



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Noi markeri prognostici moleculari și imagistici la
pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu
supradenivelare de segment ST
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DOROBANȚU MARIA

Student-doctorand:

SCĂRLĂTESCU ALINA IOANA

2023

CUPRINS

Introducere	1
I. PARTEA GENERALĂ	1
CAPITOLUL 1. Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST – particularități în populația tânără	1
1.1. Date generale.....	1
1.2. Particularități ale tinerilor cu STEMI.....	2
CAPITOLUL 2. Noi markeri prognostici în STEMI	3
2.1. Noi markeri prognostici ecocardiografici în STEMI.....	3
2.1.1. Indicii de lucru mecanic miocardic.....	3
2.1.2. Cuplarea ventriculo-arterială stângă.....	3
2.1.3. Funcția atrului stâng.....	4
2.2. Noi markeri moleculari în STEMI.....	4
2.2.1. Markerii inflamatori – citokine.....	4
2.2.2. MicroARN.....	5
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	6
CAPITOLUL 3 – Ipoteza de lucru și obiectivele generale	6
CAPITOLUL 4 – Metodologia generală a cercetării	6
4.1. Lotul de studiu	6
4.2. Criterii de includere.....	7
4.3. Criterii de excludere.....	7
4.4. Evaluarea pacienților.....	7
4.5. Analiza statistică.....	8
CAPITOLUL 5 – STUDIUL NR. 1: Noi parametri prognostici ecocardiografici în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST la tineri	9
5.1. Substudiul nr. 1: Rolul prognostic al indicilor de lucru mecanic la pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.....	9
5.1.1. Introducere.....	9
5.1.2. Pacienți și metode.....	9
5.1.3. Rezultate.....	10
5.1.4. Discuții și concluzii.....	12
5.2. Substudiul nr. 2: Rolul prognostic al cuplării ventriculo-arteriale stângi determinate prin ecocardiografie 3D la pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST	13
5.2.1. Introducere	13
5.2.2. Pacienți și metode.....	13

5.2.3. Rezultate	13
5.2.4. Discuții și concluzii	15
5.3. Substudiul nr. 3: Rolul funcției atriului stâng în predicția evenimentelor adverse cardiovasculare majore la pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST – studiu ecocardiografic 3D.....	15
5.3.1. Introducere.....	15
5.3.2. Pacienți și metode.....	15
5.3.3. Rezultate	16
5.3.4. Discuții și concluzii.....	18
CAPITOLUL 6 – STUDIUL NR. 2: Noi markeri inflamatori potențiali predictorii pentru MACE post infarct la pacienții tineri.....	19
6.1. Introducere	19
6.2. Pacienți și metode.....	19
6.3. Rezultate.....	19
6.4. Discuții și concluzii.....	20
CAPITOLUL 7 – STUDIUL NR. 3: Rolul miRNA în predicția MACE la pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.....	21
7.1. Introducere.....	21
7.2. Pacienți și metode.....	22
7.3. Rezultate	22
7.4. Discuții și concluzii	23
CAPITOLUL 8 – Concluzii și contribuții personale.....	24
8.1. Concluzii finale.....	24
8.2. Limitele studiului.....	26
8.3. Contribuții personale și direcții viitoare.....	26
Bibliografie.....	27
Lista lucrărilor publicate din tema tezei.....	30

ABREVIERI

ACD – artera coronară dreaptă

ACX – artera circumflexă

AD – atriul drept

AS – atriul stâng

AST – aspartataminotransferaza

AUC – aria de sub curbă

BCI – boală cardiacă inschemică

BNP – peptidul natriuretic de tip B

CK-MB – creatinkinaza MB

CRP – proteina C reactivă

EA – elastața arterială

EES – elastața telesistolă ventriculară

ENd – estimare normalizată a elastaței ventriculare la debutul ejecției VS

ESP – presiunea telesistolă

FEVS – fracția de ejecție a VS

G VD-AD – gradientul VD-AD

GCW – lucrul mecanic global constructiv

GWE – eficiența globală a lucrului mecanic

GWI – indicele global de lucru mecanic

GWW – lucrul mecanic pierdut

HR – rata hazardului

IC – insuficiența cardiacă

IL-1 – interleukina 1

IL-1RA – antagonist al receptorului de IL-1

IL-6 – interleukina 6

IMA – infarctul miocardic acut

IVA – artera interventriculară anterioară

LAEF – fracția totală de golire atrială

LAEV – volumul total de golire atrial

LAS-cd 3D – strainul atrial de conduct 3D

LAS-ct 3D – strainul atrial de contracție 3D

LAS-r 3D – strainul atrial de rezervor 3D

LAVI – volumul atriului stâng indexat

LAVmin3D – volumul minim atrial 3D

LAVpreaA 3D – volumul atrial la începutul contracției atriale

LVGLS – strainul longitudinal global al VS

MACE – evenimentele adverse cardio-vasculare majore

miRNA – microARN

PAPs – presiunea arterială în artera pulmonară

PCI – intervenție coronariană percutană

ROC – Receiver Operating Characteristics

SCA – sindrom coronarian acut

STEMI – infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

VB – volum bătaie

TAPSE – mișcarea sistolică anterioară a planului valvei tricuspide

TNF α – factorul de necroză tumorală α

VAC – cuplarea ventriculo-arterială

VD – ventriculul drept

VS – ventriculul stâng

VTDVS – volumul telediastolic al VS

VTSVS – volumul telesistolic al VS

INTRODUCERE

Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) rămâne una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate în lume, în pofida progreselor apărute în diagnosticul și tratamentul bolilor cardiovasculare.

Cu toate că infarctul miocardic acut era considerat în trecut o patologie predominantă a persoanelor în etate, incidența acestuia a înregistrat o continuă creștere în ultimii ani în populația tânără. Pacienții cu evenimente coronariene acute la vârste mai tinere prezintă un risc cardiovascular crescut, fiind predispuși la apariția și a altor evenimente adverse cardiovasculare majore în viitor. În consecință, urmărirea atentă în timp și strategiile de prevenție sunt esențiale, în special la această categorie de pacienți. De-a lungul timpului au existat multiple încercări de a preveni apariția evenimentelor adverse la pacienții cu infarct miocardic, la aceștia fiind testați până în prezent numeroși factori biologici, moleculari și imagistici, cu scopul de a găsi markerii prognostici ideali.

Lucrarea de față își propune identificarea unor noi markeri de prognostic moleculari (citokine și miRNA) și imagistici (ecocardiografici) – indicii de lucru mecanic ventricular, cuplarea ventriculo-arterială stângă 3D și strainul 3D al AS – la pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST având ca etiologie ateroscleroza.

I. PARTEA GENERALĂ

CAP 1. INFARCTUL MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST – PARTICULARITĂȚI ÎN POPULAȚIA TÂNĂRĂ

1.1. Date generale

Infarctul miocardic acut reprezintă afectarea țesutului miocardic datorită ischemiei prelungite survenite ca urmare a opririi fluxului sanguin [1].

Considerat până nu demult o patologie întâlnită predominant la personale în vârstă, infarctul miocardic a înregistrat în ultimii ani o creștere a incidenței în populația tânără [2]. Până în acest moment nu există o definiție standard a termenului de „tânăr” pentru pacienții

cu infarct miocardic acut, studiile efectuate de-a lungul timpului folosind diverse valori prag ale vârstei, variind între 30 și 55 ani [2, 3]. Infarctul miocardic, în special la populația tânără, are un impact socioeconomic important prin mortalitatea prematură și morbiditatea pe termen lung [4]. Pacienții care suferă un eveniment coronarian acut la vârste tinere sunt la risc crescut să dezvolte și alte evenimentele adverse majore cardiovasculare [5].

Studiile efectuate până în prezent au evidențiat existența unor diferențe între STEMI la pacienții mai tineri comparativ cu cei vârstnici, diferențe legate de epidemiologie, factorii de risc cardiovascular, caracteristicile clinice, angiografice și prognostic [4].

1.2. Particularități ale tinerilor cu STEMI

Majoritatea studiilor au raportat o frecvență mai mare a IMA la bărbații tineri (între 64,7 și 94,8%) comparativ cu femeile tinere [4]. La tineri există două etiologii principale ale infarctului: aterosclerotic și non-aterosclerotic [6]. Ateroscleroza este cauza cea mai frecventă a infarctului miocardic acut, aproximativ 60-65% dintre cazurile de infarct la tineri fiind determinate de ruperea plăcilor de aterom [7]. Cei mai frecvent întâlniți factori de risc cardiovascular la tineri sunt antecedentele heredocolaterale, tabagismul, dislipidemia, stilul de viață sedentar și obezitatea [8]. Cercetarea de față se va axa pe etiologia aterosclerotică a infarctului.

