

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CRINA JULIETA SINESCU

Student-doctorand:

ELEONORA IUGA (căs. DRĂGAN)

2021

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



***DISFUNȚIA TIROIDIANĂ LA PACIENTUL CU SINDROM
CORONARIAN ACUT – IMPLICAȚII EVOLUTIVE ȘI DE
PROGNOSTIC***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CRINA JULIETA SINESCU

Student-doctorand:

ELEONORA IUGA (căs. DRĂGAN)

2021

REZUMAT

În ciuda progreselor înregistrate în farmacoterapie și procedurile de reperfuzie miocardică, mortalitatea pe termen scurt și lung a pacienților care suferă de sindrom coronarian acut (SCA) rămâne semnificativă [1].

Asocierea dintre disfuncția tiroidiană și sindromul coronarian acut se menține încă evazivă, cu toate că mai multe studii observaționale au arătat că prevalența disfuncției tiroidiene la pacienții cu sindrom coronarian acut este relativ mare [2].

Modificările funcției cardiovasculare apărute în diverse tipuri de boală tiroidiană, precum și complicațiile cardiovasculare ale distiroidiilor, demonstrează interacțiunea fiziologică strânsă dintre cele două organe [3].

Efecte principale ale hormonilor tiroidieni includ modularea consumului de oxigen, precum și metabolismul carbohidraților, proteinelor și lipidelor. În plus, hormonii tiroidieni modulează degradarea și rata de sinteză a multor alți factori de creștere și hormoni, ceea ce duce la multe alte efecte secundare. Efectele biologice ale hormonilor tiroidieni sunt împărțite în două categorii generale: efecte asupra diferențierii și dezvoltării celulare; efecte asupra căilor metabolice. Aceste două acțiuni sunt interconectate, în sensul că modificările în dezvoltare și creștere sunt o consecință modulării hormonale a metabolismului. În plus, modificările diferențierii celulare vor altera tiparele de expresie a genelor, care, la rândul lor, determină modularea căilor metabolice [4]. Înțelegerea deplină a hormonului tiroidian poate fi apreciată cel mai bine prin îmbinarea evenimentelor selectate la nivelul transcrierii genetice, cu efectele asupra metabolismului celular, care sunt ulterior reflectate la întreg nivel fiziologic. Principalele țesuturi țintă de acțiune ale hormonilor tiroidieni sunt mușchiul scheletic, mușchiul cardiac, ficatul, țesuturi gastrointestinale și rinichi.

În miocard, acești hormoni stimulează atât relaxarea, cât și contractia, au un efect pro-angiogeneză și un rol important în sinteza matricei extracelulare. Hormonii tiroidieni modulează funcția mitocondrială cardiacă. Disfuncția axei tiroidei afectează statusul bioenergetic al miocardului. Hipotiroidismul (subclinic sau manifest) este asociat cu o incidență mai mare a evenimentelor coronariene și cu un risc crescut de progresie spre insuficiență cardiacă [5]. Funcția endotelială este, de asemenea, afectată în hipotiroidism, cu scăderea relaxării vasculare mediate de oxidul nitric. În boala cardiacă ischemică, sunt întâlnite anomalii ale nivelului hormonilor tiroidieni și sunt un factor important de luat în considerare [6]. De fapt, nivelul scăzut al hormonului tiroidian ar trebui interpretat ca un

factor de risc cardiovascular. În faza tardivă a infarctului miocardic, hormonii tiroidieni modulează structura, funcția și geometria ventriculului stâng. Disfuncția tiroidiană ar putea să fie chiar mai exprimată în starea menționată, deoarece există o reglare de tip up-regulation a enzimei 3-deiodinază în miocard, producând o stare de hipotiroidism local [6].

Hormonii tiroidieni au un impact mare asupra ritmului cardiac, tensiunii arteriale, debitului cardiac, rezistenței vasculare sistemice și contractilității miocardului; este bine stabilit că hipertiroidismul evident determină o stare cardiovasculară hiperdinamică, cum ar fi creșterea tensiunii arteriale sistolice, hipertensiune pulmonară și regurgitare a valvei atrioventriculare, în timp ce hipotiroidismul evident este corelat cu hipertensiunea diastolică, dislipidemia, progresia plăcii aterosclerotice și instabilitatea, inclusiv disfuncția endotelială.

