sindromului [77].

Tabel Nr2: Valori Nominale



Longitudinal Strain	Circumferential Strain	Radial Strain
Apical septal 21 ± 4	Anterior 24 ± 6	Anterior 39 ± 16
Mid septal 19 ± 4	Lateral 22 ± 7	Lateral 37 ± 18
Basal septal 17 ± 4	Posterior 21 ± 7	Posterior 37 ± 17
Apical lateral 21 ± 7	Inferior 22 ± 6	Inferior 37 ± 17
Mid lateral 19 ± 6	Septal 24 ± 6	Septal 37 ± 19
Basal lateral 19 ± 6	Anteroseptal 26 ± 11	Anteroseptal 39 ± 15

## Nomenclatură

Prin convenție, valorile pozitive sunt destinate alungirii, îngroșării sau rotației în sensul acelor de ceasornic, în timp ce valorile negative sunt destinate scurtării, subțierii sau rotația în sens invers acelor de ceasornic.

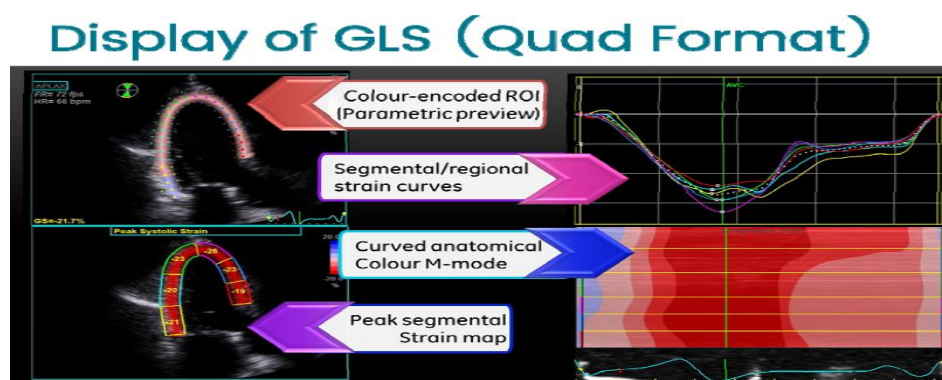


Figura 15 Elemente de nomenclatură în ecografia speckle tracking

## Definiția segmentelor

Segmentele anatomice sunt unitățile anatomice ale miocardului la care vor fi raportate rezultatele diferitelor analize de deformare. Incidenta Apicala: Bazal stanga dreapta: punctele distale ale margini endocardice. Medio-bazal: porțiunea mijlocie dintre marginile bazale ale endocardului. Apex: porțiunea cea

mai indepartata de zona mediobazala. Regiunea de interes (ROI) stânga / dreapta: ROI de la baza stânga / dreapta până la apex

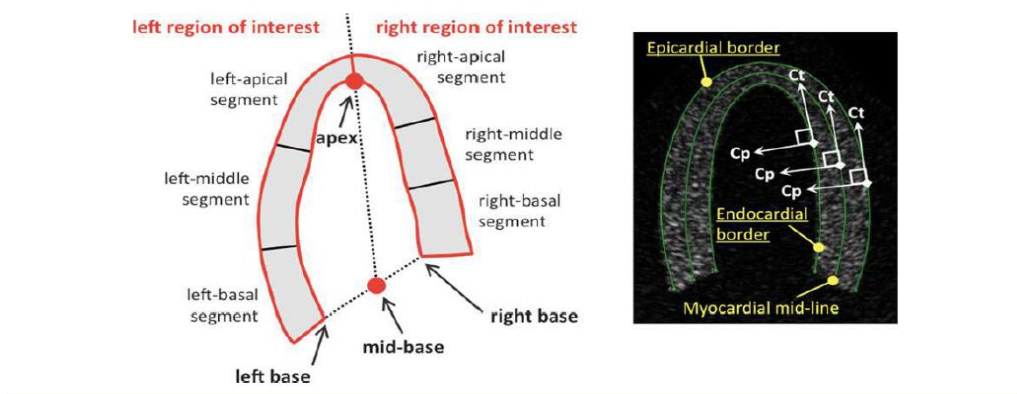


Figura 16 În partea dreaptă: parametrii de urmărire sunt raportați la linia endo-epicardică sau miocardică mijlocie sau la întregul perete ventricular. În partea stângă, componenta longitudinală sau circumferențială a multor parametri este direcționată tangențial de linia respectivă (Ct), în timp ce componenta radială este direcționată perpendicular pe aceasta (Cp)[78]

## Most Common Clinical Application

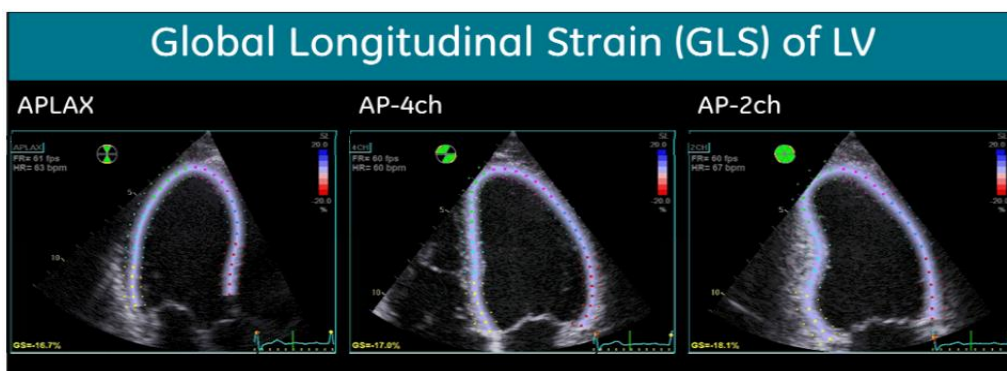


Figura 17: Incidentele cele mai folosite în ecografia speckle tracking [78]



Aceasta incidență este abordată diferit comparativ cu cea apicală: segmentele ar trebui definite prin măsurarea unui unghi aflat în raport egal cu centrul cavității și impune egalitățile de acoperire a unghiului ca și măsura în loc de lungimea țesutului. Alternativ, segmentele pot fi definite ca având o distanță a marginii endocardului egală în cadrul diastolei, asemănător cu incidența apicală. În funcție de modelul de segmentare utilizat, ventriculul stâng în incidența ax scurt este împărțit în patru sau șase segmente. Inserția anterioară a peretelui liber a ventriculului drept este utilizată ca referință anatomică[78].

## Display of GLS (Bull's Eye Plot)

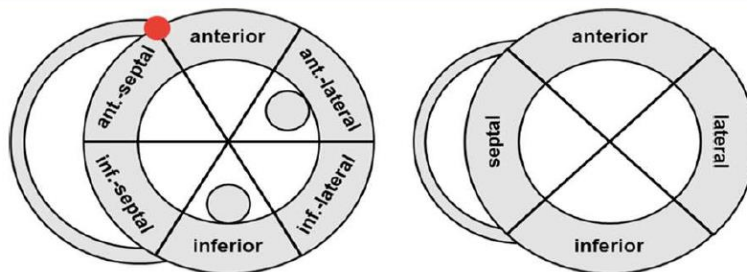
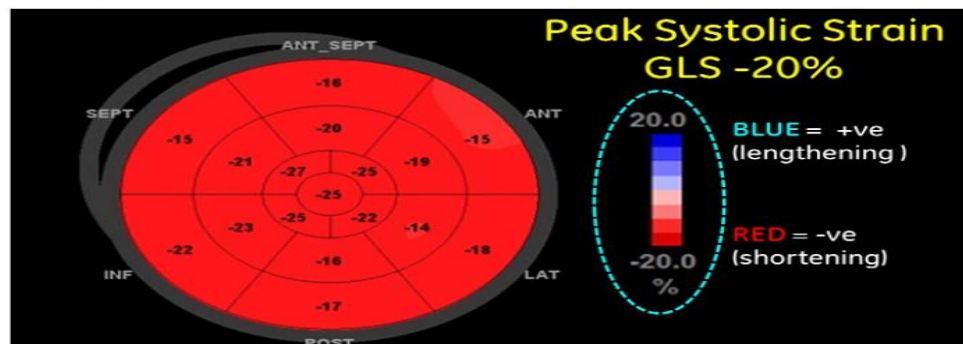


Figura 18 Segmentele ventriculului stâng în incidența parasternal ax scurt

## **PARTEA SPECIALĂ**

### **5.OBIECTIVELE CERCETĂRII**

Obiectivele principale ale tezei au fost:

1. Evaluarea ecocardiografică convențională a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic.
2. Stabilirea unei corelații între disfuncția ventriculară(evaluată prin strainul longitudinal cu ajutorul ecografiei cardiace de tip speckle tracking) și steatoza și fibroza hepatică(detectate prin elastografie și parametru controlat al atenuării)
3. Identificarea parametrilor optimi pentru evaluarea difuncției cardiace la pacienții cu sindrom metabolic și boala ficatului gras non-alcoolic.

## **6 RISCUL CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC ȘI BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC**

### **6.1 MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE DE INTERACȚIUNE ÎNTRE TULBURĂRILE CARDIOMETABOLICE ȘI BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC**

Mecanismele care stau la baza unei interacțiuni între steatoza hepatică nonalcolică și tulburările cardio-metabolice nu au fost încă pe deplin înțelese. În ultimul deceniu legătura dintre aceste două condiții a fost un subiect în plină cercetare. Este bine stabilit că steatoza se asociază cu o prevalență crescută a factorilor de risc tradiționali cardiovasculari în special diabetul zaharat de tip 2 și obezitate, ficatului gras nonalcolic fiind un predictor al evenimentelor cardiovasculare indiferent de asocierea cu factorii de risc tradiționali.

### **6.2 RISCUL DE EVENIMENTE TROMBEMBOLICE**

Bolile hepatice sunt binecunoscute ca fiind responsabile pentru tulburările de coagulare în special leziunile hepatice severe sunt asociate cu producția redusă de factori de coagulare rezultând o creștere a manifestărilor hemoragice. Mai rar, pacienții cirofici pot dezvolta tromboza venoasă portală. Pacienții cu BFGNA pot prezenta o stare protrombotică persistentă, sistemică, care poate reprezenta un risc de complicații trombotice comparativ cu cele hemoragice [88]. Un studiu recent a arătat că ciroza secundar BFGNA este asociată cu un risc crescut de tromboembolism [89].

### **6.3 MARKERII ATEROSCLEROZEI SUBCLINICE**

Pacienții cu BFGNA, adulții și copiii care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru sindromul metabolic (obezitate abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemie și tulburări ale metabolismului glucidic), prezintă, de asemenea, numeroși factori de risc de boli cardiovasculare aterosclerotice [90]. Comparativ cu subiecții din grupul de control (fără steatoză hepatică), cei cu BFGNA prezintă alterarea fluxului arterial mediat de vasodilatație [91] și îngroșarea intimei și mediei carotidiene [92].

Acești parametri sunt markeri dovediți pentru ateroscleroza subclinică și sunt asociați independent cu obezitatea și alți factori de risc cardiovascular [93].

### **6.3.1 LEZIUNILE ATEROMATOASE CAROTIDIENE ȘI RISCUL DE EVENIMENTE CEREBROVASCULARE**

Accidentul vascular cerebral ischemic la pacienții cu BFGNA este unul dintre principalele cauze ale mortalității și handicapului pe termen lung. O meta-analiză a constatat un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic și accident vascular cerebral hemoragic la pacienții cu BFGNA [94].

### **6.3.2 LEZIUNILE ATEROSCLEROTICE CORONARIENE**

S-a observat că pacienții cu boala ficatului gras nonalcoolic au un risc crescut de evenimente coronariene comparativ cu populația generală și în consecință un risc crescut de mortalitate de cauza cardiovasculară [93, 99]. După cum am menționat mai sus BFGNA pare să influențeze riscul cardiovascular, indiferent de prezența factorilor de risc cardiovasculari

tradiționali cum ar fi hipertensiunea arterială și dislipidemia. Un studiu realizat pe 3529 de pacienți supuși tomografiei computerizate coronariene a arătat că BFGNA a fost asociată cu prezența markerilor de afectare subclinică a procesului de ateroscleroză, cum ar fi depozitele de calciu în arterele coronare, chiar și după ajustarea celorlalți factori de risc metabolici [100].

#### **6.4 HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ÎN BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC**

Hipertensiunea arterială este considerată un factor de risc cardiovascular major și reprezintă principala cauză a accidentului vascular cerebral și a cardiopatiei ischemice. Într-un studiu corean pacienții cu BFGNA evaluați prin ultrasonografie au fost asociați independent cu o rată crescută de incidenței hipertensiunii arteriale. Într-un alt studiu prospectiv realizat pe o perioadă de cinci ani incidența BFGNA a fost asociată cu un risc crescut pentru hipertensiune arterială, prezentă chiar și după ajustarea factorilor potențiali de risc pentru hipertensiune arterială.

#### **6.5 BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC ȘI AFECTAREA CARDIACĂ STRUCTURALĂ ȘI FUNCȚIONALĂ**

BFGNA a fost asociată cu anomalii miocardice și valvulare structurale. Într-un studiu în care au fost incluși pacienții cu și fără steatoză hepatică pacienții cu BFGNA au avut o prevalență mai ridicată a hipertrofiei ventriculare stângi comparativ cu cei fără BFGNA (82% vs. 18%) această asociație rămânând semnificativă și după ajustarea altor factorilor de risc cardiovasculari [109].

### **6.5.1 ANOMALI ÎN METABOLISMUL CARDIAC**

Perseghin și colab.[114] au arătat că bărbați tineri nediabetici, normoponderali, normotensi, diagnosticați recent cu BFGNA au avut acumulări excesive de lipide în zona epicardică și afectarea metabolismului la nivelul ventriculului stâng (măsurat prin raportul fosfocreatină/adenozină) comparativ cu pacienții fără steatoza având aceeași vârstă, sex, și masă corporală, aceste modificări fiind prezente în ciuda unei morfologii și funcții normale ale ventriculului stâng.

## **6.6 ARITMIILE CARDIACE**

### **6.6.1 ARITMI SUPRAVENTRICULARE**

Până în prezent fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie observată în practica clinică iar prevalența și incidența acesteia se așteaptă să crească substanțial în următoarele decenii din cauza îmbătrânirii populației [116]. Mai multe studii au sugerat un posibil rol al steatozei hepatice în apariția tulburărilor de ritm cardiac iar o metaanaliză recentă care a inclus un număr total de 238129 subiecți au observat că pacienții cu BFGNA au un risc mai mare de a dezvolta fibrilație atrială (AF) comparativ cu pacienții fără BFGNA [117].

### **6.6.2 ARITMI VENTRICULARE**

Există diverse mecanisme care au fost propuse privind contribuția specifică a steatozei hepatice ca factor de risc cardiovascular (rezistența la

insulină, inflamația sistemică și status protrombotic) implicat în patogeneza aritmiilor ventriculare.

