

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE MEDICINĂ INTERNĂ**

MORARIU VLAD IOAN



TEZA DE DOCTORAT

**ABORDAREA MULTIDISCIPLINARĂ A
PACIENȚILOR CU SINDROM METABOLIC ȘI
INSUFICIENȚĂ CARDIOVASCULARĂ SUBCLINICĂ**

Coordonator științific
PROF. UNIV. DR. MIRELA CLEOPATRA TOMESCU

**Timișoara
2022**

Introducere

Sindromul metabolic (SM), indiferent de valorile cut-off ale definițiilor sale actuale, ce au generat opinii polarizate cu privire la incidența atât a bolii în sine, cât și a consecințelor complicate la care acestea pot duce, este caracterizat prin prezența dislipidemie aterogene (cu niveluri ridicate de LDL-C, precum și trigliceride crescute), obezitate abdominală, rezistență la insulină sau diabet zaharat de tip 2, precum și hipertensiune arterială.

În ciuda multitudinii de criterii definitorii (fie că este vorba de JIS, NCEAP ATP III sau IDF), SM este o entitate nosologică subdiagnosticată, studiile leagă de prevalența acesteia raportând o variație între 15% și 30%, în funcție anumiți factori, precum sexul, vârsta, etnicitatea, statutul inflamator, fondul genetic și starea socioculturală a pacientului, precum și de valorile limită ale criteriilor definitorii.

Toate componentele SM au implicații cardiovasculare foarte importante. Valorile crescute ale Frațiunii LDL-C, precum și a trigliceridelor pot fi ușor incluse în noțiunea definită ca dislipidemie aterogenă, cu importantă afectare vasculară și risc crescut de manifestări ischemice, variind de la sindroame coronariene acute la accidente vasculare cerebrale și BAP. S-a observat, de asemenea, că acest profil de dislipidemie regăsit la pacienții cu SM este asociat cu niveluri ridicate de apolipoproteină B, pacienții fiind astfel predispuși la o evoluție mai rapidă a plăcilor aterosclerotice.

Rezistența la insulină sau diabetul diagnosticat este, de asemenea, asociat cu afectarea funcției endoteliale și creșterea suplimentară a riscului cardiovascular.

De mult timp s-a demonstrat că hipertensiunea arterială sistemică este atât o boală de sine stătătoare, cât și un factor de risc cardiovascular, fiind inclusă împreună cu niveluri ridicate de colesterol și starea de fumat în stratificarea riscului cardiovascular, așa cum este utilizat în graficul SCORE.

Mai mult decât atât, obezitatea abdominală este frecvent asociată atât cu un statut pro-inflamator cronic de grad scăzut, cu valori crescute ale TNF-alfa, cât și cu rezistența la insulină.

Luând în considerare riscul pe care îl reprezintă SM nu numai din punct de vedere cardiovascular (prin complicații severe, cum ar fi sindroamele coronariene acute, accidentul vascular cerebral, boala arterială periferică), cât și din punct de vedere endocrinologic (deoarece este frecvent asociat cu sindromul ovarului polichistic), precum și din punct de vedere gastroenterologic (prin asocierea frecventă cu boala ficatului gras nonalolic), este important să se asigure o abordare multidisciplinară a pacienților care suferă de acesta, astfel încât să se asigure un management optim atât din punct de vedere al stilului de viață, cât și din punct de vedere terapeutic. În plus, deoarece incidența sa este în creștere, gestionarea corectă și timpurie sunt esențiale pentru a crește speranța de viață și calitatea vieții, precum și pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea generală, în special din punct de vedere cardiovascular și neurologic.

Prin urmare, este extrem de important să se evalueze corect pacienții cu SM atât din punct de vedere cardiovascular, neurologic, imagistic, metabolic, cât și gastroenterologic, cât mai timpuriu posibil.