În lumina studiilor efectuate până în prezent se acumulează date care asociază disfuncția tiroidiană, și în principal hipotiroidismul subclinic, cu boala cardiovasculară aterosclerotică, datorită efectului său asupra tensiunii arteriale și rolului său în reglarea metabolismului lipidelor. Procesul metabolic este în general accelerat de hormonul tiroidian și, prin urmare, fiecare, sau în asociere unul cu celălalt, poate fi un factor de risc independent important pentru boala cardiacă aterosclerotică. Hipotiroidismul subclinic a fost asociat cu o incidență crescută a aterosclerozei și a infarctului miocardic în mai multe studii - studii recente din Marea Britanie au raportat, de asemenea, că tratarea pacientului cu hipotiroidism subclinic cu înlocuire a tiroxinei poate reduce incidența evenimentelor de boală cardiacă ischemică și a mortalității cardiovasculare [7].

Termenul de sindrom coronarian acut se aplică pacienților la care există o suspiciune sau o confirmare a ischemiei miocardice acute sau a infarctului miocardic. Infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și angina instabilă (AI) sunt cele trei tipuri tradiționale de sindroame coronariene acute [8]. Utilizarea pe scară largă a testului troponinei de înaltă sensibilitate a schimbat diagnosticul de angină instabilă în NSTEMI la aproape toți pacienții diagnosticați anterior cu angină instabilă.

Scorul SYNTAX, derivat din clasificări anterioare (American Heart Association, Studiul Terapiilor de Revascularizare Arterială, scorul Leaman, ICPS-Colegiul Interamerican al medicilor și chirurgilor), este folosit pentru determinarea complexității bolii coronariene [9]. Scorul însumează punctele alocate fiecărei leziuni din circulația coronariană; se folosește un algoritm de calcul și rezultă valoarea scorului, folosită ca

indicator de evenimente cardiovasculare (scorul mare este asociat cu mortalitate cardiacă crescută și evenimente cardiace majore) [10].

Un alt aspect important este încă în curs de investigare: dacă nivelul anormal al hormonului tiroidian este o cauză sau un efect al bolii cardiace ischemice [11].

Pentru îmbogățirea cunoștințelor prezente despre influența disfuncției tiroidiene asupra patologiilor cardiovasculare și pentru demonstrarea efectului inter-relației inimă-tiroidă, sunt necesare cercetări clinice cu design special.

Asociațiile științifice trebuie să recunoască importanța hormonilor tiroidieni în dezvoltarea bolii cardiace ischemice și trebuie elaborate documente pentru a ghida cercetătorii în aspectele metodologice și statistice de evaluare. Prin urmare, este important pentru a studia prevalența disfuncției tiroidiene la pacienții cu sindrom coronarian acut și pentru comprehensiunea factorilor asociați acestor anomalii biochimice.

Prezentul studiu dorește să cuantifice prevalența malfuncției tiroidiene în rândul acelor pacienți cu sindrom coronarian acut, să caracterizeze legătura disfuncției tiroidiene cu gradul afectării vaselor coronare (scorul SYNTAX e utilizat pentru complexitatea afectării coronariene), și nu în ultimul rând, efectul la nivel de funcție și geometrie cardiacă, cu scopul deslușirii factorilor asociați anomaliilor biologice și clinice. Studiul își propune să analizeze impactul distiroidiei asupra morbidității și mortalității pacienților cu sindrom coronarian acut, prin găsirea unor markeri predictivi care să poată fi translați în măsuri preventive care să contribuie substanțial la reducerea numărului pacienților cu boală coronariană nou diagnosticată.

Obiectivul secundar al cercetării se identifică în determinarea unui parametru statistic cât mai fidel al fiecărei disfuncții tiroidiene, analizând rezonanța biologică generală a acestor hormoni, relevând ponderea tiroidei în aparatul cardiovascular. Obiective secundare sunt și depistarea predictorilor pentru disfuncția tiroidiană, a unor factori predictivi pentru reinternarea pacienților sau factori predictivi pentru deces, date utile ce pot extinde abordarea și gestionarea bonavilor cu sindrom acut coronarian.

Într-o etapă ulterioară, pacienții vor fi urmăriți pentru a determina magnitudinea regresiei leziunilor coronariene și evoluția ulterioară cu apariția altor fenomene cardiovasculare.

Am conceput acest studiu bazat pe înrolarea unor subiecți recent diagnosticați cu sindrom coronarian acut. Este un studiu realizat prospectiv, longitudinal, care a inclus un eșantion de 100 pacienți prezentați la Spitalul Clinic de Urgență Bagdasar-Arseni București, și care au primit diagnosticul de sindrom coronarian acut. Pacienții studiați au fost internați în perioada noiembrie 2014 - aprilie 2015, realizându-se urmăriri (interviu direct sau telefonic) la intervale de timp bine stabilite, initial la 6 luni, ulterior anuale, până la termenul limită de 5 ani. Studiul este analitic observational de tip cohortă – fiind incluși pacienți consecutivi care prezintă criteriile de includere. Pacienții au fost internați în Clinica noastră de Cardiologie pentru tratamentul intervențional al sindromului coronarian acut. Pacienții au fost prezentați direct sau transferați de la alte spitale din București sau din județele limitrofe, internați și evaluați în Clinica de Cardiologie SCUBA. Pacienții nu aveau istoric de boală cardiacă ischemică sau de boală tiroidiană. Pacienții care nu au fost supuși la o evaluare invazivă nu au fost selectați.