Diagnosticul IMA, inclusiv la tineri, se face conform criteriilor recomandate de Documentul de consens prezentat de Societatea europeană de cardiologie în 2018 „A 4-a definiție universală a infarctului” [9]. Majoritatea pacienților tineri cu infarct miocardic nu au istoric anginos sau antecedente cardiovasculare semnificative la momentul evenimentului acut, comparativ cu cei mai în vârstă [10]. Durerea anginoasă este de multe ori absentă sau atipică la această categorie de vârstă, în special la sexul feminin [10]. Legat de particularități angiografice, cea mai întâlnită localizare a infarctului a fost cea anterioară, iar afectarea uniconariană predomină [4].

Tratamentul pacienților cu infarct miocardic acut este același indiferent de vârstă sau areal geografic, conform ghidurilor de practică medicală în vigoare [11]. Pe lângă tratamentul medicamentos, un aspect important este controlul factorilor de risc cardiovascular și schimbarea stilului de viață.

Tinerii cu STEMI reprezintă un subgrup de pacienți cu profil diferit al factorilor de risc, cu prezentare clinică de multe ori atipică și prognostic diferit comparativ cu cei vârstnici

[10]. Aceștia au evoluție favorabilă pe termen scurt, prognosticul pe termen lung este însă nefavorabil comparativ cu populația generală, în special la cei cu disfuncție sistolică [10].

Considerând incidența în creștere a STEMI la tineri și prognosticul mai rezervat pe termen lung comparativ cu populația generală de aceeași vârstă [12], urmărirea atentă și, de asemenea, implementarea unor strategii preventive pentru scăderea riscului cardiovascular sunt esențiale la acest grup de pacienți.

CAP 2. NOI MARKERI PROGNOSTICI ÎN STEMI

Identificarea pacienților cu potențial de evoluție nefavorabilă prin măsurarea precoce post infarct a diversilor markeri ar putea contribui la o stratificare mai exactă a riscului [13].

2.1. Noi markeri prognostici ecocardiografici în STEMI

Ecocardiografia are un rol important în stratificarea riscului și evaluarea prognosticului după infarctul miocardic [14].

2.1.1. Indicii de lucru mecanic miocardic

FEVS și analiza strainului longitudinal global al VS reprezintă metodele ecocardiografice cele mai utilizate în prezent pentru evaluarea funcției sistolice a VS. Ambele metode sunt însă dependente de umplerea ventriculară (LVGLS într-o măsură mai mică decât FEVS) și deci influențate de presarcina sau postsarcina crescută [15].

În ultimii ani, a apărut o metodă alternativă de evaluare a funcției ventriculare: lucrul mecanic. Această metodă a fost introdusă de Russel et al. și are la bază analiza curbelor de volum-presiune ventriculare, derivate din strainul longitudinal și valoarea tensiunii arteriale sistolice [16]. Afectarea lucrului mecanic este expresia alterării metabolismului energetic (cel anaerob) care apare în miocardul remodelat, noii markeri putând detecta modificări miocardice subclinice, având potențial diagnostic și prognostic incremental față de parametrii clasici ai VS [17].

2.1.2. Cuplarea ventriculo-arterială stângă

Cuplarea ventriculo-arterială stângă (VAC) este un determinant cheie al performanței cardiovasculare, calculat ca și raport între EA/EES [18]. Modelele experimentale au arătat că lucrul mecanic maxim este obținut când VAC este în jur de 1, în timp ce eficiența ventriculară maximă apare când raportul se apropie de 0,5 [18, 19].

În cazul disfuncției ventriculare stângi sau al insuficienței cardiace, cuplarea ventriculo-arterială este suboptimă, EES fiind scăzut secundar disfuncției de pompă, în timp ce EA este crescut [20]. Există chiar dovezi că deficitul de VAC apar înainte de a surveni disfuncția de pompă [20]. O măsurare noninvasivă a VAC poate oferi o evaluare comprehensivă a performanței ventriculare și poate avea valoare incrementală peste fracția de ejeție în caracterizarea și managementul clinic al pacienților cu BCI [21].

2.1.3. Funcția atrului stâng

Importanța evaluării funcției AS derivă din contribuția acestuia la umplerea ventriculară prin cele 3 componente ale sale: de rezervor, conduct și pompă. Examinarea 3D a AS are avantajul acurateții sporite comparativ cu examinarea 2D, nefiind bazată pe presupuneri geometrice. Structura și funcția AS au fost mai puțin studiate în contextul STEMI. Dilatarea AS este cunoscută ca marker de prognostic nefavorabil atât în boala cardiacă ischemică cât și în alte patologii cardiovasculare [22], volumul AS fiind un predictor independent pentru MACE la pacienții cu fibrilație atrială, BCI, AVC, IMA [23].

Strainul AS este considerat un marker mai sensibil și precoce al disfuncției AS, comparativ cu volumele, afectarea strainului survenind înainte de dilatarea atrială. Examinarea speckle tracking 3D poate detecta remodelarea funcțională precoce a AS înainte de apariția modificărilor anatomice, aducând astfel informații prognostice adiționale parametrilor convenționali ai AS [23].

2.2. Noi markeri moleculari în STEMI

Pe lângă parametrii ecocardiografici, un rol foarte important în stratificarea riscului post infarct îl au biomarkerii (ex: CK-MB, troponina, NTproBNP, CRP, fibrinogenul) [13]. Pe lângă markerii uzuali, studiile din ultimii ani își focalizează atenția pe 2 categorii noi de biomarkeri: citokine și micro-ARN-uri.

2.2.1. Markerii inflamatori - citokine

Inflamația vasculară joacă un rol important nu doar în inițierea și progresia aterosclerozei, dar și în rezoluția și vindecarea miocardică ce apare post infarct [24]. Dintre biomarkerii inflamației vasculare, citokinele și unele adipokine au fost asociate cu apariția MACE post infarct [25].

În primele ore de la debutul ischemiei sunt eliberate o varietate de citokine cardiomiocitare [26]. Principala citokină care mediază răspunsul proinflamator în STEMI

este IL-1. IL-1RA este un inhibitor competitiv al citokinei pro-inflamatorii IL-1, eliberat ca un reactant de fază acută, modulând răspunsul inflamator [27]. Ischemia declanșează sinteza IL-1RA în cardiomiocite [28]. IL-1RA s-a corelat în studii cu severitatea inflamației [27], dovedindu-se un marker sensibil de diagnostic și prognostic la pacienții cu SCA [29].

IL-6, altă citokină eliberată post infarct, s-a dovedit a avea rol atât pro- cât și antiinflamator [30]. Aceasta este implicată în inflamația vasculară, în inițierea și progresia aterosclerozei și în degradarea capșonului fibros, ducând la instabilitatea plăcii de aterom [31]. IL-6 propagă inflamația la pacienții cu infarct, nivelurile sale fiind asociate cu dimensiunea infarctului și cu funcția cardiacă [32].

Rezistina este o citokină (adipokină) produsă predominant de macrofage și adipocite, cu un rol important în patogeneza și dezvoltarea aterosclerozei [33]. Are în principal rol proinflamator, stimulând expresia altor citokine proinflamatorii precum TNF- α , IL-6 și IL-1 β [34]. Valorile rezistinei cresc la 3-6 ore după debutul evenimentului coronarian acut, demonstrând potențialul său de marker diagnostic [35].

Considerând faptul că inflamația este un proces complex, analiza combinată a mai multor citokine ca și predictorii pentru apariția MACE ar putea avea rezultate mai bune decât analiza a câte unui singur marker inflamator separat [36].