Teza de față se concentrează pe afectarea cardiovasculară timpurie, subclinică la pacienții cu SM și rolul pe care îl joacă în diagnosticul acesteia un instrument imagistic relativ recent apărut, anume imagistica speckle tracking 2D, o metodă care necesită încă validare prin studii multicentrice în privința rolului ca un predictor robust al deteriorării precoce a structurii și funcționalității vasculare și cardiovasculare.

Partea generală a tezei actuale este împărțită în trei capitole principale. Primul capitol se axează pe definiția SM, criteriile utilizate pentru diagnosticarea corectă, precum și datele epidemiologice actualizate privind incidența fiecărui criteriu specific al SM. Apoi, sunt redate în profunzime date actuale privind multiple componente cardiovasculare semnificative ale SM,

anume dislipidemia aterogenă, hipertensiunea arterială sistemică și riscul cardiovascular, precum și disfuncția endotelială și inflamația. În cele din urmă, se evidențiază perspectivele actuale privind tratamentul dislipidemiei aterogene menționate mai sus.

Al doilea capitol al părții generale analizează asocierea dintre sindromul metabolic și afectarea cardiovasculară subclinică, inclusiv leziunile aterosclerotice, disfuncția diastolică asimptomatică a ventriculului stâng în populația generală, precum și puținele date privind asocierea cu SM prezenta în studii internaționale, atât din punct de vedere epidemiologic, cât și din punct de vedere diagnostic și prognostic.

Al treilea capitol al părții generale se concentrează pe evaluarea multidisciplinară a sindromului metabolic, inclusiv a complicațiilor acestuia, și se concentrează pe rolul pe care imagistica strain îl are ca instrument de diagnostic și prognostic pentru acest subgrup special de pacienți.

Partea experimentală, prin contribuțiile pe care le aduce, se concentrează pe trei ipoteze principale, fiecare dezvoltându-se într-un studiu prospectiv sau retrospectiv, după cum urmează:

1. Existența unei corelații între rigiditatea hepatică determinată elastografic la pacienții cu SM și disfuncția atrială stângă, ca marker cardiovascular subclinic în prezicerea unei viitoare disfuncții diastolice ventriculare stângi, evaluată prin imagistica strain 2D, o nouă abordare diagnostică. Un studiu observațional case-control realizat pe un număr de 150 de pacienți cu SM, în cadrul Departamentului de Cardiologie și al Departamentului de Neurologie al Universității de Medicină și Farmacie Victor Babeș din Timișoara.
2. Confirmarea valorii prognostice a imagisticii strain carotidiene, în cadrul evaluării riscului de apariție a accidentului vascular cerebral și a sindromului coronarian acut la pacienții cu SM, pe un interval de 3 ani. Un studiu observațional prospectiv realizat în secția de Cardiologie a Spitalului Municipal de Urgență Timișoara pe parcursul a 3 ani, cuprinzând un total de 220 de pacienți cu SM.

3. Validarea imagisticii strain 2D ale atriului stâng ca factor predictor al fibrilației atriale paroxistice silențioase la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii, în contextul în care pacienții cu SM, prin componentele definitorii ale acestei patologii complexe prezintă un risc mare de a dezvolta complicații vasculare. Un studiu retrospectiv de cohortă care cuprinde 190 de pacienți din cadrul Secției de Neurologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Timișoara

Consimțământul informat a fost obținut de la toți pacienții incluși în studiu.

Este important de remarcat faptul că riscul de BCV crește de la trei ori pentru o singură caracteristică a SM la paisprezece ori, odată cu existența a patru caracteristici constitutive ale SM, după cum a redat Nakanishi et al. Prezența diabetului crește incidența BCV de cinci ori. Comparativ cu populația generală, pacienții cu SM au un risc de 30% în ceea ce privește dezvoltarea bolilor cardiace cronice, precedate de disfuncția diastolică, în timp ce până la 50% vor dezvolta un eveniment coronarian major (angină instabilă, moarte subită cardiacă, infarct miocardic fatal și non-fatal) pe parcursul următorilor 5 ani, în comparație cu populația generală. Mai mult decât atât, un studiu recent realizat de Boer et al, care include peste 13000 de pacienți cu SM fără BCV sau antecedente de diabet sau accident vascular cerebral, a demonstrat că riscul unui prim episod de accident vascular cerebral ischemic este direct corelat și crește odată cu numărul de criterii definitorii ale SM (HR = 1,75, cu un 95% CI între 1,35-2,27)

