

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTMENTUL DE NEUROLOGIE**

ARNĂUTU SERGIU FLORIN



TEZA DE DOCTORAT

**ABORDAREA MULTIDISCIPLINARĂ A PACIENȚILOR CU
SINDROM METABOLIC ȘI ACCIDENT VASCULAR
CEREBRAL ISCHEMIC**

Coordonator științific
PROF. UNIV. DR. JIANU CĂTĂLIN DRAGOȘ

**Timișoara
2022**

CUPRINS

Lista publicațiilor	VIII
Lista abrevierilor.....	IX
Indexul figurilor.....	XIII
Indexul tabelelor	XIV
Mulțumiri.....	XV
INTRODUCERE.....	XVII

PARTEA GENERALĂ

1. Concepte de bază în sindromul metabolic.....	1
1.1. Definiție	1
1.2. Prevalență	3
1.3. Componente	3
1.3.1. Dislipidemie	3
1.3.2. Hipertensiune arterială sistemică	5
1.3.3. Rezistența la insulină.....	6
1.3.4. Factori de risc	8
2. Accidentul vascular cerebral ischemic și evaluarea imagistică a acestuia	9
2.1. Definiție	9
2.2. Epidemiologie și etiologie	9
2.3. Vascularizația cerebrală și sindroamele neurovasculare.....	10
2.3.1. Sindroamele carotidiene	11
2.3.2. Sindroamele coroidale anterioare	14
2.3.3. Sindroamele cerebrale anterioare	15
2.3.4. Sindroamele cerebrale medii	17
2.3.5. Sindroamele cerebrale posterioare	21
2.4. Evaluarea imagistică.....	25
2.4.1. Ultrasonografia Doppler transcraniană.....	25
2.4.2. Computer tomografia (CT).....	25
2.4.3. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)	25
2.4.4. Avantaje și dezavantaje	26

3. Rolul evaluării ecocardiografice în stabilirea riscului cardiovascular.....	29
3.1. Ecocardiografia transtoracică și transesofagiană	29
3.2. Ecocardiografia <i>speckle-tracking</i> bidimensională	29
3.3. Analiza <i>speckle-tracking</i> a mecanicii miocardice	31
3.4. Avantaje	31
3.5. Limite	32
PARTEA PECIALĂ – CONTRIBUȚII PERSONALE.....	32
4. Obiectivele cercetării	32
5. Asociere semnificativă între disfuncția atriului stâng și rigiditatea hepatică la pacienții cu sindrom metabolic și boala ficatului gras non-alcoolic	
5.1. Introducere	33
5.1.1. Premise	33
5.1.2. Obiectivul studiului	34
5.2. Material și metode	35
5.2.1. Selectarea pacienților	35
5.2.3. Colectarea datelor	35
5.2.2. Evaluarea clinică.....	35
5.2.3. Elastografia hepatică	36
5.2.4. Ecocardiografia conventională	37
5.2.5. Ecocardiografia <i>speckle-tracking</i> a atriului stâng	37
5.2.6. Etica	38
5.2.7. Analiza statistică	39
5.3. Rezultate	39
5.4. Limitate ale studiului	50
5.5. Concluzii.....	50
6. Utilitatea evaluării <i>speckle tracking</i> a atriului stâng în stabilirea etiologiei cardioembolice a atacurilor ischemice tranzitorii la pacienți cu fibrilații atriale paroxistice asimptomatice	51
6.1. Introducere	51
6.1.1. Premise	51
6.1.2. Obiectivul studiului	52
6.2. Material și metode	53
6.2.1. Selectarea pacienților	53
6.2.2. Colectarea datelor	53
6.2.3. Evaluarea ecocardiografică	53
6.2.4. Etica	55