### **6.7 BOALA FICATULUI GRAS ȘI SCLEROZA VALVULARĂ**

Până de curând, scleroza valvei aortice, definită ca îngroșare focală sau difuză și calcifierea inelului aorticului fără restricții de mișcare a valvelor, a fost luată în considerare ca o constatare ecocardiografică fără nici o semnificație clinică deoarece nu obstrucționează tractul de ejectie a ventriculului stâng. Cu toate acestea se știe că scleroza valvulară aortică prezintă o oarecare asemanare epidemiologică și histopatologică cu ateroscleroza coronariană [95]. În plus mai multe studii prospective au sugerat o corelație directă pozitivă între scleroza valvulară și afectarea structurală cardiacă, independent de factori de risc cardiovasculari convenționali.

### **6.8. CONCLUZII**

În concluzie, datele publicate până acum arată că pacienții cu boala ficatului gras non-alcoolic prezintă factori de risc cardiovasculari multipli și că la această categorie de pacienți, mortalitatea cardiovasculară este mai frecventă decât cea de cauză hepatică. BFGNA se corelează 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.

**7.ASOCIEREA ÎNTRE DISFUNCTIA SISTOLICĂ VENTRICULARĂ STÂNGĂ SUBCLINICĂ EVALUATĂ PRIN ECOGRAFIECARDIACĂ DE TIP SPECKLETRACKING ȘI STEATOZA ȘI FIBROZA HEPATICĂ DETECTATE PRIN ELASTOGRAFIE ȘI PARAMETRU CONTROLAT AL ATENUĂRII LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC**



## **7.1 MATERIAL ȘI METODE**

Studiul prospectiv a fost efectuat în perioada ianuarie 2019 - ianuarie 2020 în cadrul Departamentului de Cardiologie din Spitalul de Urgență Timișoara și al Departamentului de Gastroenterologie și Hepatologie din Spitalul Județean de Urgență Timișoara. Am înrolat subiecți adulți cu sindrom metabolic (SM) și le-am comparat caracteristicile demografice, clinice, biologice și ecocardiografice cu cele ale unui grup de control, care a inclus subiecți adulți de aceeași vârstă și sex, fără sindrom metabolic. Toți pacienții cu sindrom metabolic au fost evaluați prin ecocardiografie convențională mono (M) și bidimensională (2D) și prin Speckle Tracking 2D-STE, precum și prin Elastografie tranzitorie controlată de vibrații (VCTE) și parametrul de atenuare controlată (CAP).

## **7.2 CRITERIILE DE INCLUDERE**

Pacienți cu vârstă  $\geq 18$  ani diagnosticați cu sindrom metabolic în conformitate cu criteriile Federației Internaționale a Diabetului (IDF) din 2006.

## **7.4 CRITERII DE EXCLUDERE**

-istoric de afecțiuni cardiace sau boală cardiacă nou diagnosticată:

- Insuficiență cardiacă sistolică, definită ca și (fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 50\%$ )
- Angină pectorală de repaus sau efort (test de efort cardiovascular)
- cardiomiopatie hipertropica

- boală cardiacă valvulară moderată sau severă;
- Dispozitive cardiace implantate (stimulatoare cardiace, defibrilator cardiac)
- boli hepatice cronice cunoscute din cauza infecțiilor virale
- abuzului de alcool (> 20 g / zi la femei și > 30 g / zi la bărbați) sau utilizarea medicamentelor care induc steatoza (cum ar fi steroizii sau tamoxifenul)
- boala renală în stadiul final
- sarcină sau alăptare
- boli autoimune (lupus, sclerodermie)
- neoplasm.

Au fost analizate caracteristicile clinice, rezultatele clinice în timpul perioadei de urmarire de 1 an. Datele de referință au fost extrase din fișele spitalului și au inclus vârsta, sexul, clasa New York Heart Association (NYHA) funcțională la internare, date de laborator, electrocardiogramă de repaus cu 12 derivații, date ecocardiografice și istoricul medical. Istoricul medical a inclus date privind fumatul, dieta, obezitatea, bolile coronariene (CAD), infarctul miocardic vechi (IM), hipertensiunea arterială, boli valvulare, boala arterială periferică, diabet zaharat (DZ), boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), boala renală cronică (BCR), istoric de accident vascular cerebral și demalignitate, boli autoimune, medicația prescrisă la domiciliu. Tuturor pacienților s-a realizat examen clinic complet cu măsurarea TA, circumferința abdominală, indicele gleznă-brăț.

Studiul a fost avizat favorabil de către Comitetul de Etică al

Spitalului nostru. Menționez că înainte de înrolare toți pacienții și-au dat acordul scris de participare la studiu în conformitate cu Declarația Drepturilor Omului de la Helsinki. Înainte de obținerea consimțământului pacienții au avut timpul necesar și oportunitatea de a pune întrebări de lămurire a detaliilor studiului, după care au decis în mod voluntar dacă doresc să participe la studiu sau nu doresc acest lucru.

#### **7.5 EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICA CONVENȚIONALĂ ȘI PRIN TEHNICA SPEKLE TRACKING A PACIENTILOR**

Evaluarea ecocardiografică a pacienților a fost efectuată în primele 24 de ore de la spitalizare, folosind un ecocardiograf VIVID S5 General Electric, un ecocardiograf de înaltă performanță clinică. Imagini în modul M și 2D, Doppler pulsat și continuu, ca și Doppler tisular au fost obținute pentru toți pacienții. Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost calculată folosind metoda Simpson conform ghidului american de ecocardiografie. După evaluarea fluxului mitral anterograd și al parametrilor doppler tisular a fost determinat raportul E/E' 17.

Parametrii ecocardiografici obținuți pentru efectuarea cercetării clinice au fost următorii:

În modul M:

- determinarea diametrului atriului stâng în incidența PAL (parasternal ax lung), în telediastolă

- determinarea dimensiunilor sept ventricular (SIV), perete posterior al ventriculului stâng (PPVS), diametrul telediastolic al ventriculului stâng (DTDVS), diametrul telesistolic al ventriculului stâng (DTSVS).

În modul 2D:

Examinarea Doppler a fost efectuată în incidența apical 4 camere, cu eșantionul de volum plasat la vârful valvelor mitrale. Am determinat următorii parametri: unda E (viteza protodiastolică maximă a fluxului transmisral), unda A (viteza telediastolică maximă), raportul E / A și timpul de relaxare izovolumetric (TRIV). FE a fost calculată în incidențele apicale 4 și 2 camere prin intermediul metodei Simpson. Imaginea spekle tracking 2D (EST) a fost evaluată pentru vârful deformării miocardice utilizând o frecvență de 70-80 cadre /s. Dispozitivul era ajustat pentru a atinge adâncimea și lățimea sectorială optimă.

După selectarea imaginii care a permis cea mai bună definiție a endocardului, marginea endocardului a fost desenată automat și corectată manual (Figura 10). Software-ul a împărțit automat ventriculul în 6 segmente egale.

Strain-ul din aceste 6 segmente a fost analizat în incidențe apicale de 4,3 și 2-camere. Vârful strain-ului longitudinal (SL) și strain rate-ul (SR) au fost calculate ca media valorilor măsurate în cele 18 segmente analizate. Vârful radial (SR) și vârful circumferențial (SC) au fost calculate din valorile sistolice medii înregistrate în 18 segmente VS în incidenta ax parasternală scurt - la apex, segmentul mediu și segmentul bazal al VS. Au fost de asemenea calculate ratele de deformare de vârf circumferențiale și radiale.

Toate măsurătorile de tip strain s-au efectuat pe parcursul a 3 cicluri cardiace consecutive și s-a înregistrat media lor aritmetică. Toate evaluările ecocardiografice au fost făcute de același investigator. Valorile limită pentru disfuncția diastolică a VS au fost  $E / A < 0,8$  și  $IVRT > 100$  msec; pentru disfuncția sistolică a VS:  $FE < 50\%$ , vârf  $SL < -18\%$ , vârf  $SC < -19\%$ , vârf  $SR < 40\%$ . [169]

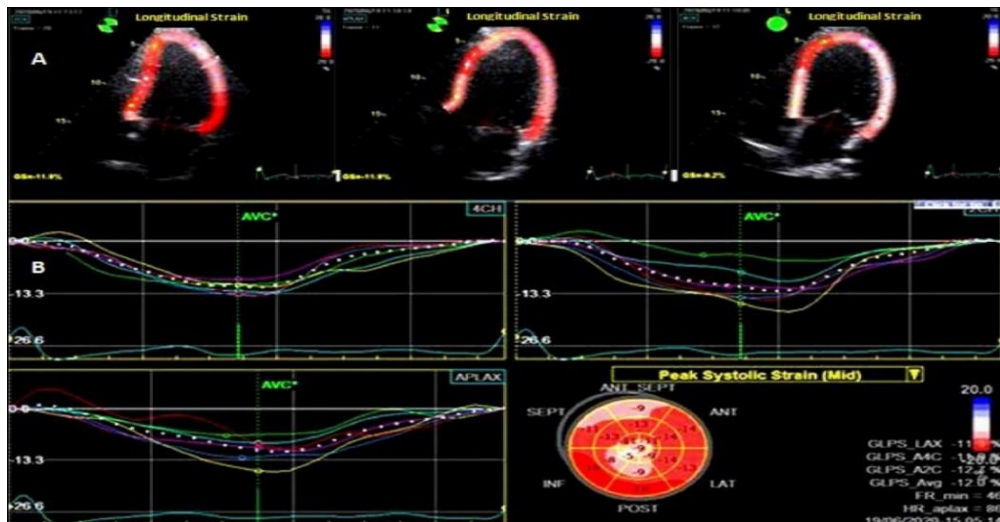


Figura 19. Ecocardiografie bidimensională speckle-tracking la nivelul ventriculului stâng. (A) Analiza longitudinală a deformării în apical 2, 3, și 4 camere de vedere (GLPS); (B). Rezultate.

## 7.6 ELASTOGRAFIA TRANZITORIE CONTROLATĂ DE VIBRAȚII (VCTE) ȘI PARAMETRUL DE ATENUAREA CONTROLATĂ (CAP).

VCTE s-a efectuat la nivelul lobului hepatic drept, prin abord intercostal, a jeun sau postprandial la 4 ore, utilizând un dispozitiv FibroScan® (EchoSens, Paris, Franța). Pacienții a fost examinați în decubit dorsal, cu brațul drept ținut deasupra capului. Potrivit normelor europene s-au utilizat sonde M (frecvența transductorului 3,5 MHz) sau XL (frecvența transductorului 2,5 MHz). La fiecare pacient, examinatorul a realizat 10 măsurători a rigidității hepatice (LSM) și apoi a fost calculată valoarea lor medie. Măsurătorile corecte au fost considerate cele care au o valoare medie a raportului dintre intervalul intercuartil / raport mediu <30%. Limite rigidității hepatice au fost exprimate în kilopascali (kPa). Pentru a stadializa etapele fibrozei, am folosit următoarele limite ale rigidității hepatice: pentru  $F \geq 2$ : 8,2 kPa; pentru  $F \geq 3$ : 9,7 kPa; iar pentru  $F4$ : 13,6 kPa. Pentru a încadra stadiul steatozei, am folosit următoarele limite ale CAP: S1 (ușoară) - 274 dB / m, S2 (moderată) - 290 dB / m, S3 (severă) - 302 dB / m.



Figura20: Masuratori prin elastografia tranzitorie controlată de vibrații și paramentru de atenuare controlată

## 7.7 ANALIZE DELABORATOR

Biomarkerii serici determinați la includerea în studiu au fost peptidul natriuretic atrial (BNP) și fracțiunea N-terminală a peptidului natriuretic atrial (NT-proBNP), și au servit ca markeri ai disfuncției ventriculare stângi. Factorul de necroză tumorală ( $\text{TNF-}\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6), și proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP) au fost considerați ca fiind markeri de inflamație sistemică.

Alte date de laborator colectate au inclus:

- hemoleucograma
- glicemia
- creatininaserică
- electrolitii serici
- lipidograma.
- Albumina serică
- Feritina serica
- Electroforeza proteinelor
- TSH
- FT4
- Testul de toleranță la glucoză
- ALAT, ASAT

**Peptidul natriuretic** a fost măsurat cu ajutorul testelor imunologice de fluorescență (Triage®; Biosite Incorporated, San Diego, CA, USA). Intervalul normal al valorilor BNP a fost între 5 și 5000 picograme/m.

Valorile de referință sunt în funcție de vârsta pacienților:

- între 45 și 54 ani < 249 pg/ml
- între 55 și 64 ani < 287 pg/ml
- între 65 și 74 ani < 301 pg/ml
- $\geq 75$  ani < 738 pg/ml

**Electroforeza proteinelor** este o metodă de separare a fracțiunilor



proteice din sânge și evaluarea concentrației componentelor prin metoda densitometrică. Proteinele totale din ser sunt descompuse în 5 categorii de fracțiuni proteice în procesul electroforezei: albumină, alfa 1, alfa 2, beta și gamma. Grupul beta poate fi împărțit în beta 1 și beta 2. Albumina, care este produsă în ficat, reprezintă aproape 60% din proteinele din sânge, iar globulinele reprezentând restul de 40%. În afara imunoglobulinelor și a câtorva proteine complementare, majoritatea globulinelor sunt produse de către ficat.

### **Testul de toleranță la glucoză**

Testul de toleranță la glucoză a fost efectuat și interpretat conform criteriilor OMS (2010).

## **7.8 ANALIZA STATISTICĂ**

Analiza statistică a fost efectuată folosind programul de statistică MedCalc versiunea software 12.7.7 (MedCalc Software, Ostend, Belgia). Datele continue au fost prezentate ca medie  $\pm$  1 deviație standard (SD). Variabile calitative au fost exprimate ca numere și procente. Diferențe între grupuri au fost comparate prin testul t asociat. Regresia liniară și regresia logistică a fost utilizată pentru analiza factorilor univariabili și multivariabili care pot influența variabilele ecocardiografice funcționale ale ventriculului stâng. Asocierea dintre două sau mai multe variabile a fost evaluată utilizând coeficientul de corelație Pearson

(r). Au fost calculate intervalele de încredere de 95% pentru fiecare test predictiv. O valoare  $P < 0,05$  a fost considerată semnificativă pentru toate testele statistice.

## 7.9 COLECTAREA DATELOR

Toate datele obținute în urma anamnezei și a examenului clinic al pacienților, respectiv factorii de risc cardiovascular, rezultatele investigațiilor complementare care au fost efectuate (ECG, măsurătorile ecografice), rezultatele analizelor de laborator efectuate au fost consemnate în fișele individuale ale pacienților.

Pacienții a fost considerați a fi **hipertensivi** în prezența valorilor tensionale crescute pe parcursul internării ( $\geq 140/90$  mmHg), a unui diagnostic anterior de hipertensiune sau a valorilor tensionale normale sub tratament antihipertensiv .