Partea experimentală

1. Corelația dintre afectarea funcției atriului stâng și rigiditate hepatică ridicată la pacienții cu sindrom metabolic

Întăiul studiu se axează pe evaluarea corelației dintre disfuncție diastolică a VS și diversele grade ale steatozei hepatice și / sau fibroză la pacienții cu SM, precum și pe stabilirea faptului că performanța AS este un factor predictor pentru disfuncție diastolică a VS, și dacă acest fapt poate fi

coroborat cu NAFLD (Boala ficatului gras non alcoolic), o entitate nosologică asociată cu mortalitatea cardiovasculară ridicată.

150 de pacienți cu SM au fost înrolați în grupul de studiu, iar 150 de subiecți de vârstă și sex asemănătoare, dar fără SM, au fost admiși în grupul de control. Studiul a avut următoarele criterii de includere: vârsta mai mare de 18 ani, existența diagnosticului de SM. Au fost utilizate următoarele criterii de excludere: prezența patologiei hepatice cronice datorate infecției virale, consumului excesiv de alcool, dependenței de droguri; insuficiență cardiacă sistolică diagnosticată, boală cardiacă ischemică diagnosticată; valopatii moderate până la severe, antecedente de fibrilație atrială/flutter atrial sau prezența lor la internare; cardiomiopatii; prezența ICD-urilor; PAD; antecedente de accident vascular cerebral; boală sistemică severă sau malignitate; boli cronice de rinichi; sarcină sau lactație.

Vârsta pacienților a variat între 31 și 85 de ani (medie $62,4 \pm 10$ ani). 164 de pacienți (54%) au fost de sex masculin. Nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri studiate în ceea ce privește ritmul cardiac, statusul de fumător, nivelul transaminazelor serice și a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL-colesterol). Pacienții cu SM au avut o incidență mult mai mare a hipertensiunii arteriale, a diabetului și a obezității. Aceștia au prezentat nivel mai mare al trigliceridelor, precum și a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) și a glicemiei a Jeun, dar și o scădere a colesterolului total și a nivelului de colesterol al lipoproteinelor cu densitate mare (HDL).

Pacienții cu SM au avut următoarea severitate a steatozei evaluate de CAP: 21 (14%) -S0, 11 (7%) - S1, 11 (7%)-S2 și 107 (71%) - S3. Pacienții cu SM au avut o incidență și o severitate mai mare a steatozei și fibrozei hepatice ($P < 0.0001$, respectiv $P = 0.04$)

Datele de ecografie cardiacă nu relevă diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește structura VS și parametrii funcției sistolice. Cu toate acestea, pacienții cu SM au avut o incidență mult mai mare a disfuncției diastolice a VS. Ecografia convențională 2D nu a evidențiat

diferențe între grupul cu SM și grupul de control în ceea ce privește dimensiunile, volumele și fracția de ejeție.

Cu toate acestea, 2D-STI a relevat la pacienții cu SM o disfuncție subtilă a AS, dovedită prin strain și strain rate longitudinal semnificativ mai mic în timpul contracției ventriculare, precum și în timpul umplerii diastolice rapide și a contracției atriale, pacienții cu SM având o rigiditate semnificativ mai mare a AS ($P < 0.0001$).

Rigiditatea AS a fost un bun factor predictor al disfuncției diastolice subclinice a VS la pacienții cu SM (sensibilitate de 45% și specificitate de 96% folosind o valoare cut-off > 0.38 .)