6.2.5. Analiza statistică.....	55
6.3. Rezulte	56
6.4. Discuții.....	61
6.5. Limite ale studiului	62
6.6. Concluzii.....	63
7. Valoarea predictivă a strainului circumferențial al arterelor carotide comune și al vitezei acestuia în stabilirea riscului de accident vascular cerebral ischemic și de sindrom coronarian acut pe o perioadă de 3 ani	64
7.1. Introducere	64
7.1.1. Premise	64
7.1.2. Obiectivul studiului.....	64
7.2. Material și metode	65
7.2.1. Selectarea pacienților	65
7.2.2. colectarea datelor	65
7.2.3. Definirea variabilelor	65
7.2.4. Evaluarea acografică convențională a cordului și a arterelor carotide comune	66
7.2.5. Evaluarea prin <i>speckle tracking</i> a arterelor carotide comune	66
7.2.6. Perioada de urmărire	67
7.2.7. Etica	67
7.2.8. Analiză statistică	69
7.3. Rezulte	69
7.4. Discuții.....	80
7.5. Limitele studiului.....	81
7.6. Concluzii.....	81
8. DISCUȚII GENERALE ȘI ORIGINALITATEA CERCETĂRII	83
9. CONCLUZII GENERALE	95
BIBLIOGRAFIE	96

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, risc cardiovascular, disfuncție subclinică cardiovasculară, imagistică, accident vascular cerebral ischemic, sindrom coronarian acut, prognostic

1. INTRODUCERE - MOTIVAȚIE

Sindromul metabolic (SM) este definit de prezența unei varietăți de factori de risc cardiovascular, inclusiv dislipidemie, obezitate abdominală, rezistență la insulină și hipertensiune arterială. Afectează predominant adulții sedentari și obezi și a fost asociat cu un risc crescut de a dezvolta accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, diabet zaharat, infarct miocardic, precum și alte boli cardiovasculare. Frecvența SM a crescut în ultimii ani, punând în pericol sănătatea populației generale. Conform estimărilor actuale, SM afectează aproximativ 25% din populația adultă.

Accidentul vascular cerebral (AVC) este o sursă majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, reprezentând a doua cea mai mare cauză de deces și a treia cea mai mare cauză de dizabilitate - ani de viață ajustați (DALY), așa cum se arată în Raportul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind mortalitatea și sănătatea globală. Frecvent, AVC este precedat de atacuri ischemice tranzitorii (AIT).

Aproximativ 20 până la 30% dintre accidentele vasculare cerebrale ischemice au o etiologie neidentificată și sunt clasificate ca fiind criptogenice. Folosind proceduri moderne de diagnostic, până la 30% din accidentele vasculare cerebrale criptogenice au fost detectate ca având o etiologie cardioembolică, din cauza fibrilației atriale silențioase (FA).

Accidentele vasculare cerebrale aterosclerotice ischemice pot fi cauzate de o varietate de procese diferite, inclusiv obstrucția trombotică in situ, embolia de la arteră-la-arteră, ocluzia ramurilor și insuficiența circulatorie.

Prevenția AVC presupune încadrarea corectă a riscului pacientului cu sindrom metabolic și instituirea precoce a unui stil de viață sănătos și controlul terapeutic medicamentos al factorilor de risc.

1. PARTEA GENERALĂ

Sănătatea cardiovasculară ideală ar fi definită prin prezența următorilor șapte factori: (1) condiție de nefumător sau renunțare la fumat cu mai mult de un an în urmă; (2) indicele de masă corporală $\leq 25 \text{ kg/m}^2$; (3) activitate fizică de cel puțin 150 de minute (intensitate moderată) sau 75 de minute (intensitate viguroasă) în fiecare săptămână; (4) 4-5 componente cheie ale unei diete sănătoase în concordanță cu ghidurile actuale ale Asociației Americane de Cardiologie; în plus, este necesar un nivel de colesterol total mai mic de 200 mg/dl, tensiune arterială mai mică de 120/80 mm Hg și glicemie a jeun mai mică de 100 mg/dl.