**Valvulopatiile** au fost identificate din istoricul pacientului, examenul fizic și datele ecocardiografice.

**Boala arterială periferică** a fost diagnosticată pe baza istoricului pacientului, examinare fizică, indice gleznă-brat și ultrasonografie doplex(16).

**Boala cronică de rinichi** a fost diagnosticată în prezența unei rate de filtrare glomerulară estimate  $< 60\text{ml/min/1,73 mp}$  calculată după formula MDRD (17,18).

**Sindromul metabolic** a fost definit în concordanță cu criteriile Federației Internaționale de Diabet, ca de exemplu:

obezitatea centrală (circumferința taliei > 94 cm pentru bărbați; > 80 cm pentru femei) sau IMC > 30 kg/ mp și a doua dintre următoarele:

- trigliceride 150 mg/dl sau tratament specific pentru această dislipidemie
- valoare redusă a HDL colesterol < 40 mg/dl la bărbați, < 50 mg/dl la femei sau tratament specific pentru această dislipidemie
- valori tensionale crescute: tensiune arterială sistolică > 130 mmHg și/sau tensiune arterială diastolică > 85 mmHg, sau tratament pentru hipertensiunea arterială diagnosticată anterior
- toleranță alterată la încărcarea cu glucoză orală > 100mg/dl, sau diabet zaharat tip II diagnosticat anterior.

**Diabetul zaharat** a fost diagnosticat în concordanță cu Recomandările Organizației Mondiale a Sănătății/ Federației Internaționale de Diabet și incluse în prezența uneia dintre următoarele:

- hemoglobina glicată (Hb A1c)  $\geq 6,5\%$
- glicemia determinată a jeune > 126 mg/dl
- nivel plasmatic de glucoză  $\geq 200$  mg/dl la 2 ore după încărcarea orală cu 75 gr de glucoză (20).

**Obezitatea** a fost definită ca un indice de masă corporală  $\geq 30$  kg/mp (20).

## 7.10 REZULTATE

Un total de 208 de pacienți cu sindrom metabolic au fost examinați. Treizeci (16%) au fost excluși din studiu din cauza unor inadecvate în calitatea imaginii ecocardiografice, în timp ce 28 de pacienți (15%) au fost excluși din cauza neconcordanței valorilor rezultate în urma măsurătorilor realizate prin VCTE și CAP. În urma excluderilor acestor pacienți au fost înrolați în studiu o sută cincizeci de subiecți cu sindrom metabolic. De asemenea au fost înregistrati 150 de pacienți ca și grup de control fără sindrom metabolic dar cu caracteristici de sex și vârstă asemănătoare. Caracteristicile demografice, clinice și biochimice sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 3: Caracteristicile clinice și bioclinice ale pacienților cu SM și grupul de control

	With MS (n=150)	Controls (n=150)	P value
Systemic hypertension (n, %)	120 (80%)	68 (45%)	<0.0001
Diabetes mellitus	134 (89%)	36 (24%)	<0.0001
Smoking (current, %)	15 (10%)	18 (12%)	0.58
Systolic BP (mmHg)	141.6±18	131.27±12	<0.0001
Diastolic BP (mmHg)	84.6±11	73.23 ± 6.97	<0.0001
Heart rate (beats/min)	75.6 ± 11.4	73.11 ± 10.8	0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.7± 5.2	29.7±3.8	<0.0001
Weight (kg)	91±7	77±9	<0.0001
Waist circumference (cm)	112±13	97.00 ± 4	<0.0001
Total cholesterol	174±39	197±44	<0.0001
HDL (mg/dL)	45.2± 12.7	48.3±13	0.03
LDL (mg/dL)	109.4±33	110.5±32	0.76
Triglyceride (mg/dL)	159.1± 89.5	134.4±80.4	0.01
FPG (mg/dL)	130± 42	109±12	<0.0001
HbA1c	7.1±0.9	5.2±0.8	<0.0001
ASAT	24±9	23±5	0.23
ALAT	37±7	36±5	0.15

**Note:** Datele sunt exprimate ca medie ± SD sau număr (procent). Valorile semnificative statistic sunt prezentate cu caractere aldine (P <0,05).

**Abrevieri:** SM, sindrom metabolic; IMC, indicele de masă corporală; TA, tensiune arterială; HDL, lipoproteine de înaltă densitate; LDL, lipoproteine cu densitate mică; HbA1c, hemoglobină glicozilată; ASAT, aspartat amino transferază; ALAT, alanină amino transferază.

Vârsta medie a pacienților a fost de  $62,4 \pm 10$  ani (limite: 31-85), 54% (82) au fost bărbați. Distribuția frecvenței vârstei pacienților cu sindrom metabolic este reprezentată în Figura 3. Nu s-au observat diferențe semnificative între subiecții cu sindrom metabolic și pacienții control privind prezenta fumatului activ, a ritmul cardiac, lipoproteinele cu densitate mică (LDL), și nivelurile serice ale transaminazelor. Pacienții cu sindrom metabolic din lotul studiat au prezentat frecvent diabet zaharat și hipertensiune arterială sistemică, sunt supraponderali, cu indici de masa corporală și circumferința talei crescute, cu valori crescute ale glucozei plasmatice postprandial, a hemoglobinei glicozilate (HbA1c), cu trigliceridelor crescute, și valori semnificativ mai mici ale lipoproteinelor cu densitate mare (HDL). Datele despre măsurătorile ecocardiografice sunt prezentate în tabelul 2. Noi nu am găsit diferențe semnificative statistic între pacienții cu sindrom metabolic și pacienții control privind măsurătorile convenționale ale structurii și funcției sistolice ale ventriculului stâng. O sută treizeci și cinci (90%) de pacienți cu sindrom metabolic au prezentat un raport E / A redus și timp de relaxare izovolumetrică (IVRT) prelungit, acești parametri indicând disfuncție diastolică a ventriculului stâng de tip relaxare întârziată.

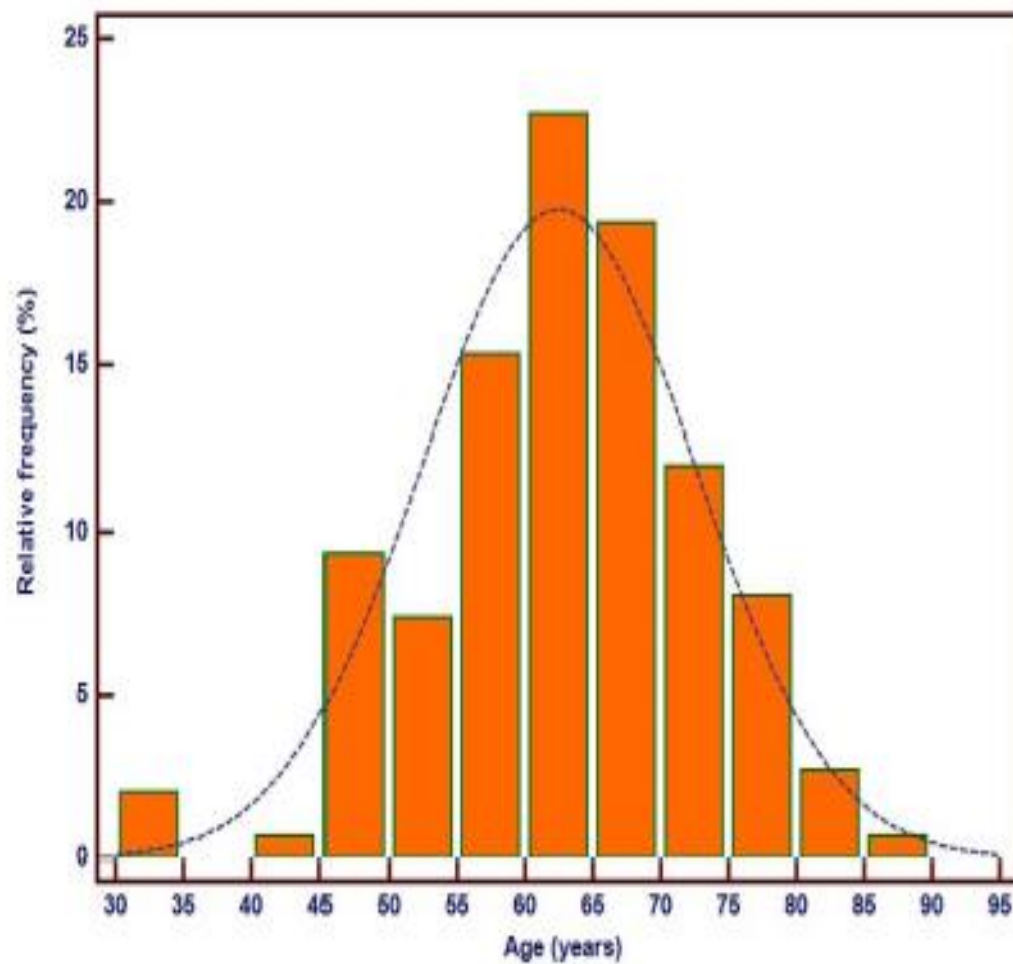


Figura 21 Distribuția vârstei la pacienții cu sindrom metabolic

Tabel 4 Caracteristicile ecografice ale pacienților din studiu

	MS (n=150)	Controls (n=150)	P value
Conventional echocardiography			
End DD (mm)	49.00 ± 3.20	48.69 ± 2.94	0.38
End SD (mm)	30.34 ± 2.50	29.85 ± 2.68	0.10
EF (%)	51.7±0.6	51.8±0.2	0.05
FS (%)	37.93 ± 2.91	38.00 ± 3.50	0.85
E (m/s)	0.69 ± 0.15	0.88 ± 0.12	<0.0001
A (m/s)	0.89 ± 0.17	0.61 ± 0.10	<0.0001
E/A ratio	0.81 ± 0.21	1.47 ± 0.23	<0.0001
IVRT (msec)	110.1±18	105.3±21	0.02
2D Speckle tracking echocardiography			
GLS (%)	19.9 ± 2.3	21.3 ± 1.9	<0.0001
GLSR (1/sec)	1.58 ± 0.18	1.62 ± 0.1	0.01
GCS (%)	22.7 ± 2.1	23.0± 2.2	0.22
GCSR (1/sec)	1.59 ± 0.4	1.62 ± 0.4	0.51
GRS (%)	47.5 ± 5.5	47.7 ± 5.0	0.74
GRSR (1/sec)	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.4	0.05

SM, sindrom metabolic; EDD: Diametru telediastolic; ESD: Diametru telesistolic; EF, fracție de ejecție; FS, Fractia de scurtare; E, umplerea protodiastolica rapida; A, umplere diastolică lentă ; IVRT, timp de relaxare izovolumetrică; 2D, bidimensional; GLS, deformare longitudinală globală; GLSR, viteza de deformare longitudinală globală; GCS, deformarea circumferențială globală; GCSR, rata de deformare circumferențială globală; GRS, deformarea radială globală; GRSR, viteza de deformare radială globală.

Imaginile de deformare si rata deformarii(SI și SRI) a detectat o disfuncție sistolică precoce a ventriculului stang la 47 de pacienți (31%) cu sindrom metabolic, reflectată prin deformarea longitudinala si viteza deformarii longitudinale (LS și LSR) reduse. Comparativ cu pacientii control, pacienții cu sindrom metabolic au o afectare subclinica semnificativa statistic LS (P <0,0001) și LSR (P <0,0001). Nu au existat diferențe semnificative statistic în

rândul pacienților cu sindromul metabolic și pacienții control cu privire la deformarea circumferentiala, viteza doformarii circumferentiale (CS, CSR), deformarea radiala si viteza de deformarea radiala (RS și RSR).

În grupul de studiu respectiv cei 150 de subiecți cu sindrom metabolic, distribuția severității steatozei evaluată prin CAP a fost următoarea: 14% (21) pacienți nu au avut steatoză - S0, 7% (11) au avut S1, 7% (11) au avut S2 și 71% (107) pacienți S3. Distribuția S0 a fost semnificativ mai mică, în timp ce distributia S3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu pacienții control ( $P < 0,0001$ ), Tabelul 3.

Tabel 5 Evaluarea hepatica a fibrozei si steatozei

	MS (n=150)	Controls (n=150)	P value
CAP, dB/m	335.2± 51.2	255.56 ± 60.8	<0.0001
Steatosis stage			
S0	21 (14%)	95 (63%)	<0.0001
S1	11 (7%)	15 (10%)	0.35
S2	11 (7%)	3 (2%)	0.03
S3	107 (71%)	37 (25%)	<0.0001
LSM, kPa	7.24 ± 3.25	6.52± 2.85	0.04
Fibrosis stage			
F0-I	87 (58%)	118 (79%)	0.0001
F2	28 (19%)	11 (7%)	0.002
F3	20 (13%)	14 (9%)	0.26
F4	15 (10%)	8 (5%)	0.10

Abrevieri: CAP, parametru de atenuare controlat; LSM, măsurători ale rigidității ficatului; S, steatoză; F, fibroză.



În ceea ce privește severitatea fibrozei hepatice, conform măsurătorile elastografiei (VCTE), 58% (87) dintre subiecții cu sindrom metabolic au avut fibroză ușoară – F0 și F1, 19% (28) pacienții au avut F2, 13% (20) pacienții F3, și 10% (15 subiecți) F4. În cazul pacienților control, cei mai mulți subiecți (79%) nu au avut fibroză sau au o fibroză ușoară ( $P < 0,001$ ) și (7%) au prezentat fibroza gradul F2 ( $P = 0,002$ ).

În analiza de regresie univariabilă, variabilele asociate cu deformarea longitudinală scăzută la pacienții cu sindrom metabolic au fost diabetul zaharat, circumferința taliei, vârsta și severitatea rigidității hepatice, în timp ce factorii asociați cu viteza deformării longitudinale reduse LSR au fost diabetul, circumferința taliei și rigiditate hepatică. În analiza multivariabilă, factorii independenți asociați cu deformarea redusă au fost diabetul ( $P < 0,005$ ) și gradul de fibroză hepatică LSM ( $P < 0,0001$ ). Viteza deformării longitudinale (LSR) redusă a fost, de asemenea, un factor independent asociat în analiza multivariabilă cu diabetul zaharat ( $P < 0,02$ ) și cu LSM ( $P < 0,001$ ) așa cum se vede în Tabelul 5.

Tabel 6 Factorii asociați cu disfuncția sistolică în cazul pacienților cu sindrom metabolic

GLS						
Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P
Waist circumference	-0.997	0.440	0.02	-	-	-
Diabetes mellitus	-1.451	0.375	0.0002	-1.026	0.353	0.004
Age (years)	-0.047	0.019	0.01	-0.030	0.017	0.08
LSM (kPa)	-0.593	0.100	<0.0001	-0.293	0.052	<0.0001
GLSR						
Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P
Waist circumference	-0.003	0.001	0.008	-0.001	0.001	0.08
Diabetes mellitus	-0.098	0.030	0.001	-0.074	0.029	0.01
LSM (kPa)	-0.018	0.004	<0.0001	-0.0158	0.004	0.0006

Abrevieri: SM, sindrom metabolic; GLS, deformare longitudinală globală; GLSR, viteza de deformare longitudinală globală; LSM, măsurarea rigidității ficatului, coeficientul beta ( $\beta$ ) din analiza de regresie; SE, eroare standard.