Compararea curbelor ROC ale celor doi predictorii independenți pentru disfuncția diastolică a VS a relevat o zonă de sub curbă (AUC) cu o suprafață mai mare pentru rigiditatea AS decât pentru rigiditatea hepatică, cu toate acestea diferențele nu au fost semnificative statistic. O rigiditate a AS de peste 0,38 a fost depistată la 36 (24%) dintre pacienții cu SM și la 12 (8%) subiecți ai grupului de control ($P < 0.0001$). Riscul relativ la pacienții cu SM care au un LAsf mai mare de 0.38 a fost 3.0, comparativ cu grupul de control (95% CI 1.62 la 5.53, AUC = 0.66, $P < 0.001$). Un LAsf mai mare de 0,38 s-a dovedit a fi corelat pozitiv cu un grad de fibroză hepatică mai mare decât F2 ($r = 0,59$, 95% CI 0,51- 0,66, $P < 0,0001$), precum și cu un grad de steatoză hepatică mai mare decât S 2 ($r = 0,42$, 95% CI 0,32 -0,51, $P < 0,0001$).

Studiul actual a demonstrat că, în ciuda lipsei unei diferențe semnificative în ceea ce privește dimensiunea AS, volumul sau fracția sa de ejeție, între grupul de control și pacienții cu SM, deformarea AS, determinată prin 2D STI și cuantificată prin valorile maxime ale strain și ale strainărate-ului au fost afectate semnificativ la pacienții care suferă de SM ($P < 0.0001$).

Deoarece aproape 16% dintre pacienții cu NAFLD decedează din cauza sindroamelor acute coronariene, în timp ce mortalitatea legată de SCA în pacienții fără NAFLD este de doar 1-3%, ar putea exista o asociere semnificativă între NAFLD și mortalitatea legată de BCV la acești pacienți,

asociere care poate fi explicată prin mai multe teorii posibile. Studiul de față a fost în măsură să demonstreze că vlaori crescute ale rigidității AS (Lasf) sunt corelate cu disfuncție diastolică a VS. Mai mult, valori Lasf mai mari de 0,38 sunt puternic și proporțional corelate cu fibroza hepatică cu un grad peste F2, precum și cu steatoza hepatică peste gradul S 2, toți parametrii menționați anterior având semnificație statistică ($P < 0,0001$).

Disfuncția diastolică a VS, identificată prin ecografie cardiacă, este corelată pozitiv, independent și semnificativ cu fibroza hepatică peste gradul 2 la pacienții care suferă de SM. Mai mult decât atât, rigiditatea AS evaluată prin STI 2D reprezintă un factor predictor robust al disfuncției diastolice a VS, fiind corelat independent atât cu steatoza hepatică peste stadiul S 2, cât și cu fibroza peste gradul F2, sugerând astfel că CAP, VCTE, as precum și STI 2D trebuie să devină tehnici standard de evaluare a tuturor pacienților cu SM.

(2) Strain și Strain rate-ul carotidian ca factori predictorii în evaluarea riscului de apariție a sindromului coronarian acut și a accidentului vascular cerebral la pacienții cu sindrom metabolic, pe parcursul a 3 ani

În ciuda ultimelor descoperiri în domeniul imagisticii STI 2D, semnificația prognostică a strain și a strain rate-ului arterei carotide la pacienții cu SM nu a fost încă stabilită. În studiul de față, CS și CSR obiectivitate prin 2D STI au fost utilizate pentru a determina rigiditatea ACC la pacienții care suferă de SM, în vederea stabilirii semnificației lor predictive pentru MACE (evenimente adverse majore cardiovasculare) pe o perioadă de urmărire care se întinde pe parcursul a 3 ani.

Studiul a luat în evidență 220 de pacienți cu SM. Criteriile de includere au fost apartenența la o grupă de vârstă cuprinsă între 40 și 70 de ani precum și prezența unui diagnostic de SM bine documentat. Criteriile de excludere au cuprins refuzul consimțământului informat, anomalii vasculare congenitale, antecedente de accident vascular cerebral anterior sau atacuri ischemice

tranzitorii, boli cardiovasculare diagnosticate anterior, fibrilație atrială sau flutter anterioare, prezența bolilor amenințătoare de viață sau a cancerului , precum și sarcină sau lactație.