Nici în Europa, nici în Statele Unite ale Americii, sănătatea cardiovasculară a oamenilor nu este nici măcar apropiată de cea ideală. Pe măsură ce economiile multor țări cu venituri mici și medii se extind, s-ar putea să asistăm la rezultate și mai proaste în materie de sănătate în viitor, cu creșterea incidenței hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, obezității, fumatului și cu reducerea activității fizice.

Cu cât starea generală de sănătate a subiectului este mai bună, cu atât funcția sa cognitivă este mai bună. O legătură între declinul cognitiv funcțional și sănătatea cardiovasculară a fost dovedită recent. Scăderea scorului Barthel Activities of Daily Living, care a coincis cu o scădere a numărului de variabile ideale de sănătate, a fost definită ca „deficiență funcțională vasculară”.

Un alt exemplu de condiție determinată de o constelație de mulți factori de risc cardiovascular este sindromul metabolic. Acesta se definește prin asocierea de trei sau mai multe dintre următoarele condiții: obezitate abdominală (circumferință abdominală $\geq 80 \text{ cm}$ la femei și $\geq 94 \text{ cm}$ la bărbați), glicemie a jeun $\geq 100 \text{ mg/dL}$ sau tratament pentru diabet zaharat, trigliceride crescute $\geq 150 \text{ mg/dL}$ sau tratament pentru hipertrigliceridemie, HDL colesterol scăzut $< 40/50 \text{ mg/dL}$ la bărbați/femei; hipertensiune arterială (tensiune arterială sistolică $\geq 130 \text{ mmHg}$ sau tensiune arterială diastolică $\geq 85 \text{ mmHg}$ sau tratament pentru valori tensionale crescute).

Prezența sindromului metabolic crește de 1.5 ori riscul de a dezvolta un accident vascular cerebral. Putem estima că aproximativ 40% din accidentele vasculare cerebrale apar la pacienți cu sindrom metabolic. În plus, fiecare dintre componentele sale individuale este semnificativă, așa încât fie defalcăm în funcție de factorii de risc individuali, fie evaluăm riscul global, acesta rămâne crescut. Pacienții cu sindrom metabolic reprezintă un grup de populație cu risc ridicat de deces și de evenimente cardiovasculare majore (accident vascular cerebral, infarct miocardic, insuficiență cardiacă).

3. PARTEA SPECIALĂ

3.1. SCOP ȘI OBIECTIVE

Când vine vorba de accidente vasculare cerebrale, sintagma „accident” pare a fi o apreciere greșită, deoarece nu există nimic „accidental” în ceea ce privește apariția lor; mai degrabă, este nevoie de ani de evoluție a unor condiții patologice subclinice până la dezvoltarea accidentului vascular cerebral.

Dacă dorim să reducem prevalența în creștere a AVC ischemic, va trebui să ne îndreptăm atenția spre managementul corect al factorilor de risc cardiovascular.

Deși tratamentul accidentului vascular cerebral este în sarcina neurologilor, prevenirea lui necesită o abordare multidisciplinară, incluzând cardiologi, interniști, diabetologi, medici de familie.

Condițiile patologice subclinice se dezvoltă atunci când factorii de risc nu sunt bine gestionați, fie că este vorba despre prezența unor mici plăci ateromatoase în arterele carotide, de modificări subclinice ale funcției cardiace care favorizează apariția fibrilației atriale sau de modificări precoce ale structurii creierului. La un moment dat, condițiile patologice subclinice vor atinge în cele din urmă pragul clinic, dacă nu se iau măsurile necesare.

Este posibil ca profesioniștii în domeniul sănătății să se angajeze prea târziu în proces, după ce pacientul a suferit un accident vascular cerebral, un atac ischemic tranzitoriu, o fibrilație atrială sau un infarct miocardic.