Fiecărui pacient i s-a explicat metodologia studiului și beneficiile tratamentului sindromului coronarian acut, și s-a obținut un consimțământ semnat olograf de la fiecare pacient care a fost de acord să intre în studiu. Toate procedurile care privesc subiecții umani au fost efectuate în conformitate cu liniile directoare stabilite în Declarația de la Helsinki (octombrie 2008). Întrucât nu este un studiu care să presupună investigația unor principii farmacologice, nu a avut nevoie de avizul Comisiei de Etică al Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila București (www.umfcd.ro).

Criteriile de includere sunt reprezentate de: sindrom coronarian acut (angina instabilă / infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST / infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST) – primul episod – evaluat angiografic, definit prin prezența anamnezei sugestive plus/minus markeri de necroză miocardică cu eventuală evolutivitate, și simptome clinice compatibile cu ischemia miocardică, și/sau cu aspect ecografic corespondent sau traseu ECG, cu vârsta peste 18 ani și care au semnat consimțământul informat.

Criteriile de excludere selectate în vederea obținerii unui eșantion de pacienți cât mai omogen au fost următoarele: boala tiroidiană preexistentă, fibrilația atrială, diabetul zaharat/ toleranța alterată la glucoză, boala cardiacă ischemică documentată anterior, cardiomiopatia dilatativă, tromboembolia pulmonară, infecții, neoplazii sau condiții care afectează speranța de viață, boala renală cronică, boli valvulare cu regurgitare peste gradul II sau stenoze,

accident vascular cerebral în antecedente, boala arterială periferică, tratamentul cu corticosteroizi, amiodaronă, litiu, pacienți la care s-a administrat substanță de contrast iodată în ultimele două săptămâni, pacienți cu cooperare limitată sau capacitate legală limitată.

Fiecărui pacient i s-a întocmit o fișă individuală de lucru, în care s-au consemnat date anamnestice, clinice, traseul ECG, valori extrase din măsurătorile ecocardiografice, date din măsurătorile undei de puls, date angiografice (afectare coronariană, scor SYNTAX), și nu în ultimul rând set de analize uzuale (HLG, creatinină, rata de filtrare glomerulară) completat cu dozări hormonale specifice (TSH, FT4) și markeri ai suferinței miocardice (NTproBNP, hs troponina I, CK, CKMB, LDH), markeri de inflamație nespecifică (proteina C reactivă, VSH, fibrinogen), electroliți serici (sodemie, potasemie, calcemie, magnezemie, sideremie).

Reevaluarea periodică a pacienții s-a efectuat prin interviuri directe sau telefonice, cu o urmărire de până la 1006 zile, notându-se informațiile despre recurența ischemică sau reinternare, evoluția clinică sau evenimente cardiovasculare adverse, patologii nou apărute și tratament. De asemenea, s-a utilizat și baza națională de date a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

Pacienții selectați au fost incluși în baza de date Microsoft Excel a studiului, special creată pentru o eficientizare a informațiilor și ușurință de accesare. Datele au fost prelucrate statistic cu programul Python și SPSSv17.

Populația studiată a prezentat următoarele caracteristici semnificative pentru studiile următoare: pacientul prezentat cu sindrom coronarian acut este bărbat cu vârsta aproximativă de 62 ani, cu proveniență din mediul urban, supraponderal și hipertensiv; manifestarea predominantă a sindromului coronarian acut a fost angina instabilă și a avut o pondere de 54% din totalul pacienților (54 subiecți), hipotiroidismul având o pondere de 34% (34 subiecți) din totalul pacienților prezentați cu sindrom coronarian acut; modificările ECG predominante: undele T negative.

Pacientul cu SCA și cu status eutiroidian este bărbat în vârstă de 62 ani, din mediul urban și nefumător și supraponderal, care asociază HTA. Vârsta vasculară este îmbătrânită, cu presiuni centrală medie și periferică sistolică crescute, cu debit cardiac crescut la 5L/min, și cu viteza unei pulsului de asemenea crescută, asociind rezistențe vasculare scăzute, presiune periferică diastolică scăzută. De asemenea, pacientul eutiroidian prezintă funcție sistolică globală de ventricul stâng prezervată, HVS concentrică predominant septală. Pacientul se prezintă cu angină instabilă și cu afectare uniconariană la explorarea

coronarografică, obținând un scor mediu SYNTAX de 23. Biologic prezintă enzime de citonecroză miocardică, cu dislipidemie mixtă, disfuncție renală ușoară și asociază sindrom inflamator important.