Vârsta medie a populației studiate a fost de $60,7 \pm 7,5$ ani, din care 102 (47%) au fost de sex feminin și 118 (53%) au fost de sex masculin. MACE a apărut la 14 pacienți înrolați (7%), după cum urmează: 6 (2%) sindroame coronariene acute, 8 (4%) accidente vasculare cerebrale ischemice aterotrombotice și 2 (1%) spitalizări pentru decompensarea HF. Pacienții cu SM au fost incluși în două subgrupuri, în funcție de prezența sau absența MACE pe parcursul perioadei studiate.

Evaluarea ecografică conventională a ACC stangi și drepte nu a relevat diferențe statistice semnificative între pacienții cu SM, însă acestea au fost relevante între cele două grupuri studiate în ceea ce privește strain și strain rate-ul, și anume: CS ($2,12 \pm 0,7\%$ vs $3,33 \pm 1,14\%$, $p < 0.0001$) și CSR ($0.31 \pm 0.11 \text{ s}^{-1}$ vs $0.31 \pm 0.1 \text{ s}^{-1}$, $p < 0.0001$).

După aplicarea algoritmului de regresie univariată, a prevalat faptul că hipertensiunea arterială sistemică, diabetul zaharat și strain și strain rate-ul ACC, precum și vârsta au fost corelate cu un risc mult mai mare de MACE în grupul de pacienți cu SM.

Regresia logistică multivariată efectuată pentru predictorii MACE evidențiați în timpul analizei univariate a identificat doi factori de predicție independenți pentru MACE la pacienții cu SM: strain-ul CCA (%) și strain rate-ul (1/s), ambele având semnificație statistică.

Analiza curbelor ROC pentru factorii predictorii ai MACE menționați mai sus a relevat o bună sensibilitate și specificitate a acestora, după cum urmează: strain rate-ul circumferențial al ACC (ASC = 0,779, cu o sensibilitate = 82,6%, și o specificitate = 72,4%, $p < 0,0001$); strain-ul circumferențial al ACC (ASC = 0,806, cu o sensibilitate = 82,6%, și o specificitate = 79,2%, $p < 0,0001$). Compararea curbelor ROC pentru acești doi predictorii MACE (CCA

CS și CSR) nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între zonele de sub curbele ROC, cu un $p = 0,67$.

Valorile-limită identificate pentru predictorii independenți ai MACE, utilizând curbele ROC au fost $\leq 2,9\%$ pentru CS, respectiv $0,35 \text{ s}^{-1}$ pentru CSR. Folosind aceste valori limită specifice, au fost generate curbele de supraviețuire Kaplan-Meier, ceea ce indică faptul că supraviețuirea fără accident vascular cerebral ischemic, SCA, precum și MACE a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților cu SM cu valori mai mari a CS și CSR ($p < 0,0001$),

Ținând cont de datele disponibile în prezent, studiul de față este printre primele ce evaluează rolul jucat de strain și strain rate-ul arterei ca factori independenți de predicție pentru evenimente cardiovasculare majore într-o populație de pacienți cu SM. Studiul actual a reușit să stabilească existența unei corelații robuste între scăderea deformării peretelui carotidian, cuantificată prin IMT, și riscul de evenimente vasculare aterotrombotice la pacienții care suferă de SM. Este important de subliniat că această corelație particulară este independentă de prezența plăcilor aterosclerotice relevate prin IMT, precum și de prezența unor medicamente vasodilatatoare specifice care pot duce la scăderea ulterioară a deformării peretelui arterial.

Studiul de față subliniază faptul că scăderea CS, precum CSR ai ACC sunt predictorii robusti, timpurii ai aterosclerozei subclinice și, prin urmare, strâns legați de riscul de a dezvolta evenimente aterotrombotice ulterioare. Este imperativ ca rezultatul studiului de față să fie diseminat pentru o mai bună gestionare a pacienților cu SM.