2.2.2. MicroARN

MicroARN-urile (miRNA) sunt secvențe de ARN de dimensiuni mici (19-24 nucleotide), monocatenare, necodante, produse endogen, care reglează expresia genelor la nivel post-transcripțional, influențând astfel o varietate de procese celulare [37].

miRNA-urile au rol în apariția și progresia bolii cardiace ischemice la mai multe niveluri (angiogeneză, aterogeneză, homeostazia proteinelor, activare plachetară etc.) și, de asemenea, joacă un rol critic în fiziopatologia STEMI [38]. Multe miRNA-uri au dovedit că pot fi utilizate ca markeri de prognostic post infarct, fiind implicate în procesul aterosclerotic și fiziopatologia IMA. miR-233-3p este aproape exclusiv de origine plachetară sau megacariocitară, activitatea sa biologică fiind legată de agregarea și secreția granulocitară [39]. miR-142-3p are rol dovedit în ateroscleroză [40]. miR-146a-5p exprimat în celulele endoteliale, celulele musculare netede și macrofage are efecte protective antiapoptotice induse de ischemie și este implicat în BCI[41]. miR-125a-5p reglează activarea macrofagelor și a metabolismului lipidic, procese esențiale în bolile cardiovasculare [42]. miR-486-5p este un miRNA muscular, cu expresie crescută la pacienții cu SCA,

demonstrând potențialul său diagnostic în IMA[43]. miR155-5p este un modulator al răspunsului imun prin secreția de citokine pro-inflamatorii [44].

miRNA-urile reprezintă un mecanism epigenetic cheie în bolile cardiovasculare, având potențial atât diagnostic și prognostic în infarctul miocardic [45].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

CAP 3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Identificarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta evenimente adverse post infarct este importantă în vederea stabilirii unor strategii mai agresive de prevenție și tratament, cu scopul ameliorării prognosticului acestora.

În acest context, lucrarea de față își propune identificarea unor **noi markeri prognostici (ecocardiografici și moleculari) pentru apariția MACE la pacienții tineri cu un prim infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST.**

Obiective generale ale tezei de doctorat:

1. Identificarea unor markeri noi ecocardiografici de prognostic la pacienții tineri cu STEMI (indicii de lucru mecanic 2D, cuplarea ventriculo-arterială 3D și funcția AS determinată prin ecocardiografie 3D);
2. Evaluarea rolului citokinelor ca markeri prognostici post infarct la tineri;
3. Evaluarea rolului miRNA ca markeri de prognostic în STEMI la pacienții tineri.

CAP 4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

4.1. Lotul de studiu

Acest studiu a fost unul prospectiv, desfășurat în cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București în perioada 2019 – 2021.

Au fost incluși inițial 100 de pacienți cu vârste între 18-51 de ani cu un prim STEMI, tratați prin angioplastie primară în clinica noastră în cadrul programului național RO-STEMI. Dintre aceștia, au fost excluși 7, având fereastră ecografică dificilă, iar 9 s-au pierdut la follow up, rămânând un lot final de 84 de pacienți. A fost ales și un lot control, alcătuit

din 28 de indivizi sănătoși, compatibili ca vârstă și sex cu lotul de studiu, fără factori de risc cardiovascular, cu examen clinic, EKG și ecocardiografie în limite normale. Prin urmare, am analizat în cercetarea de față 112 subiecți.

Includerea pacienților, recoltarea probelor de sânge, evaluarea clinică și ecocardiografică, precum și determinarea citokinelor s-a efectuat în cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București. Doar determinarea miRNA-urilor a fost realizată în afara spitalului, la Institutului de Biologie Celulară și Patologie „Nicolae Simionescu”, în cadrul proiectului de cercetare comun „EPITERAMI”.

Studiul a fost aprobat de Comisia de etică a Spitalului Clinic de Urgență București. Toți participanții au semnat consimțământul informat la momentul includerii în studiu.

4.2. Criterii de includere

Au fost **incluși** în studiu pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 51 de ani, cu un prim STEMI, tratați prin angioplastie cu stentare. Toți pacienții au primit tratament medicamentos în conformitate cu ghidurile de practică medicală în vigoare [11].

4.3. Criterii de excludere

Au fost **excluși** din studiu pacienții cu: antecedente de infarct miocardic sau chirurgie cardiacă, boală cardiacă structurală sau valvulopatii severe preexistente, antecedente chirurgicale sau traumatisme recente, comorbidități severe care afectează evoluția pacienților și care ar putea influența parametrii moleculari: insuficiență respiratorie/renală/hepatică preexistente, neoplazii active, infecții active, sarcină, complianță scăzută/consum de substanțe ilicite, imposibilitate/refuz de a semna consimțământul informat, fereastră ecografică dificilă care nu a permis măsurarea cu acuratețe a parametrilor din protocolul de studiu.

4.4. Evaluarea pacienților/Protocolul de studiu

La includerea în studiu (T0), pentru fiecare pacient au fost consemnate datele demografice, parametrii clinici, analizele de laborator, datele angiografice, parametrii ecocardiografici clasici și avansați

Ecocardiografia s-a efectuat cu ajutorul sistemului GE Vivid E9. Achiziția imaginilor și măsurătorile au fost efectuate în conformitate cu ghidurile în vigoare [46, 47].

Parametrii clasici ecocardiografici mășurați în acest studiu:

– Dimensiuni 2D (AS, AD, VS, VD), volume 2D și 3D VS și AS;

- GLSVS 2D (strainul longitudinal global VS), dispersia mecanică VS 2D;
- Funcția diastolică a VS: undele E, A, E/A, e' septal, e' lateral, e' mediu, E/e' (clasificarea disfuncției diastolice s-a realizat conform recomandărilor [48]);
- Evaluare prezenței și cuantificarea severității valvulopatiilor;
- Funcția VD: TASPE, S' tricuspidian, G VD-AD, PAPs;
- Evaluarea prezenței eventualelor complicații mecanice.

Noi parametri ecocardiografici

- Determinarea parametrilor de lucru mecanic derivați din parametrii de strain VS;
- Determinarea cuplării ventriculo-arteriale stânga 3D;
- Determinarea funcției AS prin ecocardiografie 3D.

Determinarea markerilor moleculari

- ❖ Dozarea citokinelor în dinamică prin metoda ELISA;
- ❖ Cuantificarea miRNA prin RT-PCR.

Pe lângă analizele uzuale au fost **recoltate probe** din sânge venos periferic în vederea determinării markerilor moleculari. După prelucrare, acestea au fost depozitate la -80°C.

Evaluarea pacienților în dinamică – pacienții au fost urmăriți timp de un an post infarct.

La vizita de 6 luni (T6), s-a efectuat anamneză, examen clinic, EKG, ecocardiografie completă și s-au recoltat probe de sânge pentru determinarea markerilor moleculari specifici.

La 12 luni (T12), din motive legate de pandemia COVID 19 și restricțiile aferente, a fost realizată vizită telefonică.

Am urmărit apariția evenimentelor adverse cardiovasculare majore (MACE) în decursul a 12 luni post infarct, definite ca: deces de cauză cardiovasculară, ischemie recurentă cu necesitatea revascularizării miocardice, decompensări ale insuficienței cardiace care au necesitat spitalizare (în concordanță cu studii anterioare) [49].

4.5. Analiza statistică

Analiza statistică a studiului a fost realizată utilizând programele SPSS (IBM SPSS Statistics v.22.0, IBM Corp.) și GraphPad (GraphPad Prism 9.0.0) pe laptopul personal.

Variabilele categorice au fost prezentate ca și procente, în timp ce variabilele continue ca și medii \pm deviație standard. Pentru a verifica dacă distribuția datelor este sau nu normală, s-au folosit testele Kolmogorov-Smirnov și Mann-Whitney U. Stabilirea existenței corelațiilor între diferite variabile s-a efectuat cu ajutorul coeficientului de corelație Pearson. Pentru compararea variabilelor continue s-a folosit Testul T sau ANOVA, iar pentru compararea celor categorice, testul Chi pătrat. Analiza ROC a fost utilizată pentru determinarea AUC, cu scopul de a stabili valoarea predictivă a parametrilor testați; am calculat valori cut off pentru parametrii testați, cu ajutorul indicelui Youden. În vederea stabilirii valorii prognostice pentru MACE a diferitelor variabile am utilizat regresia univariată și multivariată COX. Curbele Kaplan-Meier au fost utilizate pentru a reprezenta grafic diferențele dintre diversele loturi de pacienți în ceea ce privește apariția MACE. Am considerat $P < 0,05$ ca fiind semnificativ statistic.

CAP 5. STUDIUL NR. 1: NOI PARAMETRI PROGNOSTICI ECOCARDIOGRAFICI ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST LA TINERI

5.1. Substudiul ecocardiografic nr 1: Rolul prognostic al indicilor de lucru mecanic miocardic la pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

5.1.1. Introducere

Scopul studiului este evaluarea potențialului de predictor pentru MACE ai indicilor de lucru mecanic miocardic la pacienții tineri cu STEMI.