Pacientul cu distiroidie și sindrom coronarian acut provine din mediul urban, este nefumător, hipertensiv, cu IMC crescut, și cu parametri de vârstă vasculară mai mare decât vârsta biologică (rezistență vasculară crescută, indice de augmentație mare, presiune centrală medie crescută, viteză crescută a undei de puls și presiunea pulsului crescută). Prezintă de asemenea și afectare de organ țintă-hipertofie pereți ventriculari, cu FEVS prezervată.

Am constatat prezența unor diferențe semnificative statistic la pacienții cu distiroidie, constând în sindrom inflamator și trombocitoză în cazul hipertiroidiei și o creștere a LDL-colesterolului și o scădere a sideremiei în cazul hipotiroidiei, plus o relație directă medie a distiroidiei cu valoarea NTproBNP ($r=-0,5$) și corelație mică distiroidie cu dimensiunea AS, SIV (directă) și indirectă cu funcția VD (TAPSE).

Din observațiile personale, indicatorii de predicție pentru disfuncția tiroidiană sunt hipertrofia de perete ventricular stang ($p=0,008$) și angina instabilă ($p=0,006$). Nivelul mare al LDL-colesterolului ($p=0,0176$), precum și hiposideremia ($p=0,0083$) prezintă legături cu hipotiroidismul, în timp ce trombocitoza ($p=0,0122$) și un marcat sindrom inflamator ($p=0,0043$) prezintă legături cu hipertiroidismul. Coeficientul de legătură Pearson cu valoare de 0,21 sugerează legătură directă existentă între tulburările de cinetică și disfuncția tiroidiană.

Manifestarea clinică a SCA diferă în lotul pacienților în funcție de prezența disfuncției tiroidiene: NSTEMI în caz de hipotiroidie, angina instabilă în caz de hipertiroidie. Mukherjee și colegii obțin aceeași concluzie într-o analiză din anul 2018 [12]. Niciuna dintre analizele științifice care tratează această problemă nu oferă un răspuns clar despre interrelația anomaliilor hormonale tiroidiene-boală ischemică aterosclerotică, ori disfuncția tiroidiană este o reacție nespecifică datorită stresului [13].

În ceea ce privește impactul clinic al studiului prezent: studiul sugerează că predictorii pentru hipotiroidism au fost: sexul masculin, indicele de masă corporală mai crescut, nivelurile ridicate de LDL-colesterol și trigliceride, precum și nivelurile mai scăzute ale sideremiei. Predictorii hipertiroidismului sunt următorii: vârsta în creștere, obezitatea și hipomagneziemia, precum și sindromul inflamator nespecific. În comparație cu grupul eutiroidian, pacienții cu hipotiroidie și cei cu hipertiroidie au prezentat o creștere a

mortalității. Poate că diagnosticul precoce poate întârzia sau preveni apariția leziunilor subclinice de organ și în final reducerea complicațiilor generate de boala cardiacă ischemică și cuparea evoluției nefavorabile la pacienții cu distiroidie. Pacientul necesită evaluare pentru leziunea subclinică de organ încă de la debutul bolii.

Caracteristicile demografice și clinice de bază ale tuturor participanților cu eutiroidism, hipotiroidism, și hipertiroidism sunt prezentate în tabele schematice. Pacienții cu hipotiroidism au avut tendința de a avea media de vârstă mai mică comparativ cu cei cu hipertiroidism sau cu eutiroidism, au inclus un procent mai mic de femei, au avut niveluri mai ridicate de LDL-colesterol și trigliceride, și niveluri standardizate de troponină comparativ cu grupurile eutiroidian și hipertiroidian. Pacienții cu STEMI au fost observați mai frecvent în grupul de pacienți hipotiroidieni.

Un alt punct menționat în studiu a fost relația dintre hipotiroidism și rigiditatea arterială crescută, care a fost raportată în studii anterioare, legată de dislipidemie. Se știe că rigiditatea arterială este evaluată ca un parametru predictiv pentru riscurile cardiovasculare [14]. În studiul nostru, am constatat că există o creștere a rigidității arteriale și o corelație semnificativă între indexul de rigiditate, parametrul rigidității arteriale și nivelurile hormonilor tiroidieni (distiroidie). Relația dintre nivelurile hormonilor tiroidieni și rigiditatea arterială a devenit mai actuală în ultimii ani și a fost investigată în unele studii comunitare. De exemplu: în studiul de 10027 persoane realizat de Wang și colaboratori măsurătorile PWV la 812 indivizi au fost analizate printr-o metodă oscilometrică [15-17].