(3) Strain redus al atriului stang - un factor prognostic robust pentru atacuri ischemice tranzitorii la pacienții care suferă de fibrilație atrială paroxistică silențioasă

Scopul prezentului studiu este de a evalua corelația dintre parametrii de deformare modificați ai AS obținuți prin STI 2D, ca factori de predicție, și riscul

de AIT cardioembolic la pacienții diagnosticați cu FiA paroxistică silențioasă (FAP).

Studiul epidemiologic retrospectiv actual a inclus pacienți diagnosticați cu AIT, cu vârsta mai mare de 50 de ani, internați în cadrul Secției de Neurologie a Spitalului Județean Timișoara în perioada noiembrie 2017 - noiembrie 2021, pacienți care au beneficiat de evaluarea STI 2D a AS.

Principalele criterii de excludere au fost: FiA diagnosticata anterior, sau FiA apărută în termen de 24 de ore de la debutul AIT sau în momentul în care a fost efectuată evaluarea cardiologică, regurgitare moderată/severă valvulară și / sau stenoza valvulară, proteze cardiace mecanice, cardiomiopatie congenitală, disfuncție sistolică ventriculară stângă severă (FEVS sub 40%), akinezie ventriculară, dispozitive cardiace implantabile, cum ar fi stimulatorul cardiac, și, cel mai important, o calitate scăzută a imagisticii ecografice.

Studiul a inclus astfel 190 de pacienți care au suferit un AIT, care au fost apoi împărțiți în două subgrupe, după cum urmează: grupul I cu pacienți cu episoade de FAP documentate anterior, iar grupul II cu pacienți fără FAP. 33% dintre pacienții cu AIT au suferit un episod de FAP documentat. Pacienții cu FAP au avut următoarele caracteristici: au avut o vârstă crescută (vârsta medie de 67.5 vs 60 ani la pacienții non PAF, $P < 0.0001$), au fost mai frecvent de sex feminin (48% vs 32%, cu un $P = 0.04$), și au avut mai frecvent asociat o istorie de evenimente vasculare neurologice în antecedente (AIT sau accident vascular cerebral - 65% vs 23%, cu un $P < 0.0001$).

Mai mult de atât, studiul actual a evidențiat diferențe semnificative între cele două cohorte în ceea ce privește parametrii funcționali ai AS. Pacienții cu episoade de FAP în antecedente au avut un mai mare LAVI ($P < 0.001$), o scădere totală a LAEF ($P < 0.0001$), precum și scăderea strain-ului AS. Cu toate acestea, DTDVS, precum și parametrii sistolici, inclusiv strain și strain rate-ul VS nu au variat între cele două subgrupe.

Analiza univariată a parametrilor clinici și ecografici menționați mai sus a arătat că riscul de a dezvolta FAP a fost semnificativ corelat cu vârsta

avansată, sexul feminin, scăderea LAVI și LAEF, precum a strain-ului și strain rate-ului AS. În ciuda rolului său actual și a predominanței sale semnificative din punct de vedere statistic la pacienții din grupa I ($P < 0.001$), scorul CHA2D2S-VASc nu a fost corelat semnificativ cu FAP la pacienții care au suferit un AIT, după cum a arătat regresia logistică. Regresia logistică multivariată a inclus variabilele menționate mai sus corelate cu riscul de a dezvolta FAP și a detectat următorii predictorii independenți pentru FAP la pacienții care suferă de AIT: vârsta crescută, precum și scăderea LAEF și LARVS.

Curba ROC a relevat o bună specificitate și sensibilitate pentru acești predictorii independenți ai FAP, după cum urmează: vârsta (AUC = 0,922 și sensibilitatea: 72,92, respectiv o specificitate 90,1, cu un $P < 0,0001$), LARVS (AUC de 0,915, cu o sensibilitate de 100,0, o specificitate de 64,8; și $P < 0,0001$), respectiv LAEF (AUC=0,717 cu o sensibilitate de 72,9, o specificitate de 90,1 și, respectiv , un $P < 0,0001$).