De aceea, în teza mea de doctorat mi-am propus identificarea modificărilor funcționale și structurale subclinice la nivelul cordului și arterelor adulților cu sindrom metabolic, și evaluarea asocierii lor cu evenimentele cardiovasculare majore survenite.

Cercetarea doctorală a cuprins trei studii, care au avut drept obiective:

1. Să cerceteze dacă pacienții cu sindrom metabolic prezintă disfuncția cardiacă subclinică
2. Să evalueze rolul disfuncției subclinice a atriului stâng în identificarea etiologiei cardioembolice a accidentului ischemic tranzitor la pacienți cu fibrilație atrială paroxistică asimptomatică
3. Să determine dacă există o asocieră semnificativă între valorile strain-ului circumferențial de vârf și vitezei acestuia la nivelul arterei carotid comune și apariția de evenimente cardiovasculare majore la pacienții cu sindrom metabolic.

3.2. MATERIAL ȘI METODE

3.2.1. Primul studiu a fost efectuat între ianuarie 2019 și ianuarie 2020, la Spitalul Județean Timișoara. A cuprins 150 de pacienți cu sindrom metabolic și boală a ficatului gras non-alcoolic, care au fost comparați cu 150 de subiecți adulți de aceeași vârstă și sex, dar fără sindrom metabolic. Au fost înrolați doar subiecți asimptomatici și fără istoric de boală cardiovasculară. Au fost comparate datele obținute prin elastografie hepatică, prin ecocardiografie convențională și cele obținute prin speckle-tracking bidimensională al cordului.

3.2.2. Al doilea studiu retrospectiv a cuprins pacienți cu vârste de peste 50 de ani care au suferit un accident vascular cerebral tranzitor (AIT) din noiembrie 2017 până în 2021, aflați în ritm sinusal în momentul AIT. Toți pacienții au fost evaluați ecocardiografic la 14 zile după externarea pentru AIT, pentru a nu surprinde AS în stunning după un eventual episod de FA. Cei aflați în fibrilație atrială în momentul examinării ecocardiografice au fost excluși din studiu.

3.2.3. În acest studiu observațional prospectiv am înrolat 220 de pacienți adulți cu SM ($60,7 \pm 7,5$ ani, 53% bărbați), asimptomatici și fără istoric boală cardiovasculară. Ecografia bidimensională 2D-STE a arterelor carotide comune (ACC) a fost utilizată pentru a determina strain-ului circumferențial de vârf (CS) și viteza acestuia (CSR). Pacienții cu SM au fost urmăriți pe o perioadă de trei ani, înregistrându-se toate efectele cardiovasculare majore ce au survenit în această perioadă de timp.

3.3. REZULTATE

3.2.1. Vârsta pacienților a fost de 62 ± 10 ani (31- 85 ani), 54 % au fost bărbați.

Ecocardiografia convențională a depistat că adulții cu SM prezintă mult mai frecvent disfuncție ventriculară stângă (VS) subclinică de tip diastolic, comparativ cu grupul de control ($P < 0.0001$).

Ecocardiografia 2D-STE a evidențiat disfuncția subclinică a atriului stâng (AS), demonstrată prin reducerea strain-ului atrial longitudinal și a vitezei acestuia. Disfuncția atrială a fost de asemenea semnificativ mai frecventă la pacienții cu SM ($P < 0.0001$).

Rigiditatea AS reprezintă nivelul de presiune din AS necesar pentru a crește volumul acestuia până la un anumit nivel și se corelează cu cantitatea de țesut fibros din peretele atrial. Rigiditatea atrială se calculează ca raport între valoarea E/A și valoarea strain-ului de rezervor al AS. Acuratețea sa se datorează faptului că derive din două variabile determinate prin două proceduri ecocardiografice diferite. Rigiditatea AS constituie un bun indicator la presiunii de umplere a VS. În analiza noastră, o valoare a rigidității atriale de >0.38 s-a corelat semnificativ statistic cu disfuncția diastolică subclinică a VS, având o specificitate de 96% și o sensibilitate de 45%.