Într-o etapă ulterioară a studiului am comparat toate variabilele între grupul de pacienți cu normotiroidie și grupul de pacienți cu hipertiroidie, precum și între grupurile de pacienți normotiroidieni și hipotiroidieni. Se înregistrează printre variabile diferențe cu semnificație statistică. Hipertiroidismul se asociază cu trombocitoză ($p=0,0122$) dar și cu tensiune arterială medie crescută ($p=0,0178$). Hipertiroidia determină un marcat sindrom inflamator nespecific, cuantificat de către fibrinogen ($p=0,0063$) și VSH ($p=0,0024$). Statusul hipotiroidian se asociază și el cu intens sindrom inflamator prin VSH crescut ($p=0,0021$), dar și cu hiposideremie ($p=0,0083$) și LDL-colesterol cu nivele crescute ($p=0,0176$).

Prin analizarea matricei de corelație, cuantificată prin coeficienți de legătură, reiese că disfuncția tiroidiană este în concordanță cu următoarele variabile: angina instabilă ca mod de prezentare ($p=0,006$); viteza undei de puls ($p=0,018$); grosimea perete posterior VS

($p=0,007$); grosimea sept interventricular ($p=0,007$). Atunci când sunt analizate împreună, angina instabilă alături de grosimea peretelui posterior VS, rezultă scor cu valoarea $-0,8554$, scor ce se poate transforma, prin introducerea în formulă matematică, în probabilitate ca subiectul care le deține să prezinte și distoridie; valoarea procentului este de aproape 30%.

Deși hipercolesterolemia și nivelul crescut de LDL-C sunt unul dintre mecanismele importante care stau la baza asocierii hipotiroidismului și bolii cardiace ischemice, menționez că a existat o diferență semnificativă a concentrațiilor colesterolului total și a LDL-C între diferite categorii de funcții tiroidiene în studiul actual. Trebuie remarcat faptul că subiecții studiați nu utilizează tratamentul cu statine în studiul curent, ceea ce poate explica nivelul de colesterol între diferite categorii de funcții tiroidiene. Pe lângă hipercolesterolemie, alte mecanisme, cum ar fi disfuncția endotelială sau efectul direct asupra inimii, au fost, de asemenea, foarte importante în ceea ce privește relația dintre funcția tiroidiană și boala cardiacă ischemică.

Punctele forte ale studiului de față includ un eșantion mare de studiu și utilizarea angiografiei coronariene pentru a evalua ateroscleroza coronariană. Proporția de hipotiroidism a fost de aproximativ 34% (34 subiecți) în populația din prezentul studiu, care este relativ mai mare decât prevalența raportată în studiile epidemiologice. Cu toate acestea, nu putem recomanda evaluarea de rutină a funcției tiroidiene la persoanele supuse angiografiei coronariene, cu toate că studiul meu a sugerat că screeningul funcției tiroidiene poate facilita stratificarea riscului la persoanele cu simptome de boală cardiacă ischemică și ar putea oferi informații suplimentare pentru selectarea persoanelor care ar beneficia de angiografie coronariană.

În urma analizei statistice efectuată pentru descrierea complexității afectării coronariene, prin investigarea relației SYNTAX cu alți parametri variabili, a reieșit că aceasta nu depinde de nivelul hormonilor tiroidieni, nu are legătură cu nivelul enzimelor cardiace eliberate în sindromul coronarian acut, nu este influențată de factorul fumat, în schimb, există o legătură inversă, dar de proporție mică cu nivelul trombocitelor [$r = 0,32$], o legătură directă de proporție mică cu prezența blocului de ramură stangă [$r = 0,37$] și nu în ultimul rând o legătură inversă cu NSTEMI [$r = 0,35$] ca tipul de prezentare a sindromului coronarian acut. Menționez și o legătură directă, dar mică, între scorul SYNTAX și nivelul FT4 [$r = - 0,21$].

În grupul nostru de pacienți a reieșit o legătură directă între vârsta pacienților și nivelurile de colesterol, trigliceride, precum și cu valoarea ratei de filtrare glomerulară (crește o variabilă, crește și cealaltă).

Menționez o legătură inversă mică între hipotiroidism și nivelul de trigliceride ($r=0,25$), precum și cu angina instabilă ($r=0,21$) ca formă de prezentare a sindromului coronarian acut.