Compararea curbelor ROC a demonstrat o diferență semnificativă între zonele de sub curbele ROC (AUC) pentru vârstă, precum și LARVS în comparație cu LAEF (0,198 și $P < 0,0001$). Valorile-limită pentru predictorii corelați cu FAP au fost o vârstă de peste 55 de ani, un LARVS sub -17%, precum și un LAEF sub 51%.

Un studiu realizat de Pagola et al a demonstrat că 86% dintre pacienții care suferă de accidente vasculare cerebrale de etiologie necunoscută au avut episoade de FiA silențios, corelate cu dimensiunile normale ale AS, dar cu un strain scăzut.

Rezultatele studiului actual subliniază importanța evaluării de rutină a funcției AS la pacienții cu AIT de etiologie necunoscută, deoarece o contractilitate atrială redusă și, prin urmare, o deformarea redusă este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a trombilor intracavitari și embolizare ulterioară. Mai mult decât atât, studiile au demonstrat că evoluția FiA de la paroxistică la persistentă constă într-o cardiomiopatie atrială, asociată cu

riscul ulterior de accident vascular cerebral. În ciuda dovezilor, în timpul evaluării riscului de accident vascular cerebral pentru pacienții care suferă de FiA, TIA este frecvent omisă, în ciuda mecanismului său fiziopatologic comun și a riscului crescut de progresie la accident vascular cerebral pe care îl au acești pacienți. Pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral, predictorii FiA, cum ar fi cei demonstrați în studiul actual, sunt extrem de importanți, strain și strain rate-ul fiind markeri robusti ai structurii și funcției LA.

În ciuda contribuției importante, numărul limitat de pacienți din prezentul studiu necesită o validare suplimentară prin cercetări multicentrice mari.

Studiul actual are o valoare clinică primordială, prin explorarea rolului pe care îl joacă imagistica strain 2D a AS în evaluarea riscului posibil de FAP la pacienții cu AIT, abordare care nu este utilizată în mod regulat în prezent, în ciuda reproductibilității sale bune și a ușurinței de utilizare, la o categorie de pacienți la care o profilaxie anticoagulantă adecvată este primordială, având în vedere riscul de AIT recurente sau episoade de accident vascular cerebral, în cazul FAP silențios.

Concluzii Generale. Contribuții personale. Limitări. Perspective.

Sindromul Metabolic, prin toate componentele sale recunoscute (obezitate, dislipidemie aterogenă, hipertensiune arterială, rezistență la insulină), reprezintă o patologie de mare relevanță pentru momentul prezent, în special prin prevalența sa în creștere (care afectează până la 35% din populație, în funcție de valorile cut-off relativ diverse ale criteriilor definitorii).

Studiul de față își propune să aducă o nouă perspectivă în ceea ce privește cele mai grave complicații ale sale, și anume dezvoltarea accelerată a bolilor cardiovasculare, datorită stării inflamatorii cronice, disfuncției endoteliale și a dislipidemiei aterogene prin care se caracterizează sindromul metabolic .

Riscul ridicat de complicații cardiovasculare al sindromului metabolic (prin boală coronariană, risc de accident vascular cerebral, boală arterială periferică) este imposibil de cuantificat doar dintr-un singur punct de vedere. Un management adecvat necesită prezența unei echipe multidisciplinare calificate, formată din cel puțin un cardiolog, un diabetolog, endocrinolog, neurolog, precum și un bun imagist, deoarece toate componentele SM au un efect cardiovascular profund, în general mediat de triada inflamație cronică-rezistență la insulină-disfuncție endotelială.

Astfel, o detectare precoce a tulburărilor cardiovasculare la acești pacienți este în esențială, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară globală. Acest lucru poate fi realizat prin utilizarea progreselor recente în ultrasonografie, și anume imagistica strain, mai bine cunoscută sub numele de speckle tracking, pentru a detecta în timp util tulburări cardiovasculare subclinice.