La analiza univariabilă, disfuncția diastolică a VS la pacienții cu SM a fost asociată semnificativ cu steatoza hepatică de grad ≥ 2 , cu fibroza hepatică de grad ≥ 2 , cu reducerea strain-ul longitudinal al AS și cu rigiditatea AS.

La analiza multivariabilă au fost identificați două variabile asociate independent cu disfuncția diastolică VS, și anume rigiditatea hepatică ($P=0.0003$) și rigiditatea AS ($P<0.0001$).

Asocierea dintre rigiditatea AS și disfuncția diastolică a VS la pacienții cu SM a avut o sensibilitate de 45% și o specificitate de 96%, valoarea de cut-off calculate fiind de > 0.38 .

3.2.2. În al doilea studiu au fost cuprinși 190 de pacienți cu vârste ≥ 50 de ani, aflați în ritm sinusal, care au suferit un AIT de etiologie neclară. La 33% dintre ei documentele medicale au consemnat episoade de fibrilație atrială paroxistică (FAP). Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri, în funcție de prezența (grupul I) sau absența (grupul II) episoadelor de FAP.

Pacienții cu AIT și episoade de FAP au fost mai vârstnici (vârsta medie 67.5 vs. 60 ani, $P<0.0001$), femei (48% vs. 32 %, $P=0.04$), cu istoric de AVC (65% vs 23%, $P<0.0001$) și un scor mai mare CHA2DS2-VASc ($P<0.01$).

În ceea ce privește parametrii funcționali ai AS, s-au constatat diferențe semnificative între cele două grupuri. Cei cu episoade de FAP au avut, în comparație cu grupul de control, valori mai mari ale volumului indexat al AS ($P<0.001$), valori mai mici ale fracției de golire a AS ($P<0.0001$), precum și tipare alterate ale deformării AS.

La analiza univariabilă, factorii asociați semnificativ cu FAP au fost: vârsta, sexul feminin, volumul indexat al AS și fracția de golire a AS, precum și strain-urile AS.

Analiza de regresie logistică multivariabilă a identificat trei parametri asociați în mod independent cu FAP, și anume: vârsta, fracția de golire a AS (LAEF) și strain-ul funcției de rezervor al AS (LARVS).

Analiza curbelor ROC ai acestor parametri independenți a evidențiat următoarele valori pentru sensibilitate și specificitate : vârsta (Aria de sub curbă $AUC=0.922$, sensibilitate: 72.92, specificitate: 90.1, $P<0.0001$), LARVS ($AUC=0.915$, sensibilitate : 100.0, specificitate: 64.8, $P<0.0001$), and LAEF ($AUC=0.717$; sensibilitate: 72.9; specificitate: 90.1; $P<0.0001$).

Comparația curbelor ROC a evidențiat diferențe semnificativ statistic între ariile de sub curbe pentru vârstă și LARVS față de LAEF (0.198, $P<0.0001$), precum și între aria de sub curba ROC a LARVS față de cea la LAEF (0.198, $P<0.0001$).

Valorile cut-off identificate pentru asocierea semnificativă cu fibrilația atrială paroxistică au fost următoarele: LARVS $<$ 17 %, LAEF $<$ 51 %, și vârsta >55 ani.

3.2.3. În decursul perioadei de urmărire de 3 ani au apărut evenimente cardiovasculare majore la 14 (7%) dintre pacienții cu SM, și anume : 8 (4%) au suferit un AVC ischemic aterotrombotic, 4 (2%) un sindrom coronarian acut, iar 2 (1%) au fost internați pentru insuficiență cardiacă.

Analiza de regresie univariabilă a parametrilor clinici și ecocardiografici a relevat că vârsta, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, precum și strain-ul circumferențial și viteza la nivelul arterelor carotide comune au fost semnificativ asociate cu apariția de evenimente cardiovasculare majore.