Hipertiroidismul prezintă mai multe corelații între variabile în actualul studiu, cu toate că pacienții cu această disfuncție au fost mai puțini numeric, și anume: relație inversă mică cu presiunea pulsului ($r=0,21$), legătură directă medie cu grosimea pereților ventriculului stâng ($r=-0,42$), legătură mică directă cu nivelul magneziemiei ($r=-0,28$), legătură foarte mică directă cu afectarea uniconariană, și nu în ultimul rând, o legătură inversă de proporție medie, cu apariția bolii renale în evoluție ($r=0,34$).

Merită menționat și sumarizat aici legăturile dintre colesterol și alte variabile: legături directe de proporție medie cu CK, CKMB, LDH, TG, CRP, magneziu, fumat, angina instabilă ca tip de sindrom coronarian acut și cu bolile digestive apărute în evoluție după externare ($r=0,36$). Nivelurile NT-proBNP sunt influențate de o disfuncție tiroidiană, cu un efect mai pronunțat al hipotiroidismului decât cel al hipertiroidismului. Prin urmare, în prezența valorilor crescute ale NT-proBNP și a absenței semnelor de insuficiență cardiacă este necesar să se ia în considerare posibilă prezență a unei afecțiuni a distiroidismului evident sau subclinic.

Studiul de față confirmă incidența crescută a distiroidiei în rândul bonavilor cu SCA, hipotiroidia subclinică fiind majoritară (o persoană din trei). Hipertiroidismul este mai rar. Este de menționat că analiza studiului relevă date despre factorii predictorii ai statusurilor distiroidiene - AI ($p=0,006$), precum și HVS ($p=0,007$), ce pot orienta managementul pacienților cu SCA.

Sindromul inflamator intens ce însoțește SCA este corelat atât cu excesul de hormoni tiroidieni, cât și cu deficitul acestora. Pacienții cu hipertiroidie prezintă trombocitoză, și poate explica tromboza intracoronariană ca mecanism de producere a sindromului coronarian acut. La pacienții cu hipotiroidie se evidențiază hipercolesterolemie cu creșterea fracțiunii LDL, cunoscut fiind rolul dislipidemieii în boala cardiacă ischemică, dar și hiposideremia, similar cu date din literatura de specialitate.

De asemenea, disfuncția tiroidiană, indiferent de tipul acesteia, se asociază cu tulburări de cinetică ventriculară, legătură liniară cuantificată cu coeficient Pearson cu valoare semnificativă de 0,21.

În concluzie, studiul de față a demonstrat o asocieră, cu semnificație statistică, între hipertiroidie cu boala coronariană predominantă și severitatea aterosclerozei coronariene la o populație supusă angiografiei coronariene (scorul SYNTAX are valoare mai mare dacă există disfuncție tiroidiană). Anomaliile hormonale tiroidiene reprezintă factori de risc în cardiopatia ischemică prin hipercolesterolemie dar și tromboză intravasculară.

Un alt rezultat al studiului nostru este demonstrarea unui risc de deces crescut de două ori în rândul pacienților cu anomalii tiroidiene și SCA. Datele obținute sunt în concordanță cu altele din literatură [12], când valori crescute ale TSH determină mortalitatea mai mare [18].

Mortalitatea rezultată în urma analizei grupului a fost 7% (șapte subiecți decedați), dintre care trei subiecți (43%) eutiroidieni, unul (14%) prezintă hipertiroidie, și alții trei (43%) sunt cu hipotiroidie. Angina instabilă determină rată de deces (patru subiecți, 8%) asemănătoare cu NSTEMI (trei subiecți; 8%). În grupul pacienților cu STEMI nu a fost niciun deces. Disfuncția tiroidiană crește rata decesului, fiind de 9% (4 subiecți), comparativ cu statusul eutiroidian unde e 5% (3 subiecți), cifre asemănătoare evidențiate într-o analiză a lui Yang în anul 2019 [19].

Rata de reinternare a fost de 41% (41 pacienți). Influențează reinternarea următorii factori: angina instabilă ca formă de prezentare, boala aterosclerotică tricononariană, nivelul proteinei C reactive, tensiunea arterială crescută medie dar și distolică crescute. La interviurile de urmărire a fost notate date despre alte evenimente, diabetul zaharat predomină la 25% dintre subiecți, cu proporția de 8% (3 subiecți) în categoria cu disfuncție tiroidiană, respective 34% (19 subiecți) fără distiroidie.

Reinternarea bolnavului cu SCA este posibilă și prezisă de statusul de eutiroidie ($p=0,04$), leziunea aterosclerotică tricononariană ($p=0,01$), proteina C reactivă crescută anormal ($p=0,017$), TAD 80mmHg ($p=0,025$).

Distiroidia (fie ea hipotiroidia, fie hipertiroidia) nu este un predictor independent pentru respitalizare, pentru evenimente ulterioare (atât cele de natură cardiacă cât și extracardiacă), precum nici pentru mortalitatea la 5 ani.