Corelațiile dintre variabilele independente asociate cu afectarea subclinică a funcției sistolice a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic sunt prezentate în Figura 4. Fracția de ejeției a ventriculului stâng a fost similară în cele două grupuri ( $P = 0,05$ ), prin evaluarea ecografică standard, dar evaluarea spekle tracking a identificat o diferență semnificativă între valorile deformării longitudinale (LS) între pacienții cu sindrom metabolic și grupul de control. Prin 2D-STE s-a reușit să se evalueze o disfuncție sistolică precocă a ventriculului stâng la 47 de pacienți cu sindrom metabolic

(46%) și la 12 pacienții din lotul de control (8%),  $P < 0,0001$ . Riscul de disfuncție sistolică a VS a fost de 3 ori mai mare în cazul pacienților hipertensivi (OR = 8,7; 95% CI: 5,1 până la 14,8,  $P < 0,0001$ ) și de 5,5 ori mai mare la pacienții diabetici cu sindrom metabolic (OR = 18,3; 95% CI: 9,8 până la 34,2,  $P < 0,0001$ ).

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

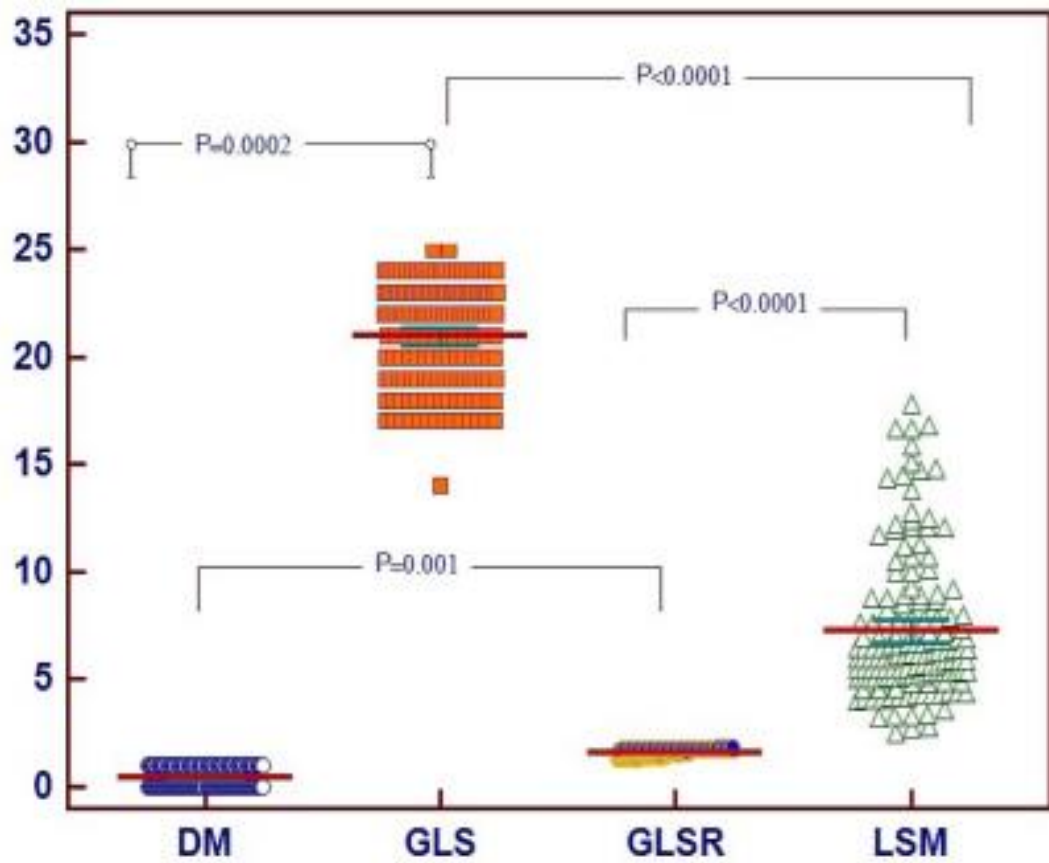


Figura 22 Corelații între variabilele independente asociate cu afectarea subclinică sistolică a VS la pacienții cu SM.

Abrevieri: SM, sindrom metabolic; DM(diabetul zaharat), LSM(măsurarea rigidității ficatului); GLS,( deformare longitudinală globală);GLSR (viteza maximă de deformare longitudinală globală).

## 7.12 DISCUȚII

Sindromul metabolic este descris ca un grup de factori de risc cardiovasculari, cum ar fi obezitatea abdominală, dislipidemia, intoleranța la glucoză, rezistența la insulină și hipertensiunea arterială. Această afecțiune este legată de riscul crescut de diabet, accident vascular cerebral, infarct miocardic și insuficiență cardiacă (IC). IC este un sindrom clinic indus de orice leziune structurală sau funcțională cardiacă care reduce capacitatea ventriculilor de a se umple sau de a pompa sânge. Sindromul de insuficiență cardiacă a fost comparat cu un aisberg. Segmentul vizibil include pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, majoritatea fiind diagnosticați în sediile de asistență medicală primară. Segmentul invizibil „sub linia de plutire” include pacienții asimptomatici, cu disfuncție subtilă a ventriculului stâng. Creșterea cronică a greutatei corporale și a adipozității viscerale pot duce la modificări și adaptări neuro-hormonale semnificative în sistemul cardiovascular[125]. Printre modificări se numără activitatea crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, [126] niveluri crescute de adipocitokine, și citokine pro-inflamatorii [127] precum și activarea sistemului nervos simpatic. [128].

În studiul nostru, sindromul metabolic a fost asociat cu funcția cardiacă redusă și cu steatoză hepatică și fibroză. Acest lucru este important, deoarece toți participanții la studiu nu au prezentat simptome și nu au avut antecedente de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută <50%, boli cardiovasculare aterosclerotice sau boli hepatice.

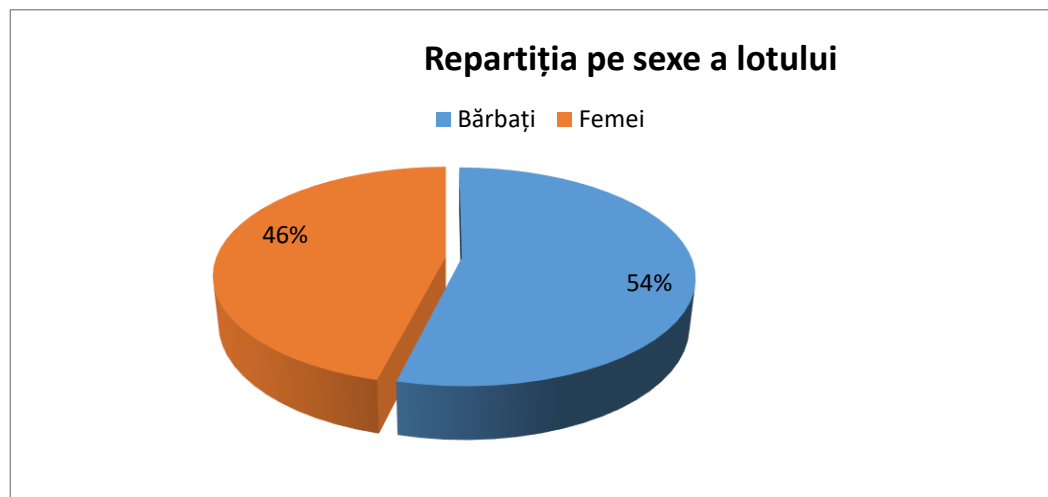


Figura 23 Repartiția lotului studiat pe sexe

Din informațiile noastre, aceasta este prima lucrare care a evaluat asocierea dintre disfuncția subclinică a VS, evaluată prin ecocardiografie 2D speckle, și fibroză și steatoză hepatică, evaluată prin CAP și elastografie, la subiecți adulți cu sindrom metabolic. În prezentul studiu, 150 de pacienți cu sindrom metabolic au fost înrolați în studiu, fiind comparați cu 150 de subiecți aparent sănătoși de aceeași vârstă și sex. Vârsta pacienților a variat între 31 și 85 de ani. Cincizeci și patru la sută erau bărbați. Optzeci și nouă la sută dintre pacienții cu sindrom metabolic aveau diabet zaharat, pe baza nivelului de HbA1c, iar 80% erau hipertensivi. Indicele de masă corporală (IMC) la pacienții cu sindrom metabolic a variat de la 24 la 42 kg / m<sup>2</sup>, în timp ce circumferința taliei a variat de la 85 la 140 cm.

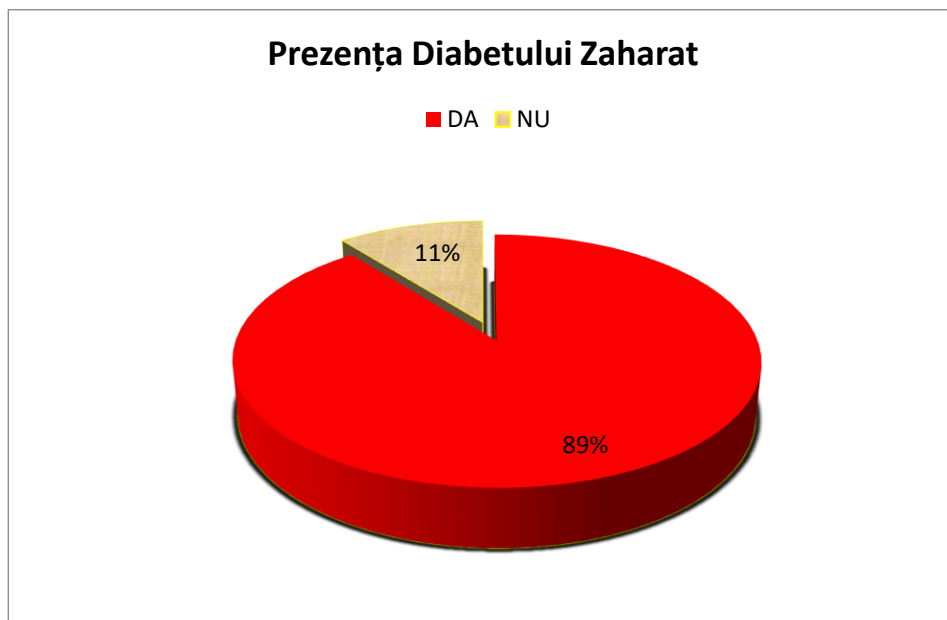


Figura 24 Prezența diabetului zaharat în lotul studiat

Ecocardiografie Doppler 2D convențională a identificat disfuncția diastolică a VS la 135 pacienți cu SM (90%) și la 30 (20%) controale,  $P < 0,0001$ . Riscul de disfuncție diastolică a ventriculului stâng a fost de 1,6 ori mai mare la pacienții cu sindrom metabolic și cu hipertensiune arterială ( $OR = 2,25$ , 95% CI: 1,1 până la 4,3,  $P = 0,01$ ). În Studiul „Strong Heart” sindromul metabolic sa dovedit a fi, de asemenea, legat de disfuncția sistolică și diastolică a ventriculului stâng.

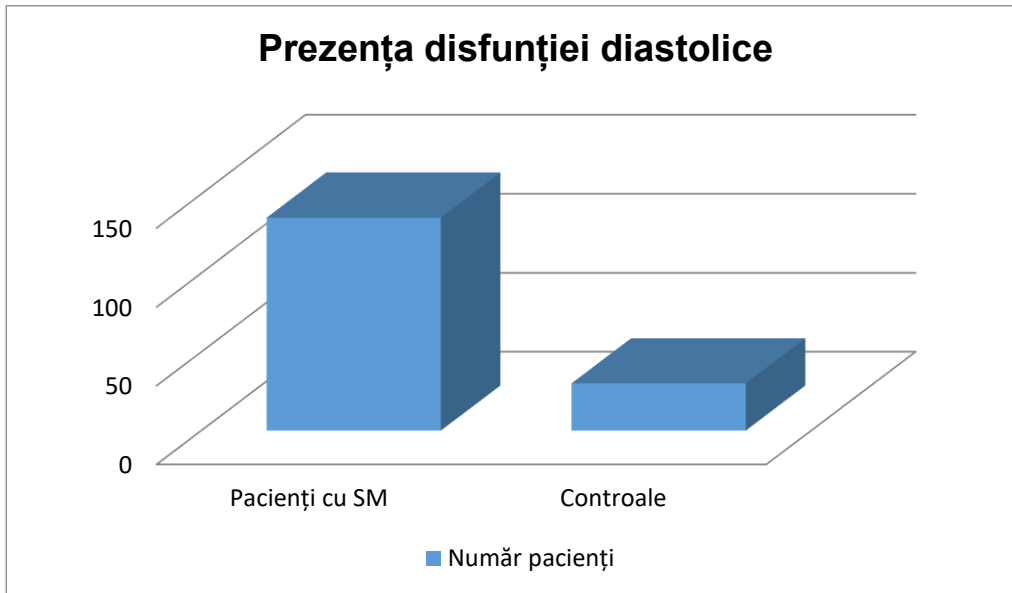


Figura 25 Prezența disfuncției diastolice

Deși fracție de ejectie a ventriculului stang a fost similara în cele două grupuri ( $P = 0,05$ ), 2D-STE a identificat o disfuncție sistolică subclinică a ventriculului stang la 47 de pacienți cu SM (46%) și la 12 martori (8%)  $P < 0,0001$ .