Obiective specifice:

- Determinarea indicilor de lucru mecanic (GWI, GCW, GWW, GWE) la tinerii cu STEMI și compararea parametrilor obținuți cu un lot de control;
- Evaluarea rolului prognostic al acestor parametri în apariția MACE;
- Compararea cu parametrii ecocardiografici VS folosiți în mod uzual.

5.1.2. Pacienți și metode

– 84 de pacienți tineri cu un prim STEMI + lot control (28 tineri sănătoși).

Ecocardiografie – Toți pacienții au beneficiat de ecografie cardiacă standard.

Analiza indicilor de lucru mecanic miocardic

Cuantificarea noninvazivă a strainului și a lucrului mecanic ventricular a fost făcută folosind pachetul de software disponibil comercial, din cadrul stației de lucru EchoPAC (Echopac V.202, GE). Tensiunea arterială a fost determinată înainte de începerea ecografiei.

Următorii parametri au fost obținuți în urma acestei analize:

- Indicele global de lucru mecanic (GWI) – reprezentând lucrul mecanic total efectuat de VS pe tot parcursul ciclului cardiac;
- Lucrul global constructiv (GCW) – care reprezintă lucrul mecanic efectuat în timpul sistolei ventriculare (contribuie la funcția de pompă);
- Lucrul global pierdut (GWW) – performanța negativă miocardică; există atunci când contracția sau alungirea miocardică apar la momentul nepotrivit pe parcursul ciclului cardiac;
- Eficiența globală a lucrului mecanic (GWE) – este calculată ca și raportul dintre $GCW/(GCW + GWW)$; este o estimare a performanței mecanice și a energiei utilizate de către VS, luând în calcul și presiunile de umplere.

5.1.3. Rezultate

5.1.3.1. Caracteristicile populației de studiu

Majoritatea pacienților din studiu (80%) au fost de sex masculin; vârsta medie a fost de 44 de ani. Cei mai frecvent întâlniți factori de risc au fost tabagismul (36%) și dislipidemia (40%). Majoritatea pacienților (89,3%) au avut clasa Killip I la prezentare. Legat de datele angiografice – IVA a fost vasul cel mai frecvent implicat în etiologia IMA (48,8%), iar afectarea uniconoriană a fost mai frecvent întâlnită comparativ cu leziunile multivasculare (66,5%); nu au existat diferențe semnificative statistic între timpii trecuți până la deschiderea vasului ($P = 0,692$).

5.1.3.2. Parametrii ecocardiografici în lotul de studiu

FEVS medie în grupul de studiu a fost $42,19 \pm 7,34$. Pacienții cu MACE la follow up au avut la momentul internării (T0) volume ventriculare telesistolice și telediastolice semnificativ mai mari, GLS mai afectat și fracție de ejeecție mai mică. Dispersia mecanică a fost mai mare în grupul MACE.

5.1.3.3. Indicii de lucru mecanic miocardic

Comparativ cu lotul de control, putem observa că valorile GWI, GCW și GWE sunt mai mici la pacienții cu STEMI, iar GWW este mai mare. Pacienții din grupul MACE au înregistrat valori semnificativ mai mici ale GWI, GCW și GWE la internare (GWI: $737,33 \pm 199,01$ vs. $1169,12 \pm 274,17$, $P < 0,0001$ și GCW $1037,83 \pm 259,87$ vs. $1473,54 \pm 287,28$, $P < 0,0001$, GWE: $76,33 \pm 5,28$ vs. $87,59 \pm 5,96$, $P < 0,0001$) și valori mai mari ale GWW ($255,91 \pm 103,22$ vs. $177,14 \pm 93,13$, $P = 0,009$) comparativ cu cei din grupul nonMACE.

5.1.3.4. Evoluția în timp a parametrilor ecocardiografici

Legat de indicii de lucru mecanic, s-au înregistrat valori semnificativ mai mari ale GWI, GCW și GWE la controlul de 6 luni comparativ cu momentul internării. În grupul MACE comparativ cu nonMACE creșterea a fost semnificativă statistic. GWW are o tendință de scădere în timp, dar fără semnificație statistică.

5.1.3.5. Asocierea dintre parametrii clinici, biologici, ecocardiografici uzuali și apariția MACE la 1 an

13,5% dintre pacienți (13 din 84) au înregistrat evenimente adverse în cele 12 luni în care au fost urmăriți: 2 au decedat (15%), 7 (53%) au necesitat spitalizare pentru insuficiență cardiacă decompensată și la 4 (30%) dintre ei a survenit un nou SCA care a necesitat angioplastie. Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri (MACE și nonMACE), în funcție de prezența sau absența MACE la un an post infarct.

Analiza ROC a evidențiat că dintre parametrii clasici LVGLS are o putere discriminativă mai bună decât FEVS 3D, FEVS 2D și dispersia mecanică în a prezice apariția MACE la pacienții tineri cu STEMI.

5.1.3.6. Indicii de lucru mecanic și MACE

Toți cei 4 indici s-au dovedit a fi buni predictorii pentru evenimente adverse, cu valori AUC peste 0,7 (Figura 5.1). Dintre toți 4, GWI și GWE au avut cea mai bună valoare predictivă. Pentru fiecare variabilă am determinat o valoare cut off. Conform analizei COX univariate, toți indicii (GWI, GCW, GWW și GWE) s-au dovedit a fi predictorii independenți pentru MACE. Dintre parametrii de lucru mecanic, doar GWI și GWE își păstrează valoarea prognostică independentă în regresia multivariată COX. În analiza Kaplan-Meier pacienții

cu valori mai mici ale celor 2 indici au avut probabilitate mai mare de a dezvolta MACE la follow up.

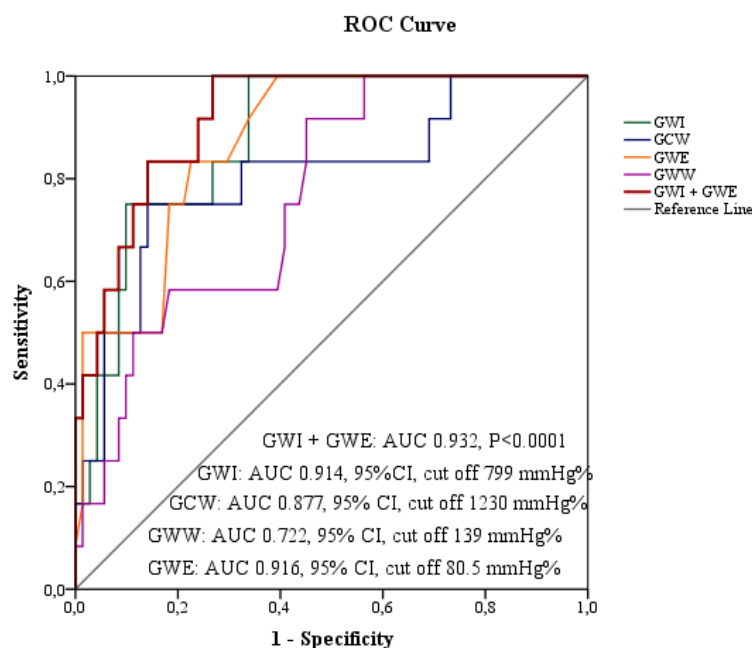


Fig.5.1. Curbele ROC pentru indicii de lucru mecanic separat și pentru GWI + GWE

5.1.4. Discuții și concluzii

În acest studiu am demonstrat că pacienții cu valori mai mici ale GWI, GWE și GCW au avut afectare miocardică mai importantă. Cei cu valoare sub cut off au avut valori mai mari ale CK-MB, volume ventriculare mai mari, FEVS mai scăzută și GLS mai afectat, toate expresie a afectării cardiace mai severe. De asemenea, valori mai mici acestor markeri s-au asociat cu un prognostic mai nefavorabil pe termen lung în grupul studiat.

În ceea ce privește datele din literatură, 2 studii au arătat rezultate promițătoare. Lustosa et al., care a testat valoarea prognostică pe termen lung a GWE la pacienții cu STEMI, a descoperit că valori mai mici ale GWE în faza acută s-au asociat cu mortalitate mai mare pe termen lung [50]. Butcher et al. a concluzionat că valori mai scăzute ale GWI au fost independent asociate cu creșterea mortalității la 6 luni [51]. În studiul de față am obținut concluzia că valori scăzute ale GWI, GWE și GCW au abilități foarte bune de a prezice MACE la un an după infarct. Dintre cei 4 parametri testați, GWI și GWE s-au dovedit cei mai buni predictorii pentru MACE. În concordanță ce datele obținute în acest studiu, Butcher et al. a evaluat implicațiile prognostice ale lucrului mecanic la 239 de pacienți cu STEMI și FE scăzută; s-a observat că GWI a fost independent asociat cu mortalitatea de orice cauză la 6 luni post IMA, demonstrând valoarea prognostică incrementală peste LVEF și GLS [51].