Predicția decesului se poate calcula prin formule matematice și este crescută atunci când coexistă FEVS scăzută și troponina cu nivele mari.

Este de menționat că anomaliile hormonului tiroidian, atât deficitul cât și excesul, determină un statut protector pentru apariția DZ ($p=0,025$). Această legătură nu este bine studiată în revistele de specialitate, lăsând loc unor analize cu număr mai mare de subiecți. Markerul de inflamație, proteina C reactivă, corelat în alte trialuri cu AVC, IMA [20], sau cu apariția DZ [21], acum, alături de SCA prezice reinternarea bolnavilor.

Tot un rezultat este și influența gravității leziunilor vasculare coronariene (scor SYNTAX mai mare în cazul anomaliilor hormonale) de către disfuncția tiroidiană. În aceeași direcție, Cho și colegii au corelat valoarea scorului SYNTAX cu evoluția clinică (leziuni importante- IMA, AVC) sau chiar moartea subită [22].

Date cheie din studiu sunt indicatorii cu semnificație statistică pentru reinternare, cuantificarea afectării vaselor coronare și predictorii mortalității atunci când disfuncția glandei tiroide se asociază la boala cardiacă ischemică.

În concluzie, disfuncția tiroidiană afectează aparatul cardiovascular atât prin căi indirecte dar și directe, cu influență majoră a stării de sănătate.

Dozarea uzuală a hormonilor glandei tiroide la acei bolnavi care se prezintă cu SCA poate releva indicator de prognostic discret, anomaliile hormonale contribuind la mortalitatea și morbiditatea globală prin afectare cardio-vasculară. În sensul întăririi interrelației inimă-tiroidă se impun alte studii, care să cuprindă un număr mai mare de subiecți, care să evalueze eventuala regresie a leziunilor aterosclerotice sau ameliorarea parametrilor biochimici sub terapie glandulară specifică.

Studiul actual reprezintă o caracterizare a unui eșantion de pacienți prezentați la Spitalul Bagdasar-Arseni București cu diagnosticul de sindrom coronarian acut. În ultimii ani, în cadrul Laboratorului de Angiografie, acești pacienți sunt tratați prin angioplastie. Sunt pacienți cu vârste din ce în ce mai tinere, unii dintre ei fără comorbidități sau factori de risc cardiovascular, ceea ce m-a îndemnat să încerc să alcătuiesc lucrarea de față, pornind de la observații izolate ale colectivului de cardiologie, și respectiv de la impresii generale ale unor echipe de cercetători din literatura de specialitate medicală, privind impactul prezenței disfuncției tiroidiene asupra gradului de afectare coronariană și asupra evoluției ulterioare, fie supraviețuire sau alte evenimente medicale. Prin urmare, am alcătuit acest registru de

pacienți consecutivi, selectați pe criterii severe, pentru a încerca să aduc un nou punct de vedere, dar mai ales câteva date obiective în această latură a prevenirii SCA, prin cuparea factorului de risc. Am optat pentru un registru all-comers, tocmai pentru a reflecta lumea reală a bolnavilor și nu pe cea din trialurile dedicate. Un asemenea registru cu pacienți cât mai ”curați” din punct de vedere al antecedentelor sau factorilor de risc, a necesitat timp și perseverență în a colecta toate datele disponibile, pe care le-am alcătuit împreună cu echipa mea de cercetare. Totodată, un registru prospectiv prezintă întotdeauna loc pentru a fi completat cu date noi, suplimentare.

Principala limită a studiului este numărul relativ mic de subiecți înrolați, date fiind criteriile de selecție mai sus enunțate, ce nu poate furniza putere statistică în cazul unor variabile (cum ar fi electroliții sau creatinina serică). De asemenea, nu au fost dozați alți hormoni ai glandei; studiul ar beneficia de date în plus extinzându-se cu determinarea nivelurilor de ATPO, FT3 și nu în ultimul rând T3. Cu toate acestea, acesta lucrare este originală și permite observația că și alte studii prospective vor fi necesare. Poate și o altă limitare a studiului este natura monocentrică a acestuia. Acest fapt are implicații importante pentru datele prognostice ce derivă din centrul nostru raportat la alte centre din România și implicații importante pentru datele globale, inclusiv cele bazale, raportat la populații din alte țări sau de alte etnii. O altă limitare a studiului este urmărirea telefonică a pacienților, întrucât acesta nu permite și o evaluare medicală cu obținerea unor parametri medicali, biologici în special. De asemenea, nu s-a efectuat analiza efectului terapiei hormonale. Acest studiu, deși ar putea fi ușor de realizat din punct de vedere medical și etic, ar constitui un efort amplu, cu numeroși pacienți, cu dificultăți organizatorice, logistice și mai ales, nu în ultimul rând financiare.