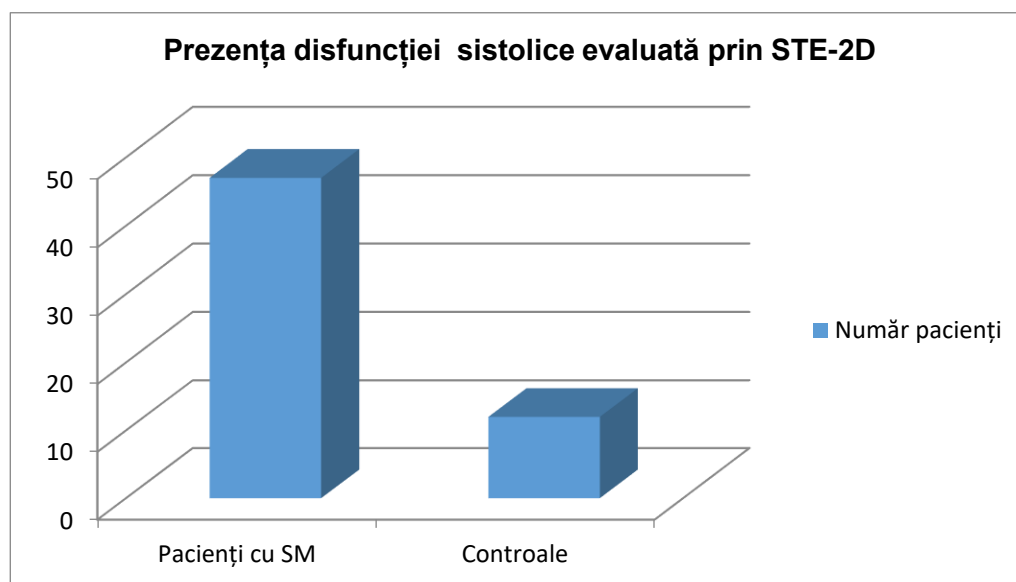


Figura 26 Prezența disfuncției sistolice a VS în lotul studiat

Riscul de disfuncție sistolică a ventriculului stang a fost de 3 de ori mai mare la pacienții hipertensivi ( $P < 0,0001$ ) și 5,5 de ori mai mare la pacienții diabetici cu sindrom metabolic ( $P < 0,0001$ ). În analiza multivariată, diabetul zaharat și rigiditatea ficatului au fost asociate independent cu disfuncție diastolică și sistolică a ventriculului stang ( $P < 0,0001$ ). Riscul de disfuncție diastolică a ventriculului stang a fost de 3,6 ori mai mare la pacienții cu sindrom metabolic și steatoză severă ( $P < 0,0001$ ) și de 8 ori mai mare la pacienții cu fibroză severă ( $P < 0,0001$ ). Riscul de disfuncție sistolică a ventriculului stang a fost dublu în cazul pacienților cu sindrom metabolic cu steatoză severă ( $P < 0,0001$ ) și de 1,7 ori mai mare în SM cu fibroză severă ( $P < 0,0001$ ).

Chiar dacă unele studii au sugerat că subiecții cu BFGNA erau expuși riscului de leziuni structurale ale VS și disfuncției diastolice, asocierea cu steatoză și fibroza hepatică nu a fost dovedită din cauza utilizării insuficiente a

ultrasonografiei sau tomografiei computerizate. În studiul nostru, participanții au fost investigați cu atenție, folosind ecocardiografia convențională și STE 2D pentru evaluarea cardiacă și elastografie și CAP hepatică pentru a identifica și măsura severitatea steatozei și fibrozei hepatice. Prezentul studiu a demonstrat, de asemenea, pentru prima dată, o disfuncție sistolică subclinică a ventriculului stâng, detectată prin măsurarea deformării și ratei deformării miocardice cu ajutorul STE 2D, afectarea miocardică fiind semnificativ legată de fibroza și steatoza hepatică.

## **LIMITELE STUDIULUI**

Cu echipamentele existente în prezent, măsurarea speckle tracking a avut un raport semnal / zgomot destul de slab și este sensibil la încărcare. De asemenea, măsurătorile speckle se fac alături de o singură linie de scanare a ultrasunetelor. Evaluarea steatozei și fibrozei hepatice s-a făcut neinvaziv la toți pacienții, fără efectuarea unei biopsii hepatice, care este standardul de aur al identificării steatozei și fibrozei hepatice.

## CONCLUZII

- Studiul nostru indică faptul că pacienții cu sindrom metabolic au o prevalență ridicată a disfuncției diastolice și sistolice a ventriculului stâng.
- În timp ce disfuncția diastolică a cordului poate fi detectată prin măsurători ecocardiografice convențional, evaluarea disfuncției sistolice subclinice necesită ecocardiografie speckle tracking.
- Această constatare recomandă STE 2D ca examen ecocardiografic de rutină la pacienții cu sindrom metabolic, întrucât descoperirea și tratamentul precoce al tulburărilor cardiace sunt probleme vitale pentru rezultate mai bune la acești subiecți.
- Disfuncție cardiacă la pacienții cu sindrom metabolic a fost semnificativă și independent asociată cu severitatea steatozei și fibrozei hepatice detectată prin VCTE tranzitorie și CAP.
- Evaluarea timpurie a patologiei cardiace și hepatice la pacienții cu sindromul metabolic este importantă pentru a iniția modificarea stilului de viață și terapia medicamentoasă, menită să corecteze toți factorii de risc cardiovasculari, inclusiv obezitatea abdominală.

## **8 ASOCIEREA ÎNTRE DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ A VENTRICULUI STÂNG, PERFORMANȚA ATRIUL STÂNG ȘI GRADUL DE AFECTARE HEPATICĂ LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC ȘI BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC.**

### **8.1 MATERIAL ȘI METODE**

Acest studiu observațional de tip caz-control 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 diagnosticați cu sindrom metabolic dar cu FEVS normală, aceștia fiind programați pentru un consult medical la Departamentul de Cardiologie, fiind de acord să fie supuși unei evaluări de elastografie hepatică.

Grupul de control a fost format din adulți cu FEVS normală fără sindrom metabolic, fiind de același sex și vârstă cu pacienții cu sindrom metabolic înrolați, care au fost de acord să participe la acest studiu. Au fost comparate caracteristicile clinice și paraclinice ale celor două grupuri.

Toți pacienții au fost evaluați prin ETCVH, PCA, precum și prin ecocardiografie bidimensională (2D) convențională și speckle-tracking.

Criteriile de includere pentru grupul de studiu au fost pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani ce prezentau sindrom metabolic. Criteriile de excludere au fost: hepatopatii cronice cauzate de infecții virale, consum excesiv de alcool (>20g/zilafemei, >30g/zilabărbați) sau consumul de

droguri, insuficiență cardiacă sistolică(fracția de ejeție a VS<50%); insuficiență cardiacă cu FEVS conservată, identificată prin valori ale NT-proBNP $\geq$ 220pg/m, boli cardiace ischemice cunoscute; antecedente de sau fibrilație atrială/flutter atrial pe electrocardiograma inițială; boală cardiacă valvulară moderată sau severă; cardiomiopatii; dispozitive intracardiace; boala arterială periferică; istoric de accident vascular cerebral; boli sistemice severe sau malignitate; insuficiență renală cronică; sarcină sau alăptare.[185]

Diagnosticul de sindrom metabolic a fost stabilit pe baza criteriilor FID din 2006: obezitate centrală (circumferințataliei $\geq$ 94cm la bărbați și  $\geq$  80cm la femei), asociată cu oricare dintre următoarele două criterii:glicemie ajeun mărită(GJ) $\geq$ 100mg/dL sau tratamentul diabetului de tip doi diagnosticat anterior; nivel crescut de trigliceride $\sim$ 150mg/dL sau tratament specific pentru această anomalie lipidică; colesterol lipoproteic cu densitate ridicată $<$ 40/50mg/dl(bărbați/femei); TA sistolică (TA) $\geq$ 130 sau TA diastolică (TA) $\geq$ 85mmHg sau tratament antihipertensiv.[165]

## 8.2EVALUAREA CLINICĂ

Pacienții au fost examinați cu atenție și toate datele au fost extrase din registru spitalului fiind utilizate ca sursă de date. Statusul de fumător a fost declarat ca fumator sau nefumator, Hipertensiunea a fost stabilită în conformitate cu Ghidurile ESC/ESHdin2018 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale ca TA $>$ 140/90mmHg și/sau terapie antihipertensivă actuală [166]. Pacienților li s-a efectuat o electrocardiogramă de repaus în 12 derivații(ECG)

și teste de laborator la inițierea studiului, anterior examinărilor ecografice hepatice și cardiace.

Diabetul a fost identificat în prezența unei glicemii a jeun  $\geq 126 \text{ g/mL}$  sau a tratamentului ambulatoriu cu insulină și/sau un agent hipoglicemiant oral [165].

### **8.3. ELASTOGRAFIE TRANZITORIE CONTROLATĂ DE VIBRAȚII (ETCVH) ȘI MĂSURĂTORI ALE PARAMETRULUI CONTROLAT AL ATENUĂRII (PCA)**

ETCVH a fost efectuat după o perioadă de repaus alimentar de peste 4 ore, cu ajutorul unui dispozitiv FibroScan® (EchoSens, Paris, Franța), de același investigator. Conform recomandărilor europene, s-a utilizat traductorul M/3,5 MHz sau XL/2,5 MHz. 16. Examinatorul a realizat aproximativ zece măsurători ale rigidității ficatului (MRF) la fiecare pacient, ulterior s-a calculat valoarea lor medie. Măsurătorile corecte au fost considerate ca fiind cele cu o valoare medie cu un interval de statistică / raport mediu mai mic de 30%. [171]. MRF a fost cunoscător în kilopascali (kPa). Pentru a clasifica severitatea fibrozei s-au folosit următoarele limite de ETCVH:  $F \geq 2: 8,2 \text{ kPa}$ ;  $F \geq 3: 9,7 \text{ kPa}$ ; și  $F \geq 4: 13,6 \text{ kPa}$ . iar pentru diferențierea etapelor steatozei, am folosit următoarele valori cut-off PCA: S1 (ușoară) -  $274 \text{ dB/m}$ , S2 (moderată) -  $290 \text{ dB/m}$ , S3 (severă) -  $302 \text{ dB/m}$ .



Figura27 Elastografie tranzitorie controlată de vibrații(ETCVH) și parametrul controlat al atenuării(PCA)de pe dispozitivulFibroscan®.

#### 8.4.ECOGRAFIA CARDIACĂ

Ecocardiografia convențională a fost efectuată de același investigator folosind un VIVID5S,G.E. ecograf cu matrice fazată cu transductorde3,5MHz. Dimensiunile cavităților cardiace au fost măsurate în conformitate cu liniile directoare ale Societății Americane de Ecocardiografie. Valorile VS și volumul AS au fost calculate din incidențele apical 4 și 2 camere, iar fracția de ejeție a fost calculată utilizând metoda biplană,Simpson.

Funcția diastolică a VS a fost determinata folosind Doppler în incidență apical 4 și 2 camere prin plasarea eșantionului de volum la vârful valvelor mitrale. S-au determinat urmatorii parametrii: undaE (viteza proto diastolică maximă a fluxului transmitral ) , undaA (viteza telediastolică maximă), raportul E/A și timpul de relaxare isovolumetric(TRIV). Valorile cut-off pentru disfuncția diastolică a VS au fost  $tE/A \pm 0,8$  și  $IVRT \pm 100\text{msec}$ ; pentru disfuncția sistolică a VS:  $FEVS < 50\%$ .

Diametrul maxim al AS a fost măsurat în incidență parasternală ax lung. Volumul maxim al atriul stâng (VASmax) a fost măsurat în incidențele apical 4 și 2 camere, la sfârșitul undei T pe ECG, înainte de deschidere a valvelor mitrale(DVM).

Volumul minimal AS (VASmin) a fost măsurat în faza timpurie a diastolei ventriculare, la sfârșitul complexului QRS, imediat după închiderea valvelor mitrale. Volumul atrial pre-contracție(VAS-preA) a fost masurat în faza tardivă a diastolei ventriculare, la începutul undei P pe EKG. S-a facut media valorilor din cele 2 incidențe. Diferența dintre VASmax șiVASmin a reprezentat volumul total atrial ejectat(VTASE). Diferenta dintre VASmax și



VASpreA a reprezentat volumul pasiv de ejectie al AS, în timp ce diferența dintre VAS-preA și VASmin a reprezentat volumul de ejectie activ al AS (VEAAS).

Fractia de ejectie a atriului stang (FEAS,%) a fost determinată după formula  $100 \times [\text{VASmax} - \text{VASmin}] / \text{VASmax}$  și arată funcția de rezervor a atriuluistang. Frația de ejectie activa a AS (aFEAS,%) a fost calculată după formula:  $100 \times [\text{VASpreA} - \text{VASmin} / \text{VASpreA}]$  și reprezintă funcția de pompă a AS. FEpasiva a AS (pFEAS,%) a fost calculată după formula  $100 \times [\text{VASmax} - \text{VASpreA} / \text{VASmax}]$  și reprezintă funcția de drenare a AS.

## **8.5.ECOGRAFIA 2D SPECKLE TRACKING (EST) ATRIALĂ STANGĂ**

Ecografia 2D-speckletracking a atriul stâng, a fost evaluată utilizând softwareul disponibil VividEchoPAC (GE Medical System) utilizând o frecvență setată între 60 și 90 de cadre/s. Trei cicluri cardiace consecutive în timpul apneei respiratorii au fost înregistrate în incidențe apical 4 și 2 camere axate pe AS. Endocardul și epicardul atriului stang au fost trasate automat și corectate de către examinator. Trasarea atriul stâng a fost împărțită automat în 6 segmente și s-au evaluat următorii parametri: vârful deformării atriale stangi in timpul fazei de umplere atrială înainte de deschiderea valvei mitrale (SAS-rezervor) și vârful deformării AS în timpul fazei de pompă, la începutul unde P, cum se poate observa și în figura 22.

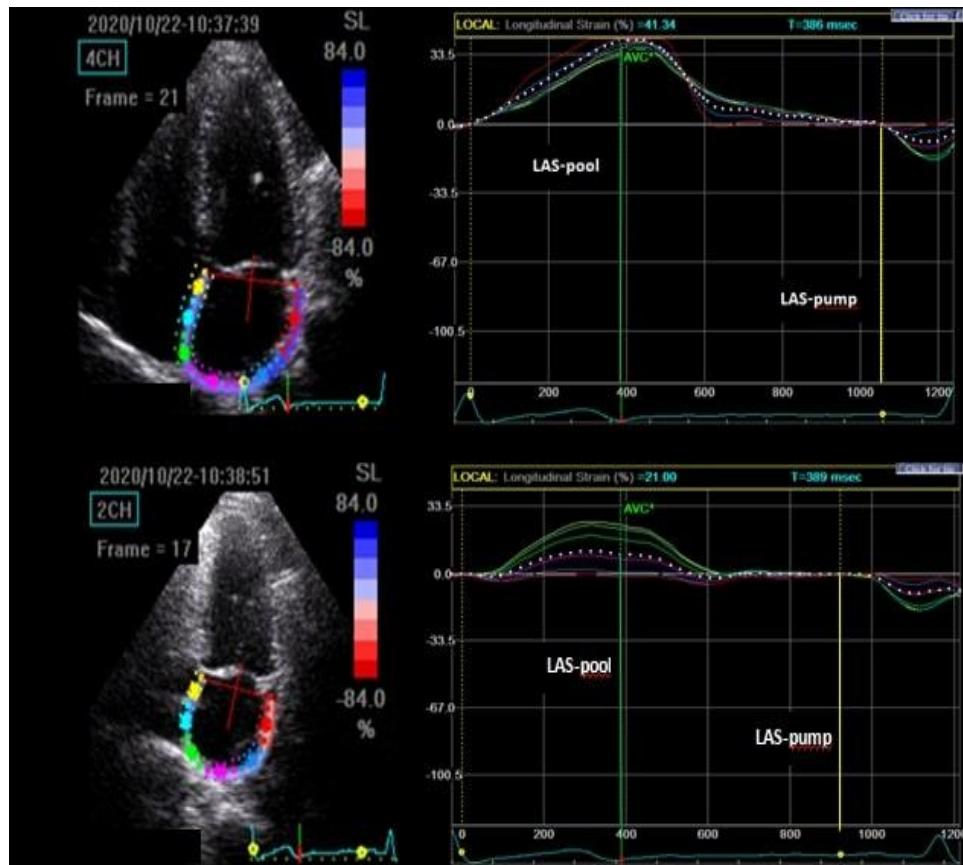


Figura 28 Ecografia 2d-speckletracking(STI) atriala stangă

Deformarea AS în faza de duct a fost calculată ca și diferența dintre deformările AS din faza de dilatare și faza de pompă. Rigiditate AS a fost calculată, ca valoarea raportului  $E/A$  în faza de dilatare atrială. De asemenea s-a evaluat vârful maxim de deformare al AS în timpul sistolei ventriculare (RSAS-v) și valorile maxime ale deformării AS la începutul diastolei

ventriculare(RSAS-e) și la sfârșitul diastolei ventriculare sau în timpul contracției preatriale(RSAS-a).