5.2. Substudiul ecocardiografic nr 2: Rolul prognostic al cuplării ventriculo-arteriale determinat prin ecocardiografie 3D la pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

5.2.1. Introducere

Scopul studiului este evaluarea rolului prognostic al cuplării ventriculo arteriale stângi (determinată cu ajutorul ecocardiografiei 3D) la pacienții tineri cu STEMI.

Obiective specifice:

- Evaluarea rolului prognostic al EA, EES și VAC în apariția MACE post IMA;
- Compararea valorii prognostice a noilor indici cu cea a parametrilor ecocardiografici uzuali.

5.2.2. Pacienți și metode

– 84 de pacienți tineri cu un prim STEMI + lot control (28 tineri sănătoși).

Ecocardiografie – Toți pacienții au beneficiat de ecografie cardiacă standard.

Calcularea cuplării ventriculo-arteriale stângi 3D

VAC a fost calculat ca și raport dintre elastața arterială (EA) și elastața telesistolice ventriculară (EES). $VAC = EA/EES$. Presiunea telesistolice (ESP) se calculează ca 0,9 x tensiunea arterială sistolică. Determinarea volumelor ventriculare s-a efectuat prin ecocardiografie 3D, adaptat după formula lui Chen [52].

$EA = ESP/VB = (0,9 \times TAs)/\text{volumul bătaie 3D}$, ca indice de încărcare arterială;

$EES = [TAd - (ENd(est) \times TAs \times 0,9)]/(ENd(est) \times \text{volum bătaie 3D}) = (0,9 \times TAs)/VTSVS \text{ 3D}$;

$ENd (est) = 0,0275 - 0,165 \times FE \text{ 3D} + 0,3656 \times (TAd/(TAs \times 0,9)) + 0,515 \times End (avg)$;

Formula simplificată $VAC = VTDVS \text{ 3D}/VB \text{ 3D}$.

5.2.3. Rezultate

5.2.3.1. EA, EES și VAC

În lotul de control, comparativ cu lotul de tineri cu STEMI, s-au înregistrat valori mai mici ale VAC ($0,8 \pm 0,23$ control vs. $1,37 \pm 0,48$ STEMI) și ale EES ($2,3 \pm 0,7$ control vs. $1,85 \pm 0,57$ STEMI), dar cu valori asemănătoare ale EA ($2,1 \pm 0,6$ control vs. $2,38 \pm 0,59$

STEMI). VAC sub 1 întâlnită în lotul de control semnifică o cuplare optimă între VS și sistemul arterial, după cum era de așteptat, fiind vorba de indivizi sănătoși.

Am împărțit pacienții din lotul de studiu în 3 grupuri în funcție de gradul de disfuncție sistolică a VS: FE păstrată (> 50%), FE ușor afectată (FE 40-49%) și FE redusă (< 40%) – conform clasificării din Ghidul ESC de insuficiență cardiacă [53]. Putem observa că odată cu scăderea funcției sistolice a VS, scad progresiv și GWI, GWE, GCW și EEA, iar GWW, VAC și EA cresc. Valoarea cea mai mică a VAC a fost în grupul cu FE conservată, o valoare mai mare s-a înregistrat în al 2-lea grup, iar valori maxime ale indicelui s-au obiectivat în grupul cu FE scăzută.

Comparând parametrii de cuplare ventriculo-arterială cu FEVS, s-a demonstrat că pacienții cu disfuncție sistolică severă de VS au avut EES cel mai mic și VAC cel mai mare.

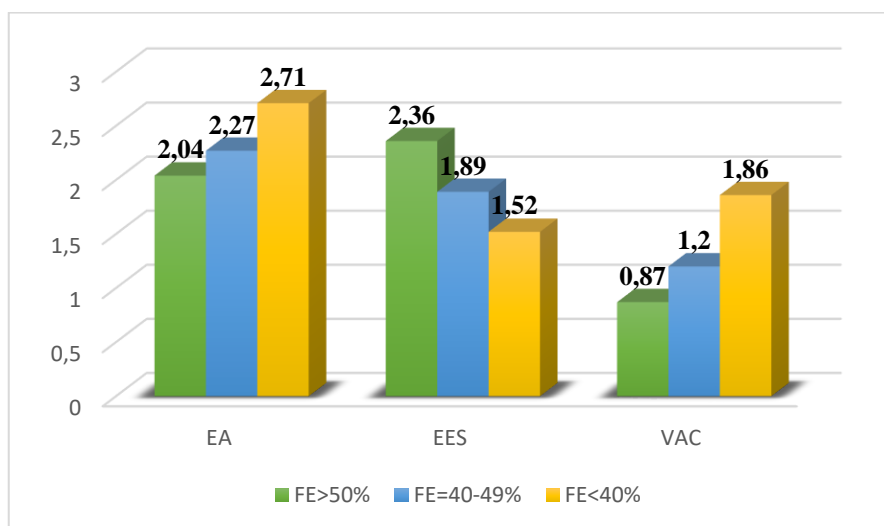


Fig 5.2. VAC, EA și EES în funcție de gradul disfuncției sistolice la internare

5.2.3.2. VAC și MACE

Nu au existat diferențe semnificative legate de elastața arterială între cele două grupuri MACE/nonMACE. EA a fost mai mare în grupul MACE, dar fără semnificație statistică (2,65 vs. 2,33, $P = 0,09$). EES a fost semnificativ mai mică în grupul cu MACE ($1,25 \pm 0,34$ vs. $1,91 \pm 0,56$, $P < 0,0001$), iar VAC a fost mai mare ($2,2 \pm 0,62$ vs. $1,24 \pm 0,29$, $P < 0,0001$).

Dintre noii parametri testați, EES, VAC, dar nu și EA, s-au dovedit a fi predictorii independenți pentru MACE în regresia COX. Analiza ROC a evidențiat faptul că EA și EES singure au avut valoare predictivă mai mică pentru MACE decât cea prezentată ca raport: AUC pentru EES 0,847 ($P < 0,0001$), AUC pentru EA 0,658 ($P = 0,08$), AUC pentru VAC

a fost 0,927 ($P < 0,0001$). O valoare a EA/EES de peste 1,71 prezice evoluția nefavorabilă cu sensibilitate de 83,3% și specificitate de 97,1%.

5.2.4. Discuții și concluzii

Studiul de față a demonstrat că VAC măsurat noninvaziv este un predictor pentru evoluția nefavorabilă la 12 luni după un prim episod de STEMI la un grup de pacienți tineri. VAC peste 1,71 a demonstrat un rol prognostic important în predicția evenimentelor adverse, mai bun comparativ cu LFEF și GLS. Pacienții cu $VAC > 1,7$ au avut valori mai mari ale volumelor ventriculare, LVGLS mai afectat și valori mai crescute ale raportului E/e și ale volumului AS în faza acută a infarctului. Rezultate concordante au fost obținute într-un studiu pe 41 de pacienți cu cardiomiopatie ischemică cu disfuncție sistolică moderată de VS, în care cei cu VAC sub 1,47 au supraviețuit mai mult decât cei cu EA/EES mai afectat [19].

Împărțind lotul de studiu în 3 grupuri în funcție de gradul de disfuncție sistolică, am concluzionat că odată cu scăderea funcției VS, care duce secundar și la scăderea elastanței ventriculare (EES), se produce o creștere compensatorie a EA cu scopul menținerii unui volum intravascular adecvat și în încercarea de a menține cuplarea ventriculo-arterială optimă.

VAC s-a dovedit a fi predictor independent pentru MACE post infarct la tineri. Mai mult, acesta a adăugat valoarea prognostică incrementală pe lângă LVEF și LVGLS în modele statistice propuse.

5.3. Substudiul ecocardiografic nr. 3: Rolul funcției atrului stâng în predicția evenimentelor adverse cardiovasculare majore la pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST – studiu ecocardiografic 3D

5.3.1. Introducere

Scopul substudiului este valuarea rolului prognostic al volumelor și funcției fazice a AS determinate prin ecocardiografie 3D la pacienții tineri cu STEMI.