În zilele noastre, cercetările vor stabili relația cauză-efect dintre boala cardiacă ischemică și valorile modificate ale hormonilor tiroidieni. Direcțiile de cercetare pentru îmbunătățirea prognosticului în SCA trebuie să se îndrepte spre ameliorarea disfuncției microvasculare, pentru diminuarea microembolizării trombotice, a apariției agregatelor plachetare, a edemului vascular și nu în ultimul rând, al profilului inflamator și lipidic.

În urma publicațiilor ce vor veni, și în lumina celor răsfoite, am speranța că se va reuși completarea și adăugarea distiroidiei printre factorii de risc cardiovascular.

BIBLIOGRAFIE

- 1.OMS(<https://www.who.int/home/search?indexCatalogue=genericsearchindex1&searchQuery=cardiovascular%20disease%20mortality&wordsMode=AllWords&healthtopic=undefined&country=undefined>).
2. Chattergoon NN. Thyroid hormone signaling and consequences for cardiac development. *J Endocrinol.* 2019 Jul 1;242(1):T145-T160.
3. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:31-50.
4. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens).* 2011 Apr-Jun;10(2):117-24.
5. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016 Jul;21(4):361-4.
6. Bai MF, Gao CY, Yang CK, Wang XP, Liu J, Qi DT, Zhang Y, Hao PY, Li MW. Effects of thyroid dysfunction on the severity of coronary artery lesions and its prognosis. *J Cardiol.* 2014 Dec;64(6):496-500.
7. Jabbar A, Ingoe L, Junejo S, Carey P, Addison C, Thomas H, Parikh JD, Austin D, Hollingsworth KG, Stocken DD, Pearce SHS, Greenwood JP, Zaman A, Razvi S. Effect of Levothyroxine on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Subclinical Hypothyroidism and Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Jul 21;324(3):249-258.
8. Guedeney P, Collet JP. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: What is New and Why? Insight From the 2020 European Society of Cardiology Guidelines. *J Clin Med.* 2020 Oct 28;9(11):3474.
9. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. The SYNTAX score and SYNTAX-based clinical risk scores. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Summer;23(2):99-105.
10. Yang H, Zhang L, Xu CH. Use of the SYNTAX Score II to predict mortality in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jan;98(2):e14043.
11. Vaideeswar P, Singaravel S, Gupte P. The thyroid in ischemic heart disease: An autopsy study. *Indian Heart J.* 2018 Dec;70 Suppl 3(Suppl 3):S489-S491.

12. Mukherjee S, Datta S, Mandal SC. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Acute Coronary Syndrome in Nondiabetics: Detailed Analysis from Consecutive 1100 Patients from Eastern India. *J Thyroid Res.* 2018 Sep 4;2018:9030185.
13. Armario A, Garcia-Marquez C, Jolin T. The effects of chronic intermittent stress on basal and acute stress levels of TSH and GH, and their response to hypothalamic regulatory factors in the rat. *Psychoneuroendocrinology.* 1987;12(5):399-406.
14. Gibbons GH, Dzau VJ. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. *Hypertension* 1991;18(5 Suppl):III15-21
15. Wang J, Zheng X, Sun M, Wang Z, Fu Q, Shi Y, Cao M, Zhu Z, Meng C, Mao J, Yang F, Huang X, Xu J, Zhou H, Duan Y, He W, Zhang M, Yang T; REACTION Study Group. Low serum free thyroxine concentrations associate with increased arterial stiffness in euthyroid subjects: a population-based cross-sectional study. *Endocrine.* 2015 Nov;50(2):465-73.
16. Lazarus JH, Obuobie K. Thyroid disorders--an update. *Postgrad Med J.* 2000 Sep;76(899):529-36. doi: 10.1136/pmj.76.899.529.
17. Moulakakis KG, Sokolis DP, Perrea DN, Dosios T, Dontas I, Poulakou MV, Dimitriou CA, Sandris G, Karayannacos PE. The mechanical performance and histomorphological structure of the descending aorta in hyperthyroidism. *Angiology.* 2007 Jun-Jul;58(3):343-52.
18. Pimentel L, Hansen KN. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med.* 2005 Feb;28(2):201-9.
19. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011 Apr 19;154(8):523-8.
20. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM.* 2003 Nov;96(11):793-807.
21. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001 Jul 18;286(3):327-34.

22. Cho Y, Shimura S, Aki A, Furuya H, Okada K, Ueda T. The SYNTAX score is correlated with long-term outcomes of coronary artery bypass grafting for complex coronary artery lesions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016 Jul;23(1):125-32.