Teza de față, prin intermediul studiilor publicate în reviste internaționale de mare vizibilitate, a reușit să demonstreze următoarele aspecte privind abordarea multidisciplinară a pacienților cu sindrom metabolic și insuficiența cardiovasculară subclinică:

1.S-a stabilit ca disfuncția diastolică a ventriculului stâng, evaluată cu ajutorul ecografiei cardiace, este corelată independent și semnificativ cu fibroza hepatică de gradul 2 sau superior, la pacientul care suferă de sindrom metabolic. În plus, studiul a stabilit că rigiditatea atrială stângă evaluată prin imagistica strain 2D este asociată atât cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng, cât și cu fibroza hepatică și steatoza, rigiditatea atrială stângă $>0,38$ fiind corelată pozitiv atât cu fibroza hepatică de gradul $F \geq 2$ ($r=0,59$, cu un CI de 95% de 0,51 până la 0,66, și $P < 0,0001$), precum și steatoza hepatică de gradul $S \geq 2$ ($r=0,42$, cu un CI de 95% de 0,32 până la 0,51 și $P < 0,0001$). Deoarece NAFLD este asociat cu o mortalitate cardiovasculară mai mare, elastografia hepatică, precum și imagistica strain trebuie utilizate în mod obișnuit în evaluarea sindromului metabolic.

2.Studiul a stabilit că strain-ul circumferențial carotidian (cu o sensibilitate de 82,6%, o specificitate de 79,2% și $p < 0,0001$), precum și un strain rate circumferențial (cu o sensibilitate de 82,6%, specificitate de 72,4% și $p < 0,0001$) măsurate prin speckle tracking 2D sunt atât factori prognostici independenți robusti pentru evenimentele cardiovasculare majore, cât și pentru evenimentele cerebrovasculare la pacienții cu sindrom metabolic fără nicio patologie cardiovasculară diagnosticată anterior, și ar trebui să fie utilizat în mod obișnuit în examinarea pacienților cu SM.

3.S-a demonstrat că parametrii strain alterați ai atriului stâng depistați în timpul speckle tracking 2D sunt predictorii independenți robusti, cu o bună sensibilitate și specificitate, ai posibilelor episoade de fibrilație atrială paroxistică ca și cauză etiologică tromboembolică a atacurilor ischemice tranzitorii. Parametrii asociați cel mai frecvent cu episoade de FiA au fost strain-ul de rezervor atrial (sensibilitate: 100.0, specificitate 64.8, și $P < 0.0001$) și fracția atrială de golire totală (sensibilitate: 72.9; specificitate 90.1; și $P < 0.0001$).

Studiile prezentate mai sus aduc noi dovezi de prognostic imagistic într-un domeniu în care cazurile sunt frecvent subraportate sau diagnosticate numai atunci când apar complicații cardiovasculare, neurologice sau metabolice severe. De asemenea, ele validează ipoteza că imagistica strain 2D este utilă nu numai în evaluarea disfuncției subclinice a ventriculului stâng, ci și a atriului stâng, cu o putere predictivă proeminentă în detectarea probabilității de fibrilație atrială paroxistică. În plus, demonstrează rolul pe care speckle tracking îl are în evaluarea vasculară, un domeniu care necesită cercetări viitoare.

În ciuda contribuției importante în privința evaluării multidisciplinare prognostice și diagnostice a sindromului metabolic, numărul limitat de pacienți din fiecare dintre studiile prezentate necesită o validare suplimentară prin cercetări multicentrice mari. Un alt posibil dezavantaj al studiilor menționate mai sus a fost faptul că cea mai mare parte a evaluării imagistice a fost

efectuată de un număr redus de ecografiști, deși reproductibilitatea intraobservator a fost promițătoare.

În plus, există o nevoie actuală de cercetări viitoare privind strain-ul miocardic și vascular ca factor de predicție pentru rezultatele cardiovasculare adverse la pacienții cu diferite comorbidități, inclusiv amiloidoză și miocardită, speckle tracking reprezentând un promițător și puternic instrument de prognostic, cu sensibilitate și specificitate ridicată și ușurință în utilizare, în absența dezavantajelor, cum ar fi unghiul de insonatie și reproductibilitate redusă.