Datele au fost obținute din cele 2 incidențe apicale și s-a facut media lor. Pacienții cu fereastră ecografică slabă nu au fost incluși în studiu.

## **8.6.ETICĂ**

Consimțământul informat înscris a fost obținut de la toți participanții la studiu. Studiul a fost realizat în conformitate cu cerințele Declarației Drepturilor Omului de la Helsinki și a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara.

## **8.7.ANALIZA STATISTICĂ**

Analiza statistică a fost realizată folosind versiunea 19.6 a software-ului statistic MedCalc(Belgia). Datele continue au fost date ca medie $\pm$ 1 deviație standard(SD).Variabilele calitative au fost date ca numere și procente.

Diferența dintre cele doua loturi au fost comparate folosind testul t asociat.Asocierea între variabile a fost evaluată utilizând coeficientul de corelație Pearson. Factorii asociați în mod semnificativ cu disfuncția AS au fost supuși unei analize de regresie logistică univariată și multivariată.

Predictorii independenți identificați au fost comparați utilizând curbele caracteristicii de funcționare a receptorului(ROC) . Valorile  $P < 0,05$  au fost considerate semnificative statistic pentru toate testele.

## **8.8.REPRODUCTIBILITATE**

Studiul a fost efectuat cu un ecograf unic de cate un singur medic.Pentru reproductibilitatea intra-observator, a fost calculat coeficientul

decorelație intra-clasă(ICC).ICC a fost de 0,88(95%0,81-0,92) pentru ecocardiografie și 0,85(Î95%0,77-0,90) pentru ecografia hepatică.

## 8.9.REZULTATE

Din cei 208 pacienți cu sindrom metabolic evaluați inițial, 30 (16%) au fost excluși din cauza ferestrei ecografice necorespunzătoare, iar 28(15%) au fost excluși din cauza valorilor neconcludente la PCA și ETCVH.

În urma acestor excluderi au rămas 150 subiecți cu sindrom metabolic ce au fost incluși în grupul de studiu și împreună cu 150 de subiecți control corespunzători vârstei și sexului ce au fost incluși în lotul de control. Caracteristicile de bază ale celor două grupuri sunt prezentate în Tabelul 11. Intervalul de vârstă al pacienților a variat de la 31 la 85 de ani (medie 62,4-10ani).

Distribuția pacienților pe vârstă este expusă în Figura 23. 164 subiecți (54%) au fost bărbați. Nu au fost semnificative diferențe între cele două grupuri în ceea ce privește frecvența cardiacă, statusul de fumător, transaminazele serice și nivelul lipoproteinelor cu densitate mică (LDL)-colesterol.

Pacienții cu sindrom metabolic au fost cel mai des în rândul pacienților hipertensivi, diabetici și cu obezitate. Aceștia au prezentat valori mai mari ale trigliceridelor, ale hemoglobinei glicozilate (HbA1c), valori mai mici ale colesterolului total și ale lipoproteinelor cu densitate ridicată (HDL).

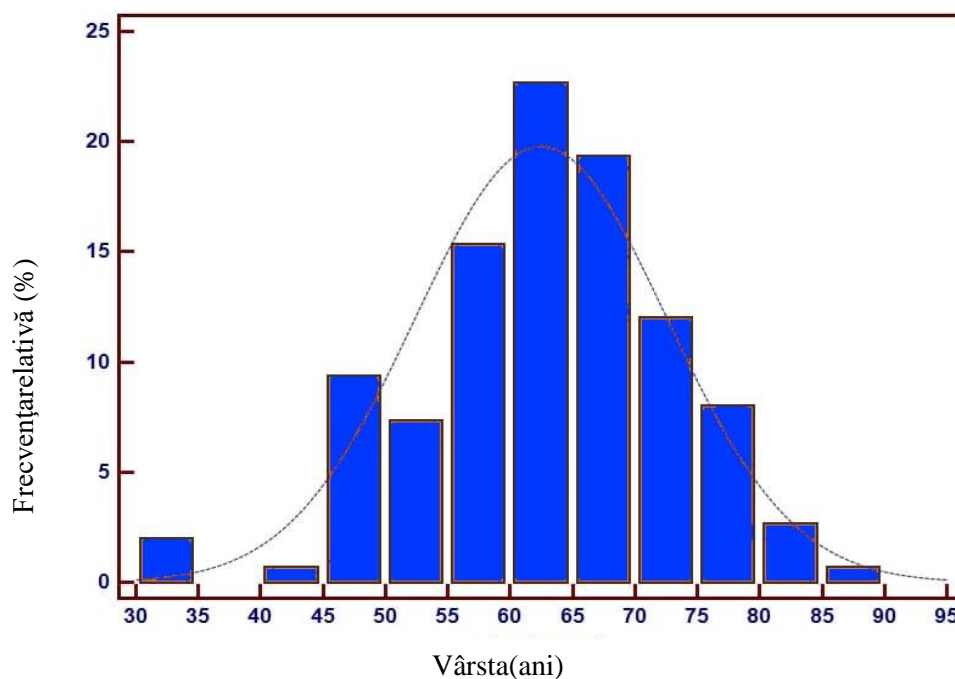


Figura29 Distribuția pacienților pe grupe de varstă

Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat următoarea impartire a severității steatozei evaluată prin PCA: 21 (14%) – S0, 11 (7%) – S1, 11 (7%) – S2 și 107 (71%) – S3. Atât steatoza hepatică, cât și fibroza au fost mai frecvente și mai severe în grupul pacienților cu sindrom metabolic ( $P < 0,0001$ , respectiv  $P = 0,04$ ), după cum se arată în Tabelul 12.

Tabelul 7 Caracteristici clinice și biologice ale pacienților cu SM și a celor din grupul de control

	<b>CuSM(n=150)</b>	<b>Grup control (n=150)</b>	<b>Pvaloare</b>
<b>Vârstă(ani)</b>	<b>62.4±10</b>	<b>62.4±10</b>	<b>1</b>
<b>Sexmasculin(%)</b>	<b>78(52%)</b>	<b>78(52%)</b>	<b>1</b>
<b>HTA(n,%)</b>	120(80%)	68(45%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Diabet zaharat(n,%)</b>	134(89%)	36(24%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Fumător(current,%)</b>	15(10%)	18(12%)	0.58
<b>TAsistolică(mmHg)</b>	141.6±18	131.27±12	<b>&lt;0.0001</b>
<b>TAdiastolică(mmHg)</b>	84.6±11	73.23±6.97	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Frecvențăcardiacă(b/min)</b>	75.6±11.4	73.11±10.8	0.05
<b>IMC(kg/m<sup>2</sup>)</b>	32.7±5.2	26.7±2.1	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Greutate(kg)</b>	91±7	77±9	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Circumferința abdominală(cm)</b>	112±13	97.00±4	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Colesterol total</b>	174±39	197±44	<b>&lt;0.0001</b>
<b>HDL(mg/dL)</b>	45.2±12.7	48.3±13	<b>0.03</b>
<b>LDL(mg/dL)</b>	109.4±33	110.5±32	0.76
<b>Trigliceride(mg/dL)</b>	159.1±89.5	134.4±80.4	<b>0.01</b>
<b>GJ(mg/dL)</b>	130±42	109±12	<b>&lt;0.0001</b>
<b>HbA1c</b>	7.1±0.9	5.2±0.8	<b>&lt;0.0001</b>
<b>ASAT</b>	24±9	23±5	0.23
<b>ALAT</b>	37±7	36±5	0.15
<b>NT-proBNP</b>	97±19	96±15	0.61

**Note:** Datele sunt exprimate ca medie ±SD sau număr(procent). Valorile semnificative statistic sunt prezentate cu caractere aldine (P<0,05).



**Abrevieri:** SM: sindrom metabolic, IMC: indice de masă corporală, TA: tensiune arterială, HDL, lipoproteine de înaltă densitate; LDL: lipoproteine cu densitate mică; GJ: glicemia a jeun; HbA1c: hemoglobină glicozilată; ASAT: aspartat amino transferază; ALAT: alanin amino transferază.

Tabelul 8 Evaluarea steatozei și fibrozei hepatice

	<b>CuSM (n=150)</b>	<b>Grup control (n=150)</b>	<b>Pvaloare</b>
<b>PCA, dB/m</b>	335.2±51.2	255.56±60.8	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Gradsteatoza</b>			
<b>S0</b>	21(14%)	95(63%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>S1</b>	11(7%)	15(10%)	0.35
<b>S2</b>	11(7%)	3(2%)	0.03
<b>S3</b>	107(71%)	37(25%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>MRF, kPa</b>	7.24±3.25	6.52±2.85	<b>0.04</b>
<b>Gradfibroză</b>			
<b>F0-1</b>	87(58%)	118(79%)	<b>0.0001</b>
<b>F2</b>	28(19%)	11(7%)	<b>0.002</b>
<b>F3</b>	20(13%)	14(9%)	0.26
<b>F4</b>	15(10%)	8(5%)	0.10

**Note:** Datele sunt exprimate ca medie ± SD sau număr(procent). Valorile semnificative statistic sunt prezentate cu caracter ealdine ( $P < 0,05$ ).

**Abrevieri:** SM: sindrom metabolic, CAP: parametru controlat al atenuării, MRF: măsurătorile rigidității hepatice, S: steatoză, F: fibroză.

Rezultatele ecocardiografice sunt expuse în tabelele 9,10. Nu s-a evidențiat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește parametrii convenționali ai structurii VS și a funcției sistolice, dar în mod semnificativ mai mulți dintre pacienții cu sindrom metabolic au prezentat disfuncție diastolică VS. Nu s-a observat nici o diferență în ceea ce privește diametrele AS, volumele și fracțiile de ejeție între pacienții cu sindrom metabolic și cei din grupul de control. Cu toate acestea, EST2D a identificat o disfuncție subtilă a AS la pacienții cu sindrom metabolic, reprezentată de valori

scazute 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 ( $P < 0,0001$ ).

Tabelul 9 Date ecografice la pacienții cu SM și ale celor din grupul de control

	SM(n=150)	Control(n=150)	Pvaloare
<b>Ecografia convențională</b>			
<b>DTDVS(mm)</b>	49.00±3.20	48.69±2.94	0.38
<b>DTSVS(mm)</b>	30.34±2.50	29.85±2.68	0.10
<b>Diametru AS(mm)</b>	3.34±0.36	3.27±0.38	0.10
<b>FEVS(%)</b>	51.7±0.6	51.8±0.2	0.05
<b>FSVS(%)</b>	37.93±2.91	38.00±3.50	0.85
<b>E(m/s)</b>	0.69±0.15	0.88±0.12	<b>&lt;0.0001</b>
<b>A(m/s)</b>	0.89±0.17	0.61±0.10	<b>&lt;0.0001</b>
<b>E/Araport</b>	0.81±0.21	1.47±0.23	<b>&lt;0.0001</b>
<b>TRIV(msec)</b>	110.1±18	105.3±21	<b>0.02</b>
<b>VS disfuncție diastolică(n,%)</b>	78(52%)	59(39%)	<b>0.02</b>
<b>Volum AS(mL)</b>			
Maxim	27.3±5.2	26.6±5.7	0.26
Contractie pre-atrială	17.7±5.1	18.0±4.5	0.58
Minim	11.50±4.2	12.16±3.5	0.14
<b>FEAS(%)</b>			
Totală	58.2±4.0	57.8±3.4	0.35
Pasivă	37.9±4.7	38.8±3.9	0.07
Activă	35.6±15.0	33.4±12.3	0.16

**Note:** Datele sunt exprimate ca medie±SD sau număr (procent). Valorile semnificative statistic sunt prezentate cu bold ( $P < 0,05$ ).

**Abrevieri:** SM: sindrom metabolic, DTDVS: diametrul telediastolic al ventriculului stâng, DTSVS: diametrul telesistolic al ventriculului stâng, AS: atriul stâng, FEVS: fracția de ejeție a ventriculului stâng, FSVS: fracția

de scurtare a ventriculului stâng, E: unda E ,A: unda A, TRIV: timpul de relaxare izovolumetrică, VS: ventricul stâng, AS: atriul stâng, FE: fracție de eiecție

Tabel10 Date ecografice ale atriului stâng la pacienții cu SM și din grupul de control

Ecografie2DdetipSpeckle-tracking			
	SM(n=150)	Control(n=150)	Pvaloare
SAS-rezervor(%)	44.0±4.6	47.4±3.5	<0.0001
SAS-pompa(%)	17.4±2.3	19.7±1.8	<0.0001
SRAS-v(1/sec)	1.3±0.5	3.2±1.2	<0.0001
SRAS-e(1/sec)	-1.0±0.3	-1.5±0.5	<0.0001
SRAS-a(1/sec)	-1.5±0.7	-1.4±0.6	0.18
RigiditateaAS	0.34±0.12	0.20±0.04	<0.0001

**Note:** Datele sunt exprimate ca medie ± SD sau număr (procent). Valorile semnificative statistic sunt prezentate cu caractere aldine ( $P < 0,05$ ).

**Abrevieri:** SAS: deformare longitudinală atrială stângă; SRAS-v: rata de deformare longitudinală atrială stângă în timpul contracției ventriculare; SRAS-e :rata de deformare longitudinală atrială stângă în timpul umplerii pasive ventriculare în diastola timpurie; SRAS-:, rata de deformare longitudinală atrială stângă în timpul contracției pre-atriale, AS: atriul stâng.

În analiza de regresie univariată, variabilele asociate cu disfuncția diastolică a VS la pacienții cu SM au fost: steatoza hepatică grad  $\geq 2$ , fibroză hepatică grad  $\geq 2$ , 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 atriului stâng ( $P < 0,0001$ ), așa cum

se arată în Tabelul11. Variabila ajustată în analiza multivariată a fost prezența sindromului metabolic.