Obiective specifice:

- Calcularea volumelor 3D a AS, a parametrilor derivați și a strainului 3D;
- Evaluarea rolului prognostic al acestor parametri la tinerii cu STEMI.

5.3.2. Pacienți și metode

– 84 de pacienți tineri cu un prim STEMI + (lot control 28 tineri sănătoși).

Ecocardiografie standard – Pe lângă parametrii uzuali am analizat suplimentar parametrii de lucru mecanic și indicele de cuplare ventriculo-arterială.

Evaluarea ecografică 3D a atrului stâng

Evaluarea ecocardiografică 3 D a atrului stâng a fost efectuată după achiziția 2D a imaginilor utilizând același ecograf GE Vivid E9, dar cu sonda de 4D (frecvență 1,5-4 MHz).

Prin analiza volumetrică și a strainului 3D, au fost evaluate cele 3 funcții ale AS:

- Funcția de rezervor – care corespunde diastolei precoce atriale, cu relaxarea maximă a pereților atriali;
- Funcția de conduct – golirea mid-diastolică a AS și scurtarea pasivă;
- Funcția contractilă – corespunde sistolei atriale, cu scurtarea activă miocardică, reprezentând contribuția atrială la umplerea ventriculară.

5.3.3. Rezultate

5.3.3.1 Evaluare volumelor AS prin ecocardiografia 3D la pacienții cu STEMI

Analiza volumetrică a dimensiunilor AS a demonstrat că toate cele 3 volume fazice ale AS au fost mai mari în grupul cu STEMI comparativ cu lotul de control: $25,27 \pm 6,93$ vs. $21,1 \pm 4,6$ pentru V_{max} $11,87 \pm 4,91$ vs. $9,9 \pm 2,8$ pentru V_{min} și $17,98 \pm 4,49$ vs. $14,1 \pm 7,1$ pentru V_{preA} . Cel mai afectat dintre cele 3 a fost volumul minim.

Fracțiile de golire au fost semnificativ mai mici la pacienții cu STEMI comparativ cu lotul de control ($54,24 \pm 12,03$ vs. $61 \pm 10,2$ pentru fracția totală, $29,45 \pm 13,92$ vs. $30,2 \pm 8,5$ pentru fracția pasivă și $35,03 \pm 11,54$ vs. $49,1 \pm 9,12$ pentru fracția activă). Pacienții din grupul MACE au avut la T0 valori semnificativ mai scăzute ale volumelor și ale celor 3 fracții de golire AS comparativ cu cei fără MACE.

5.3.3.2. Strainul 3D al AS la pacienții cu STEMI

Comparativ cu grupul de control, pacienții cu infarct au înregistrat valori mai scăzute ale tuturor parametrilor de strain AS. S-au observat diferențe semnificative și între grupurile MACE/nonMACE privind parametrii de strain 3D: LAS-r 3D ($15,16 \pm 2,58$ vs. $22,71 \pm 5,25$), LAS-cd 3D ($-8,62 \pm 1,77$ vs. $-10,97 \pm 1,44$) și LAS-ct 3D ($-9,36 \pm 1,51$ vs. $-12,73 \pm 2,53$). Pacienții cu MACE au avut strain de rezervor mai scăzut, strain de pompă mai scăzut și volum maxim și volum minim mai mari comparativ cu cei fără.

5.3.3.3. Rolul prognostic al parametrilor 3D de AS

Cele 3 variabile s-au dovedit a avea putere predictivă foarte bună pentru MACE în analiza ROC (AUC = 0,894, 95 %CI, P < 0,0001 pentru LASr 3D, AUC = 0,854, 95 %CI, P < 0,0001 pentru LASct 3D și AUC = 0,883, 95%CI, P < 0,0001 pentru LAScd 3D). Dintre ele, LASr are cea mai bună valoare prognostică. Pentru fiecare variabilă am determinat câte o valoare cut off: 17,5 (Sb 91,7%, Sp 86,7%) pentru LASr 3D, -10,5 (Sb 75% Sp 86,7%) pentru LASct 3D și -9,05 (Sb 75% Sp 91,7%) pentru LAScd 3D. O valoare la LASr 3D sub 17 și LASct 3D peste -10,5 au determinat o creștere a evenimentelor adverse de aproximativ 2 ori.

5.3.3.4. LASr 3D și gradul de disfuncție diastolică

Valorile LASr 3D au demonstrat o scădere proporțională cu agravarea disfuncției diastolice, demonstrând diferențe semnificative între gradele de disfuncție diastolică. Am determinat valori cut off ale LASr 3D pentru discriminarea între diferitele grade de disfuncție diastolică (Fig 5.3.)

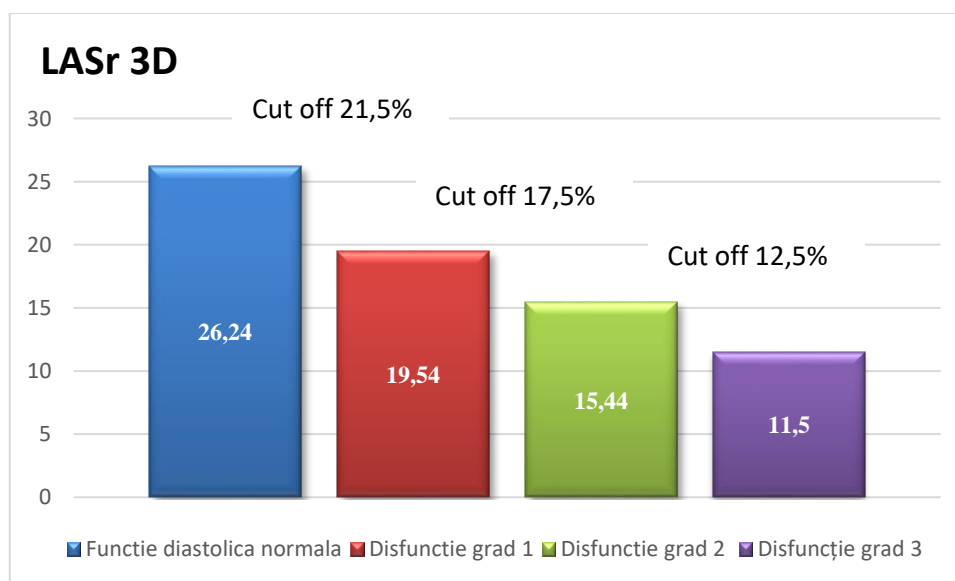


Fig 5.3. Valoarea LASr 3D în funcție de gradul de disfuncție diastolică

Regresia univariată COX a arătat că toți parametrii au un efect semnificativ asupra MACE, în timp ce analiza multivariată a identificat doar funcția de rezervor și contracție ca predictori independenți pentru evenimente adverse.

5.3.4. Discuții și concluzii

Rolul principal al AS este de a modula umplerea ventriculară, funcționând ca un rezervor pentru întoarcerea venoasă în sistola ventriculară, ca un conduct în diastola ventriculară precoce și ca pompă în diastola tardivă, completând umplerea VS [54].

În grupul de pacienți tineri cu STEMI studiat, valori mai scăzute ale strainului de rezervor, de conduct și de pompă ale AS s-au asociat cu un prognostic nefavorabil post infarct. O posibilă explicație a acestui fapt ar fi că funcția AS compensează inițial creșterea rigidității pereților VS și a presiunilor de umplere imediat post infarct și pierderea acestui mecanism compensator prin non-complianță atrială determină afectarea presiunilor de umplere ventriculară [54, 55]. Funcțiile de rezervor și de contracție ale AS s-au dovedit a fi predictorii independenți pentru MACE la pacienții tineri cu infarct, independent de FEVS și, de asemenea, după ajustarea cu parametrii predictorii cunoscuți care s-au dovedit semnificativi în analiza univariată. Dintre parametrii de strain, LASr 3D s-a dovedit a avea cea mai bună valoare prognostică. Rezultate concordante au fost obținute și de Schuster et al. Acesta a evidențiat rolul prognostic incremental al LASr măsurat prin RMN la un grup de pacienți cu SCA [56]. Într-un studiu din 2021, Nayyar et al. a obținut rezultate similare, tot într-un studiu de IRM cardiac – LASr și LASct s-au dovedit a fi predictorii pentru MACE post infarct[57].

Legat de analiza volumetrică, pacienții cu STEMI au avut valori mai mari ale LAV max și min comparativ cu lotul de control. Dintre cei cu STEMI, aceia din grupul MACE au avut valori mai mici ale FE 3D AS și valori mai mari ale LAVI max și LAV min comparativ cu cei fără MACE în primul an post infarct.