Analiza de regresie logistică multivariată a identificat doi predictor independenți ai evenimentelor cardiovasculare majore, și anume strain-ul circumferențial și viteza acestuia la nivelul arterelor carotide comune, $P < 0.01$.

Analiza curbelor ROC a acestor predictor independenți a indicat sensibilități și specificități adecvate. Pentru strain-ul circumferențial: $AUC = 0.806$, sensibilitate = 82.6%, specificitate = 79.2%, $P < 0.0001$), pentru viteza strain-ului circumferențial: $AUC = 0.779$, sensibilitate = 82.6%, specificitate = 72.4%, $P < 0.0001$). Valorile de cut-off pentru predicția unui eveniment major cardiovascular au fost $\leq 2.9\%$ for strain-ul carotidian circumferențial și $\leq 0.35 \text{ s}^{-1}$ pentru viteza acestuia.

Folosind aceste valori de cut-off am obținut curbele Kaplan-Meier de supraviețuire, iar acestea au demonstrat că intervalul de supraviețuire fără evenimente cardiovasculare majore, fără AVC ischemic și respectiv fără sindrom coronarian acut au fost semnificativ mai scurte la pacienții cu valori reduse ale strain-ului carotidian circumferențial și ale vitezei acestuia, ($P < 0.0001$).

3.4. DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Obiectivele studiului au fost îndeplinite în totalitate, rezultatele obținute fiind unele pozitive, dar mai ales în acord cu cele din literatura de specialitate.

3.4.1. Rezultatele primului studiu au arătat că desi diametrele și volumele AS nu diferă între adulții cu și fără sindrom metabolic, deformarea AS, evaluată prin ecocardiografie bidimensională *speckle-tracking*, a fost semnificativ alterată în prezența sindromului metabolic ($P < 0.0001$).

Participanții la acest studiu au fost evaluați prin elastografie hepatică pentru cuantificarea steatozei și fibrozei hepatice, precum și prin ecocardiografie convențională și *speckle-tracking* pentru depistarea disfuncției subclinice a AS.

Originalitatea studiului constă în evidențierea unei asocieri semnificative între rigiditatea hepatică și rigiditatea AS la pacienții cu SM.

Depistarea precoce a afectării hepatice și cardace la pacienții cu sindrom metabolic este vitală, deoarece inițierea la timp a unui stil de viață sănătos și a unui tratament adecvat poate evita sau întârzia apariția cirozei hepatice, respective a insuficienței cardiace. Aceste măsuri pot reduce morbiditatea, mortalitatea și costurile aferente.

3.4.2. Rezultatele celui de al doilea studio demonstrează rolul ecocardiografiei în depistarea anomaliilor AS la pacienții care au suferit un AIT.

Am efectuat o evaluare combinată a dimensiunilor și funcțiilor AS și am reușit să identificăm valorile variabilelor care sugerează etiologia cardioembolică a AIT și indică necesitatea instituirii tratamentului anticoagulant.

Aceste valori sunt asemănătoare cu cele publicate într-un studiu recent, care a evaluat funcția AS la pacienți cu AVC ischemic criptogenic. Corelația strânsă dintre disfuncția AS și FA poate prezice de asemenea recurența FA după ablația prin cateter.

Studiul are implicații clinice importante deoarece până în prezent, evaluarea 2D-STE nu a intrat în examinarea de rutină a pacienților cu AIT, deși ar fi absolut necesară.

3.4.3. Strain-ul circumferențial carotidian și viteza acestuia s-au dovedit a fi predictorii putenici și independenți a evenimentelor cardiovasculare majore la adulții cu SM fără boală cardiovasculară, urmăriți prospective timp de 3 ani.

Deformarea redusă la arterelor carotide comune depistată prin ecografia 2D-STE poate fi utilizată ca un indicator precoce al riscului cardiovascular la acest grup populațional.