Tabelul 11 Corelațiile dintre disfuncția diastolică a VS și parametrii ecografici ai ecografiei 2D-speckle-tracking la nivelul atriului stâng

Variabile	Analiza univariată			Analiza multivariată		
	$\beta$	ES	P	$\beta$	ES	P
Steatoza hepatică $\geq$ S2	0.84	0.25	<b>&lt;0.001</b>	-0.56	0.37	0.12
Steatoza hepatică $\geq$ F2	2.04	0.29	<b>&lt;0.0001</b>	1.38	0.38	<b>0.0003</b>
SAS-rezervor	-0.05	0.02	<b>0.04</b>	0.01	0.03	0.68
SAS-pompa	-0.04	0.04	0.43			
SRAS-v	-0.21	0.09	<b>0.01</b>	0.20	0.11	0.07
SRAS-e	-0.36	0.25	0.15			
Rigiditatea AS	9.23	1.30	<b>&lt;0.0001</b>	8.29	1.81	<b>&lt;0.0001</b>

**Note:** Datele sunt exprimate ca medie  $\pm$  SD sau număr (procent). Valorile semnificative statistic sunt prezentate cu caractere aldine ( $P < 0,05$ ).

**Abrevieri:** SAS: deformare longitudinală atrială stângă; SRAS-v: rata de deformare longitudinală atrială stângă în timpul contracției ventriculare; SRAS-e: rata de deformare longitudinală atrială stângă în timpul umplerii pasive ventriculare în diastola timpurie; SRAS: rata de deformare longitudinală atrială stângă în timpul contracției pre-atriale; AS: atriul stâng.

Asocierile dintre variabilele independente legate de disfuncția diastolică a VS la pacienții cu sindrom metabolic sunt prezentate în Figura 24. Rigiditatea AS prezintă disfuncția diastolică subclinică a VS la pacienții cu sindrom metabolic cu o sensibilitate de 45% și o specificitate de 96% atunci când se utilizează o valoare limită  $> 0,38$ .

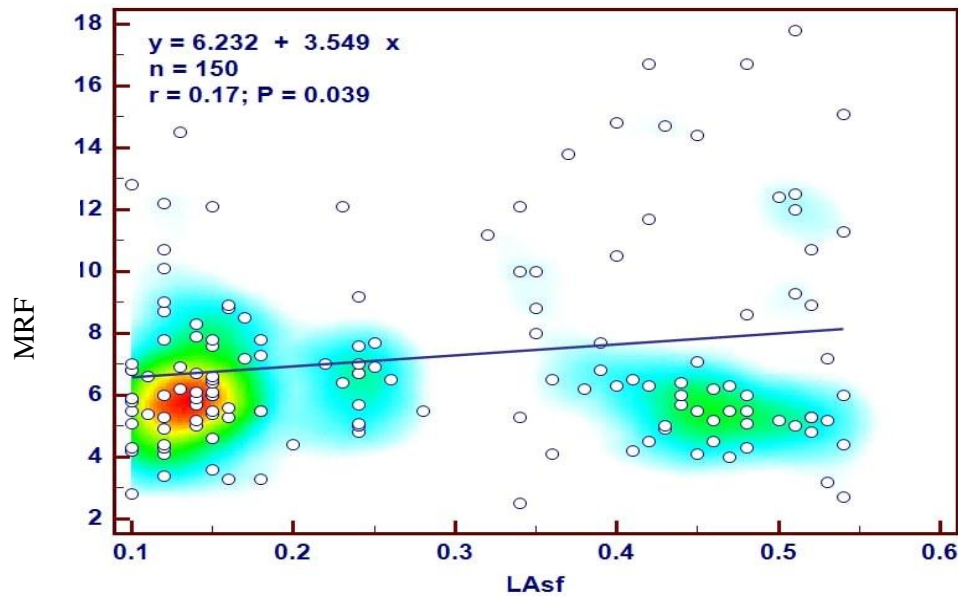


Figura 30 Corelații între variabilele independente asociate cu disfuncția diastolică subclinică a VS la pacienții cu sindrom metabolic.

Când s-a comparat curbele caracteristicilor de funcționare ale receptorului(ROC) ale celor doi predictorii independenți ai disfuncției diastolice a VS, s-a observat că zona de sub curbă(ASC) a fost ușor mai mare pentru rigiditatea atriul stâng decât pentru măsurarea rigidității ficatului $\geq 2$ , dar diferențele nu au fost semnificative (Figura25).

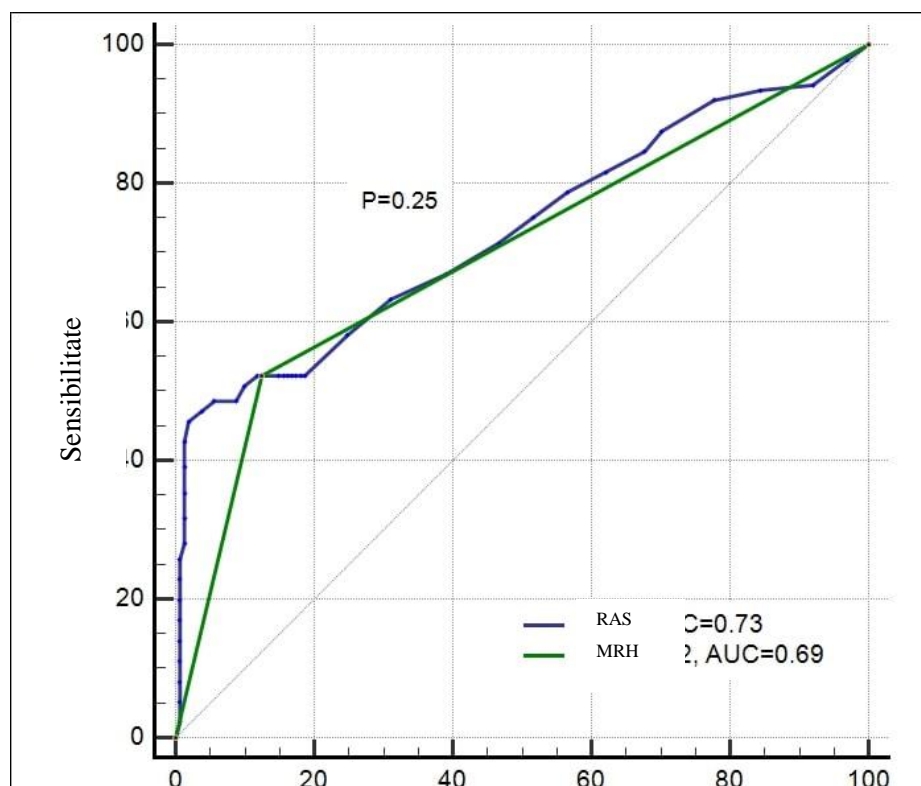


Figura 31 Comparația curbelor caracteristicilor de funcționare ale receptorului(ROC) ale variabilelor independente asociate cu disfuncția diastolică subclinică a VS la pacienții cu sindrom metabolic.

Rigiditatea  $AS > 0.38$  a fost observată la 36(24%) dintre pacienții cu SM și la 12(8%) din pacienții grupului de control ( $P < 0.0001$ ). Riscul relativ al pacienților cu SM de a avea o rigiditate  $AS > 0.38$  a fost 3,0 în comparație cu grupul martor ( $ASC = 0,666, 95\%CI 1,62-5,53, P < 0,001$ ). Rigiditate  $AS > 0.38$  s-a asociat cu fibroza hepatică,  $F \geq 2$  ( $r = 0,59, 95\%CI 0,51$  până la  $0,66, P < 0,0001$ ) și o steatoză hepatică  $S \geq 2$  ( $r = 0,42, 95\%CI 0,32$  până la  $0,51, P < 0,0001$ ).

## 8.10.DISCUȚII

Majoritatea studiilor au adus dovezi cu privire la modificările structurale și funcționale ale ventriculului stâng induse de sindromul metabolic. Majoritatea componentelor sindromului metabolic determina un grad de fibroza miocardică a VS. Galderi și colab a găsit o asociere între rezistența la insulină și parametrii diastolici ai VS la pacienții cu hipertensiune arterială. Pacienții cu diabet zaharat și cu funcție sistolică pastrată a VS, cu sau fără hipertensiune arterială, s-au dovedit a avea deformari și rate de deformare ale atriul stâng mai mici în comparație cu grupul de control [179].

Frecvența disfuncției diastolice a VS a fost de 16% în populația generală, 35% la persoanele cu sindrom metabolic și 50% la persoanele cu prediabet și diabet zaharat tip 2. [180]

În cazul studiului nostru, prevalența disfuncției diastolice a VS a fost de 52% la pacienții cu sindrom metabolic și 39% la grupul de control. Prevalența mai mare a disfuncției diastolice a VS s-a datorat faptului că 89% dintre pacienții cu sindrom metabolic prezenta diabet și 80% erau cu hipertensiune arterială.

Disfuncția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic a fost confirmată prin ecocardiografie convențională și Doppler. Aceste investigații pot uneori prezenta unele dificultăți în evaluarea corectă a funcției cardiace datorită sensibilității scăzute, dependența de unghi precum și disfuncția subclinică a contractilității miocardice.

Ecocardiografia speckle-trackings a dovedit a fi o manieră mai de încredere pentru recunoașterea disfuncției ventriculare incipiente, utilizând o evaluare cantitativă a deformării miocardice. EST2D a fost folosit în ultima



vreme pentru evaluarea performanței atriale, de asemenea, permițând o evaluare precisă a deformării atriale.[181]

O noțiune fundamentală a ecografie de tip speckle-tracking este reprezentată de deformarea, măsurată ca procent(%) și poate fi catalogată ca o scurtare fracționată a unui segment miocardic. Deformarea poate fi măsurată în fiecare segment al cordului (deformarea regională). Media tuturor acestor constatări are ca rezultat vârful deformării miocardice, ceea ce semnifică vârful performanței ventriculare.[182]

Disfuncția AS ar putea avea un rol important în fiziopatologia insuficienței cardiace cu fracția de ejeție VS păstrată (ICpFE). Procentele deformării atriale sunt legate de presiunile de umplere ale VS determinate invaziv. Acestea scad treptat odată cu creșterea gradului de disfuncție diastolică al VS și ar putea fi utilizate pentru a detecta și evalua severitatea disfuncției diastolice a VS.[183]

Pentru că pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică și sistolică au o mortalitate similară este de o importanță majoră depistarea precoce a modificărilor preclinice ale disfuncției cardiace și punerea în aplicare a unor strategii terapeutice optime[184]. S-a demonstrat că remodelarea funcțională precede remodelarea structurală ducând în timp la dilatarea cordului.[185]

În cadrul studiului nostru nu a existat nici o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește diametrele, volumele și fracțiile de ejeție ale AS între pacienții cu sindrom metabolic și martori. Deformarea atriului stâng evaluată prin vârfurile de deformare și ratele de deformare ale AS au fost semnificativ mai reduse la pacienții cu sindrom metabolic ( $P < 0.0001$ ).

După cum sa stabilit deja, deformarea AS in timpul fazei de rezervor este semnificativ asociată cu gradul de fibroză miocardică a AS evaluată imagistic prin rezonanță magnetică cardiacă sau histopatologic și este legată semnificativ de presiunea de umplere a VS cuantificată prin cateterism cardiac. Această masurătoare are o capacitate predictivă crescută pentru evenimente cardiovasculare și este superioară față de calcularea volumului maximal al AS[186]. Abilitățile sale de diagnostic și predicție sunt depășite de un alt parametru care evaluează structura și funcția AS și anume rigiditatea AS. Acest factor indică ajustarea presiunii la nivel atrial necesare pentru a crește volumul atrial la un anumit nivel[187].

Kurt a aratat că rigiditatea atrială poate fi folosită pentru a face diferența între insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție pastrată și disfuncția diastolică asimptomatică a ventriculului stâng[188]. De asemenea, rigiditatea atrială prezintă o corelație puternică cu gradul de fibroză miocardică[189]. Faptul că două variabile obținute cu tehnici ecocardiografice diferite și orientate spre presiunea de umplere a VS, sunt utilizate pentru calcularea rigidității AS justifică acuratețea acestui parametru. S-a constatat că rigiditatea atrială a fost un parametru superior în identificare a disfuncției diastolice subclinice a VS comparativ cu volumul atrial și parametrii de deformare ai atriului stâng și că acest parametru a fost corelat semnificativ cu rigiditatea ficatului  $\geq 2$ . [190]

Analizând curba ROC a capacității predictive pentru rigiditatea atriului stâng, pentru disfuncția diastolică a ventriculului stâng la subiecții cu sindrom metabolic, s-a observat că valoarea limită de 0,38 a avut o specificitate crescută (96%) și o sensibilitate de 45%, completând datele ecocardiografice necesare pentru a șunta afirmațiile fals pozitive [191].

Interesant e că 12% până la 16% dintre pacienții cu BFGNA au ca și cauză a decesului bolii coronariene, în timp ce mortalitatea legată de patologia coronariană este de numai 1-3% la cei fără BFGNA. Această observație arată o legătură stansă între BFGNA și mortalitatea de cauză cardiovasculară. Această asociere ar putea fi lamurită prin mai multe teorii [188]. O posibilă explicație ar putea fi faptul că BFGNA este asociată cu rezistența miocardică la insulină [192] prin modificarea metabolismului la nivel celular precum și prin alterarea structura și funcția cardiacă.

Multiple studii au raportat prezența disfuncției diastolice a ventriculului stâng la pacienții cu BFGNA chiar dacă aceștia nu erau hipertensivi sau diabetici [187]. Un alt studiu a pus în evidență disfuncția diastolică a ventriculului stâng demonstrată prin ecografie cardiacă, la adolescenții obezi cu BFGNA. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă a evidențiat deformări miocardice limitate și disfuncție diastolică VS la subiecții adulți cu BFGNA și fără o patologie cardiacă cunoscută. În ciuda dovezilor că subiecții cu BFGNA sunt expuși la anomalii structurale ale VS și disfuncție diastolică, legătura direct între fibroza miocardică și cea hepatică nu a fost încă confirmată din cauza utilizării reduse a ecografiei și tomografiei computerizate [192].

Participanții la studiu au fost investigați amănunțit prin PCA și ETCVH pentru a identifica și clasifica steatoza și fibroza hepatică, iar din punct de vedere cardiac s-a efectuat ecografie convențională și EST2D pentru evaluarea structurală și funcțională cardiacă.

Prezentul studiu a confirmat asocierea dintre gradul fibrozei hepatice (rigiditatea  $\geq 2$ ) și disfuncția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic. Pacienții cu sindrom metabolic din lotul

nostru de studiu au prezentat un risc de trei ori mai mare de a avea rigiditate atrială crescută în comparație cu grupul de control ( $P < 0,001$ ). Creșterea rigidității atriale este un alt parametru care pune în evidență disfuncția diastolică a ventriculului stâng. O rigiditate  $AS > 0.38$  a fost asociat pozitiv cu un stadiu de fibroză hepatică  $F \geq 2$  și un stadiu de steatoză hepatică  $S \geq 2$  ( $P < 0.0001$ ).