În contrast cu strainul AS, care este relativ independent de dimensiunea atriului stâng, LAVI max nu s-a dovedit a fi un predictor independent pentru MACE în analiza multivariabilă după ajustarea cu FEVS și LVGLS. O explicație ar putea fi că indicii volumetrici sunt limitați de o sensibilitate mai scăzută în fazele precoce ale bolii, comparativ cu strainul AS [58]. Strainul de rezervor reflectă complianța atrială și într-o mai mică măsură contractilitatea și relaxarea, modulate de descinderea planului bazei VS în sistolă [54].

CAP 6: STUDIUL NR. 2: NOI MARKERI INFLAMATORI POTENȚIALI PREDICTORI PENTRU MACE POST INFARCT LA PACIENȚII TINERI

6.1. Introducere

Inflamația joacă un rol important în etiologia infarctului, fiind implicată în inițierea și progresia plăcilor de aterom [59, 60]. În studiul de față am propus evaluarea rolului unui grup de 3 citokine inflamatorii (IL-1RA, IL6, rezistina) ca și markeri de prognostic pentru evenimentele adverse la pacienții tineri cu STEMI.

Obiective specifice:

- Determinarea valorilor markerilor inflamatori IL-1RA, IL-6 și rezistină;
- Analiza corelațiilor dintre statusul inflamator și parametrii biologici și ecocardiografici;
- Evaluarea rolului prognostic al citokinelor în apariția MACE la 1 an post infarct.

6.2. Pacienți și metode

În acest studiu au fost incluși 41 de pacienți tineri cu un prim STEMI.

Protocol de lucru citokine – Nivelurile de IL-1RA, IL-6 și rezistină au fost determinate din sânge venos periferic, prin metoda ELISA, folosind kiturile dedicate de la R&D Systems. Toate determinările au fost efectuate în laboratorul de biologie moleculară din cadrul Clinicii de cardiologie din Spitalul Clinic de Urgență București.

6.3. Rezultate

Pacienții cu infarct miocardic prezintă valori semnificativ mai mari ale citokinelor la internare comparativ cu lotul control de tineri sănătoși.

Lotul de studiu a fost împărțit în funcție de apariția evenimentelor adverse în primul an post infarct în 2 grupuri MACE și non-MACE. Valorile citokinelor în faza acută a STEMI diferă între cele 2 grupuri de pacienți, cei din grupul MACE având niveluri semnificativ mai mari ($88,91 \pm 74,48$ vs. $18,90 \pm 26,6$, $P = 0,023$ pentru IL-6, $1643,7 \pm 456,22$ vs $456,22 \pm 371,75$, $P = 0,05$ pentru IL-1RA și $9,9 \pm 3,7$ vs $5,7 \pm 1,9$, $P = 0,01$ pentru rezistină). La 6 luni post infarct se observă o scădere a acestora comparativ cu momentul internării. La pacienții din grupul MACE menționăm o scădere mai importantă în timp comparativ cu cei din grupul non MACE. Valorile citokinelor s-au corelat semnificativ cu parametrii ecocardiografici ce reflectă funcția ventriculului stâng (FEVS, LVGLS, indicii de lucru

mecanic și VAC), evidențiind o posibilă asociere între extensia afectării miocardice și nivelul lor plasmatic.

Citokinele și MACE

La 22% dintre participanții la acest studiu au survenit evenimente adverse în primele 12 luni post infarct, dintre care: 4,8% decese, 27% reinternări pentru SCA și 45% reinternări pentru decompensare cardiacă.

Regresia logistică univariată a demonstrat o asociere semnificativă între MACE și cele 3 citokine. Cele 3 citokine au abilități bune de predicție MACE: AUC 0,876 (95% CI), P = 0,000 pentru IL-6; AUC 0,827 (95% CI), P = 0,002 pentru IL-1RA; AUC 0,863 (95% CI), P = 0,001 pentru rezistină. Pentru fiecare variabilă am determinat valori cut off: 456,9 pg/mL (Se = 80%, Sp = 77,4%) pentru IL-1RA, 42,5 pg/ml (Se 70%, Sp 96,8%) pentru IL-6, 6,98 ng/dL (Se 80%, Sp 83,3%) pentru rezistină. Dintre cele 3 variabile, IL-6 a avut cea mai bună valoare predictivă.

Am împărțit pacienții în 4 grupuri (cu 1/2/3 citokine peste cut off sau niciuna) în funcție de numărul de citokine cu valoare peste cut off. Există o diferență semnificativă între grupul cu MACE și fără MACE în ceea ce privește numărul de citokine cu valoare peste valoarea prag (P = 0,000). În grupul cu MACE, 77,8% dintre pacienți au avut 3 citokine peste cut off, 11,1% au avut 2 și 11,1% au avut 3. În grupul fără MACE, niciunul dintre pacienți nu a avut 3 variabile peste cut off, 12,5% au avut 2, 18,8% unul, iar majoritatea de 68,8% nu a avut niciun marker peste cut off.

Analiza combinată a citokinelor cu parametrii ecocardiografici (Citokine + GWI AUC 0,948; citokine + GWE AUC 0,937; citokine + VAC AUC 0,944, Citokine + LASr3D AUC 0,920) s-a dovedit a avea rezultate mai bune pentru predicția apariției MACE post infarct decât oricare dintre markerii analizați individual.

6.4. Discuții și concluzii

Asocierea dintre nivelurile circulante ale IL-6 și extensia necrozei miocardice a fost demonstrată anterior[61]. Nivelul plasmatic IL-6 în faza acută a infarctului a fost mai mare la pacienții cu MACE. Groot et al. a demonstrat că IL-6 la 24 de ore post infarct a fost asociată cu dimensiunea infarctului, iar nivelurile mai mari au fost asociate cu FEVS mai mică [62]. În studiul de față, concentrația IL-6 > 34,8 pg/dL s-a dovedit a fi predictor independent pentru MACE post infarct.

Nivelul IL-1RA a fost mai mare la pacienții care au dezvoltat MACE în timp ($1643,703 \pm 1544$ pg/mL la cei cu MACE vs. $456,222 \pm 371,75$ pg/mL la cei fără MACE, $P = 0,05$). Și studiile anterioare demonstrează o creștere a nivelului IL-1RA în faza acută a infarctului și o asociere între IL-1RA și markerii de necroză miocardică [27, 32, 63]. IL-1RA și-a dovedit valoarea de predictor independent MACE în regresia COX, rezultate concordante cu cele obținute de Schofer în 2018, care a demonstrat că IL-1RA este un predictor independent al mortalității cardiovasculare dincolo de valorile CRP și ale troponinei T într-un grup de pacienți cu SCA și CAD cunoscute ($HR = 1,93$, 95%, $CI = 1,33-2,80$, $P < 0,001$) [64].

Nivelurile de rezistină au fost mai mari la pacienții cu MACE în primele 6 luni post infarct. Rezultate similare au fost observate de Lubos et al., care a demonstrat că rezistina ar putea avea un rol diagnostic și prognostic, luând în considerare nivelurile crescute la pacienții cu SCA [33]. Alte studii de asemenea au confirmat că nivelul rezistinei se corelează cu fibroza cardiacă și că aceasta este un predictor independent pentru remodelare adversă la pacienții cu sindrom metabolic la 12 luni post IMA [65].

Rezultatele acestui studiu susțin faptul că IL-6, IL1-RA și rezistina împreună sunt un marker prognostic mai bun pentru MACE decât oricare dintre ele separat și, de asemenea, și față de câțiva markeri uzuali. Mai mult, analiza combinată a citokinelor cu parametrii ecocardiografici duce la o predicție mai bună a riscului de evenimente adverse.

CAP 7: STUDIUL NR. 3: ROLUL MIRNA ÎN PREDICȚIA MACE LA PACIENȚII TINERI CU INFARCT MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

7.1. Introducere

În ultimii ani, microARN-urile și-au dovedit potențialul de a deveni markeri diagnostici și/sau prognostici, fiind implicați în patologia bolii cardiovasculare [66].

Scopul studiului este evaluarea rolului prognostic al miR-233-3p, miR-142-3p, miR-155-5p, miR-486-5p, miR-125a-5p și miR-146a-5p la pacienții tineri cu STEMI.

Obiective specifice:

- Evaluarea rolului miRNA ca și predictorii în apariția MACE la pacienții tineri cu STEMI;

- Corelarea miRNA cu parametrii ecocardiografici.