Recunoașterea timpurie a modificărilor cardiace și hepatice la subiecții cu sindrom metabolic este deosebit de importantă, deoarece măsuri terapeutice nefarmacologice precum modificări ale stilului de viață și terapia medicamentoasă ar putea preveni sau cel puțin întârzia apariția insuficienței cardiace și a cirozei hepatice. Aceste măsuri ar aduce un beneficiu sistemului sanitar prin reduce costurilor asociate acestor pacienți.

## 8.12..CONCLUZII

La pacienții cu sindrom metabolic, disfuncția diastolică a VS, evaluată prin ecocardiografie convențională, a fost asociată în mod semnificativ și independent cu un grad de fibroză hepatică  $\geq 2$ . Un alt predictor al disfuncției diastolice a VS, rigiditatea AS, evaluată prin EST2D, a fost asociată independent cu gradul de severitate a steatozei și al fibrozei hepatice.

Studiul nostru sugerează că evaluarea ecocardiografică convențională și cea speckle tracking împreună cu elastografia hepatică ar trebui să devină evaluări de rutină la pacienții cu sindrom metabolic.

Parametrii rezultați din EST au arătat o sensibilitate și o corelație semnificativ mai bună cu rigiditatea ficatului decât cei convenționali.

### **8.13.LIMITĂRI**

Severitatea afectării hepatice a fost coantificată noninvaziv, deși biopsia hepatică este metoda de evaluare recunoscută ca fiind gold standard. Rezultatele obținute din măsurătorile efectuate prin PCA, ETCVH și EST depind și de calitatea imaginii. Rigiditatea atriul stâng reprezintă un parametru important în evaluarea diastolică a VS, dar valorile cut-off trebuie validate în cohorte de pacienți mai mari ca număr de pacienți și număr de studii.

## 9.CONCLUZII FINALE

Lucrarea de doctorat a avut ca scop detectarea precoce a disfuncției ventriculare stângi prin evaluare cardiacă clinică și paraclinică a pacienților cu sindrom metabolic.

Teza a urmarit urmatoarele aspecte:

1. Evaluarea funcției sistolice și diastolice prin ecocardiografie 2D convențională la pacienții cu sindrom metabolic.
2. Evaluarea ecografică prin metoda speckle-tracking a pacienților după evaluarea ecografică convențională în vederea depistării disfuncției sistolice și diastolice precoce a ventriculului stâng.
3. Efectuarea eco-doppler carotidian la pacienții cu sindrom metabolic și calcularea indicelui intimă medie
4. Evaluarea parametrilor optimi pentru aprecierea insuficienței cardiace la debut, întâlnită la pacienții cu sindrom metabolic și BFNA.

5. Existența unei corelații între disfuncția ventriculară (interpretată prin ecografia de tip speckle-tracking) și severitatea afectării hepatice(fibroză sau steatoză hepatică),evaluată prin elastografie.
6. Disfuncția atrială stângă, ca și factor favorizant pentru apariția disfuncției sistolice ventriculare stângi incipiente.
7. Valoarea prognostică a boli ficatului gras non-alcoolică și factor de risc cardio-vascular la pacienții cu sindrom metabolic.

## **10.2 ASPECTELE DE ORIGINALITATE ALE TEZEI DE DOCTORAT**

Teza de doctorat a abordat o temă de actualitate respectiv grupul de factori de risc cardiovasculari cunoscut sub numele de sindrom metabolic la pacienții cu sau fără afectare hepatică.

Cel mai evident obstacol este natura multi-factorială complexă, interdependentă, a sindromului în sine, ceea ce face dificilă separarea factorilor relevanți sau a combinațiilor specifice de factori.

Modificările fiziopatologice asociate sindromului metabolic includ modificări ale metabolismului miocardic, disfuncției microvasculare, dezechilibru între cerere/oferta de oxigen, disfuncție contractilă cardiacă (sistolica si diastolică) și hipertrofie ventriculara concentrică

Există o nevoie clară de explorare continuă a acestor probleme, pentru a înțelege mai bine și a trata obezitatea și bolile cardiovasculare asociate sindromului metabolic.

Identificarea precoce a pacienții cu sindrom metabolic poate permite clinicianului să evalueze mai corect riscul cardiovascular.Odată ce acest

sindrom este corect identificat, implementarea agresivă a terapiei nemedicamentoase prin modificarea stilului de viață și cea medicamentoasă prin tratament adecvat pot reduce considerabil impactul sindromului metabolic asupra riscului cardiovascular.

Pacienții trebuie informați cu privire la riscurile asociate ale sindromului metabolic cu boala ficatului gras nonalcoolic și relația cu patologii cardiovasculare, pentru a-i ajuta să înțeleagă necesitatea modificărilor stilului de viață pentru a reduce factorii de risc și ar trebui să li se ofere informații despre tratamentul acestei boli.

Ca elemente de originalitate se poate spune faptul că evaluările noastre au demonstrat că disfuncția sistolică subclinică a VS (detectată prin EST2D) a fost semnificativ legată de fibroza și steatoza hepatică. În cercetarea noastră, toți pacienții au fost investigați corespunzător, s-a folosit ecografie cardiacă standard și EST2D pentru detectarea disfuncției ventriculare stângi și ETCVH și PCA hepatică pentru identificarea și stratificarea fibrozei și steatozei hepatice.

Studiul nostru arată faptul că pacienții cu sindrom metabolic și boala ficatului gras nonalcoolic prezintă un risc crescut de a dezvolta disfuncție cardiacă (disfuncție diastolică sau sistolică a ventriculului stâng). Ecocardiografia speckle tracking se poate recomanda ca și examen ecocardiografic de rutină la pacienții cu sindrom metabolic, pentru a depista cât mai precoce disfuncția cardiacă și a aplica un tratament corespunzător pentru a ameliora leziunile cardiace.

Afectarea structură cardiacă (disfuncția ventriculară stângă) la pacienții cu sindrom metabolic a fost corelată cu severitatea steatozei și fibrozei hepatice (detectată prin ETCVH tranzitorie și PCA).



Un alt parametru pentru depistarea precoce a disfuncției VS este reprezentată de rigiditatea atriului stâng. Rigiditatea atriului stâng, evaluată prin ecografie de tip speckle-tracking, s-a asociat independent atât cu steatoza hepatică cât și cu fibroza hepatică.

Studiile noastre indică faptul că PCA,ETCVH și EST2D ar trebui să reprezinte o evaluare de rutină la pacienții cu sindrom metabolic. Parametrii mai noi, derivați din STE au arătat o sensibilitate mai bună decât cei utilizați în ecografia convențională și de asemenea s-a găsit și o corelație mai bună cu rigiditatea ficatului.

Detectarea în stadiul incipient a modificărilor hepatice și cardiace la subiecții cu sindrom metabolic este de mare importanță, pentru că schimbarea stilului de viață și terapia medicamentoasă ar putea preveni instarea insuficienței cardiace sau a cirozei hepatice. Aceste măsuri ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea, precum și cheltuielile pentru acoperirea asigurării de sănătate.

Probabil, în viitor, toate aceste aspecte clinice, paraclinice și cele terapeutice, vor aduce contribuții importante în practica medicală și vor fi de ajutor în implementarea ghidurilor pentru managementul pacienților cu sindrom metabolic.

### **10.3.PERSPECTIVELE PE CARE LE DESCHIDE TEZA DE DOCTORAT**

Sindromul metabolic și boala ficatului gras non-alcoolic împărtășesc patologii comune cum ar fi: diabetul, hipertrigliceridemia și obezitatea. Deoarece factorii de risc metabolici sunt atât de frecvenți la pacienții cu boala ficatului gras non-alcoolic, există dovezi care arată că BFGNA poate fi de fapt o manifestare hepatică a sindromului metabolic

Boala ficatului gras nonalcoolic pare a fi prezenta și la pacienții cu greutate corporală normală sau la cei supraponderali, dar care prezintă din punct de vedere paraclinic scăderea toleranței la glucoză, anomalii ale metabolismului lipidelor ca de exemplu hipertrigliceridemia și nivelul scăzut al HDL-colesterolului .

Dovezile actuale descriu asocierea dintre boala ficatului gras cu un risc cardiovascular crescut de ateroscleroză subclinică, pe lângă anomaliile structurale și funcționale cardiace.

Ateroscleroza subclinică asociată BFGNA poate fi demonstrată prin prezența plăcilor carotide și măsurarea indicelui intimă-medie carotidian sau prin prezența bolii coronariene. La pacienții cu BFGNA fără obezitate, hipertensiunea, diabetul, disfuncția diastolică a ventriculului stâng pot fi prezente.

Ecocardiografia convențională continuă să fie utilă în imagistica cardiacă, cu toate acestea, STE a devenit din ce în ce mai utilă pentru evaluarea mai specifică a funcției cardiace. Măsurătorile obișnuite, cum ar fi fracția de ejeție și raportul E / A sunt măsuratori standard, dar sunt limitate.

Cu ajutorul STE, clinicienii pot obține date mai specifice legate de mișcările cardiace, atât a atrilor, cât și a ventriculilor.

STE completează ecografia cardiacă convențională utilizând un software care permite măsurarea rotației, răsucirii și gradientul torsional.

Deși EST2D este o tehnică utilă, are limitările intrinseci a imaginii 2D, cum ar fi utilizarea a vederilor limitate, care afectează precizia cuantificării componentelor individuale ale mișcării miocardice. În plus, presupunerea că speckli rămân în planul de imagistică 2D și pot fi urmăriți în mod adecvat pe tot parcursul ciclului cardiac, nu este întotdeauna valabil, din cauza mișcărilor complexe ale inimii.

Spre deosebire de EST2D, care nu poate urmări mișcarea înși înafara planului imagistic, 3DEST recent dezvoltată poate urmări mișcarea punctelor, indiferent de direcția lor, atât timp cât rămân în zona de interes.

Rezultatele obținute în urma evaluării STE bidimensionale au ajutat la indentificarea anomaliilor subclinice ale funcției miocardice la pacienții cu sindrom metabolic.

Deformarea longitudinală oferă informații suplimentare cu privire la fracția de ejeție a ventriculului stâng pentru detectarea disfuncției subclinice de VS, care ar ajuta la prezicerea dezvoltării IC. GLS s-a dovedit a fi un marker prognostic al funcției cardiace în diferite patologii, în special la pacienții cu fracție de ejeție prezervată [32,33].

Mai multe studii recente au comparat EST2D cu EST3D, iar rezultatele au arătat o distribuție spațială mai omogenă în cazul ecografiei 3D. Această constatare este în concordanță cu evaluarea standard a funcției VS și cu faptul că EST3D poate măsura toate cele trei componente spațiale ale vectorului de deplasare miocardică. De asemenea, au fost găsite măsurători EST3D ale volumelor cardiace, foarte apropiate de volumele obținute prin rezonanță

magnetică, iar corelațiile au fost mai mari decât cele ale EST2D, măsurători obținute la aceeași pacienți.

În consecință, EST2D ar trebui să fie o investigație standard la pacienții cu sindrom metabolic. Parametrii mai noi, derivați din EST au arătat o sensibilitate mai bună decât cei utilizați în ecografia convențională. Posibil în viitor EST2D va fi înlocuită de EST3D, odată cu apariția unei aparaturi mai performante.

## BIBLIOGRAFIE

1. Panteleiom A Sarafidis, Peter M Nilsson . The metabolic syndrome: A glance at its history. J Hypertens. 2006 Apr; 24(4):621–626. [PubMed: 16531786]
2. Moning H .;Wolfgang L. Das metabolische syndrom. Vol. 36. Dt Gesundh Wesen.; 1981. p.545-551.
3. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH,et al:Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28604169; PMCID: PMC5477817.2015 Obesity collaborators GBD. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;
4. Ecocardiografia Speckle Tracking - direcții de aplicare în cardiopatia ischemică.[https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/114995](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/114995)[https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/114995](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/114995)
5. <https://www.viata-medicala.ro/dosar/evaluarea-ecocardiografica-a-disfunctiei-ventriculului-stang-la-pacientii-cu-insuficienta-cardiaca-13869>
6. Popescu BA et al. Assessment of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by Echocardiography. In: Current Approach to Heart Failure, Dorobanțu M et al. (eds.). Springer, 2016
7. Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, Komu M, Lehtimäki T, Salmi M, Jalkanen S, Airaksinen KE, Knuuti J, Parkkola R, Nuutila P. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2

- diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 Aug;291(2):E282-90. doi: 10.1152/ajpendo.00604.2005. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16478772.
8. Markus MR, Baumeister SE, Stritzke J, Dörr M, Wallaschofski H, Völzke H, Lieb W. Hepatic steatosis is associated with aortic valve sclerosis in the general population: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1690-1695 [PMID: 23685558 DO 10.1161/ATVBAHA.112.300556]
  9. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4):369–81. [PubMed: 24438728]
  10. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; 26(4):364–73. [PubMed: 26654259]
  11. Almeida AL, Teixido-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Fernandes VR, Wu CO, et al. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102(4):327–35. [PubMed: 24844874]
  12. Garavaglia GE, Messerli FH, Nunez BD, Schmieder RE, Grossman E. Myocardial contractility and left ventricular function in obese patients with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1988; 62(9):594–7. [PubMed: 3414551]
  13. Dincer UD, Araiza A, Knudson JD, Shao CH, Bidasee KR, Tune JD.
  14. **Andrei Vitel**, Ioan Sporea, Ruxandra Mare, Christian Banciu, Diana-Aurora Bordejevic, Tudor Parvanescu, Ioana Mihaela Citu, Mirela Cleopatra Tomescu: “Association Between Subclinical Left Ventricular Myocardial Systolic Dysfunction Detected by Strain and Strain-Rate Imaging and Liver Steatosis and Fibrosis Detected by Elastography and Controlled Attenuation Parameter in Patients with Metabolic Syndrome”, *Diabetes MetabSyndrObes* 2020 Oct15; 13: 3749-3759. doi:10.2147/DMSO.S268916; IF:2,8.
  15. **Andrei Vitel**, Tudor Parvanescu, Vlad Ioan Morariu, Diana Aurora Bordejevic, Mirela Cleopatra Tomescu Non-alcoholic Fatty Liver Disease Associated With

- Metabolic Syndrome, a Major Risk Factor for Atherosclerotic Disease, RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE JOURNAL The European Journal of Innovative, Integrative and Translational Medicine Volume V, Issue1, 2021;
16. Tudor Parvanescu, **Andrei Vitel**, Ioan Sporea, Ruxandra Mare, Bogdan Buz, Diana Aurora Bordejevic, Mirela Cleopatra Tomescu, Sergiu Florin Arnăutu, Vlad Ioan Morariu, Ioana Mihaela Citu: "Significant Association between Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Left Atrial Performance and Liver Stiffness in Patients with Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 9 April 2021 Volume 2021:14 Pages 1535—1545; IF:2,8