7.2. Pacienți și metode

– 50 de pacienți tineri cu un prim STEMI + lot control de 13 indivizi sănătoși pentru validarea rezultatelor analizei miRNA.

Ecocardiografie – Toți pacienții au beneficiat de ecografie cardiacă standard. Au fost evaluați și noii parametri ecocardiografici descriși anterior în studiul ecocardiografic.

Izolarea și cuantificarea miRNA

Determinarea miRNA s-a efectuat la Institutul de Biologie și Patologie Celulară Nicolae Simionescu – în cadrul colaborării din proiectul comun „EPITERAMI”. miRNA-urile au fost izolate folosind kitul miRNeasy Serum/Plasma kit (Qiagen, Düsseldorf, Germany), urmând instrucțiunile producătorului. Nivelurile plasmatice ale celor 6 miRNA au fost determinate folosind tehnologia TaqMan. Revers-transcrierea a fost făcută cu ajutorul sistemului PCR Veriti. Datele obținute (Cq) au fost procesate cu programul ViiA7 Software v1.2. Expresia normalizată a unui miRNA specific ($2^{-\Delta Cq}$) este exprimată relativ față de cel-miR-39 adăugat în timpul izolării.

7.3. Rezultate

Pacienții cu infarct miocardic acut au înregistrat valori semnificativ mai mari ale miRNA la internare comparativ cu grupul de control. Valorile miRNA de la T0 s-au corelat cu parametrii ecocardiografici de disfuncție de VS (FEVS, VAC, LVGLS).

7.3.1. Urmărirea pacienților

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri, în funcție de prezența sau absența evenimentelor adverse cardiovasculare pe perioada urmăririi de 12 luni. În acest timp, din grupul de 50 de pacienți, 9 dintre aceștia (18%) au avut MACE-uri: 1 deces (2%), 6 reinternări pentru insuficiență cardiacă (12%) și 2 reinternări pentru SCA (4 %).

Expresia plasmatică a miR-223-3p, miR-146a-5p și miR-142-3p a fost mai mare la pacienții din grupul MACE comparativ cu cei din grupul nonMACE. Nu au existat diferențe semnificative între valorile miR-155-5p, miR-486-5p și miR-125a-5p.

7.3.2. miRNA – predictor independent pentru MACE la un an post infarct

Cu ajutorul regresiei logistice univariabile Cox am testat valoarea predictivă a celor 6 miRNA și doar la trei dintre ele s-a evidențiat o asociere cu evenimentele cardiovasculare

adverse. Pentru toate cele 3 miRNA am obținut valori bune ale AUC: AUC 0,832, P = 0,002 pentru miR-223-3p, AUC 0,732, P = 0,031 pentru miR-142-3p și AUC 0,848, P = 0,001 pentru miR-146a-5p. Pentru fiecare variabilă am determinat câte un cut off pe baza indexului Youden. Dintre cele 3 miRNA, miR 146a-5p s-a dovedit a avea cea mai mare putere predictivă pentru MACE la pacienții tineri cu infarct.

În analiza Kaplan-Meier pacienții cu valori miRNA mai mari decât cut off-ul ales prin analiza ROC au avut probabilitate mai mare de evenimente adverse cardiovasculare la 1 an.

7.3.3. Analiza combinată a miRNA cu parametrii ecocardiografici

Fiecare dintre cele 3 miRNA-uri separat, dar și asocierea dintre ele adăgată la modelele predictive a dus la îmbunătățirea valorii acestora. Asocierea dintre miRNA cu indicii de lucru mecanic s-a dovedit a avea valoare predictivă mai bună comparativ cu asocierea dintre miRNA și FEVS sau miRNA și LVGLS. Modelul minim prognostic utilizând miRNA și parametrii ecocardiografici, cu cea mai bună performanță, care poate prezice evoluția nefavorabilă la un an la pacienții tineri cu STEMI, este alcătuit din miR-142, miR-146, GWI și GWE (AUC = 0,997).

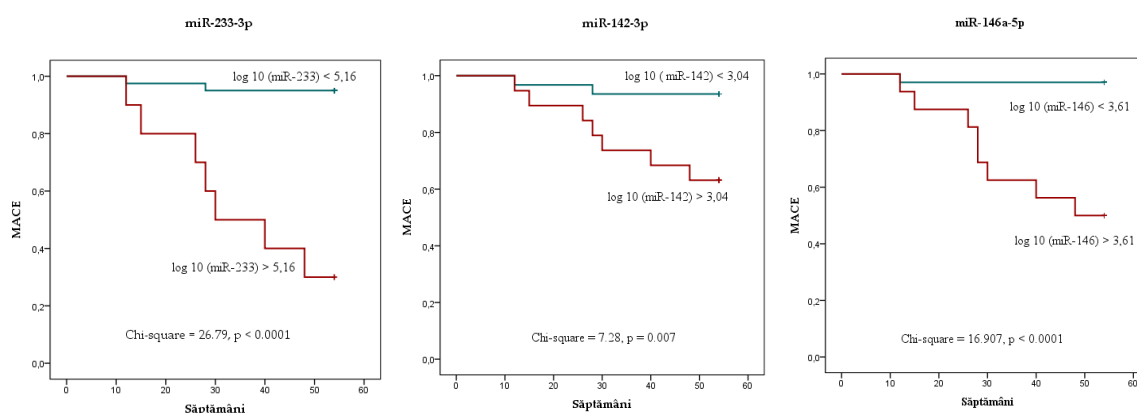


Fig 7.1. Analiza Kaplan-Meier a riscului de MACE stratificat în funcție de valorile cut off pentru miR-223 (stânga), miR-142 (mijloc), miR-146 (dreapta).

7.4. Discuții și concluzii

Studiile anterioare au demonstrat niveluri ridicate de miR-146a-5p la nivelul plăcilor de aterom [67] și la pacienții cu boală cardiacă ischemică [41, 68], confirmând asocierea sa cu procesul de ateroscleroză. Oerlemans et al. [69] a demonstrat că expresia miR-146a-5p în sindroamele coronariene acute este semnificativ mai crescută comparativ cu pacienții cu

angină instabilă. miR-146a-5p s-a dovedit și un predictor independent pentru evenimente cardiace adverse la pacienții cu BCI și SCA [70], rezultate similare cu studiul de față.

Nivelurile de miR-223-3p la internare au fost mai mari la pacienții cu infarct decât la cei din lotul de control. miR-223-3p este puternic exprimat în primele faze ale infarctului miocardic, înainte de creșterea valorilor troponinei I și a valorilor CK-MB [71], cu valori mai mari în miocardul ischemic comparativ cu cel normal. Schulte et al [72] a evidențiat faptul că expresia crescută de miR-223-3p în boala cardiacă ischemică ar putea fi folosit ca și predictor pentru riscul de mortalitate cardiovasculară într-un studiu pe 873 de pacienți.

miR-142-3p, cunoscut și el a fi implicat în ateroscleroză și BCI [40], s-a dovedit că este un predictor independent pentru MACE în grupul de studiu ($P = 0,031$). Valoarea sa prognostică a fost testată cu analiza ROC, obținând AUC 0,732 (95 % CI), $P = 0,031$ și am calculat și o valoare cut off (Se 77,8 %, Sp 68,3 %) pentru predicția MACE. În concordanță cu cele obținute, potențialul său predictiv a fost evidențiat și în studii anterioare la pacienții polivasculari cu boală arterială periferică [73].

Dintre cele 3 miRNA testate, miR-146a-5p a avut cea mai bună valoare predictivă pentru MACE. miR-223-3p, miR-142-3p și miR-146a-5p au dovedit a avea valoarea prognostică incrementală peste indicii de lucru mecanic, împreună având putere de predicție mai mare pentru evenimente adverse decât separat.

CAP 8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

8.1. Concluzii finale

8.1.1. Concluziile studiului nr 1 (studiul ecocardiografic)

1. Indicii de lucru mecanic GWI, GCW și GWE au avut valori mai scăzute în grupul MACE vs. non MACE, în timp de GWW are valori mai mari.
2. GWI, GWE, GCW și GWW prezic apariția MACE la un an post infarct în analiza de regresie COX univariată. În analiza multivariată doar GWI și GWE rămân predictorii independenți pentru apariția MACE. Acești parametri au avut valoarea prognostică incrementală peste FEVS și LVGLS pentru apariția MACE în grupul de pacienți studiat.
3. Pacienții cu GWI (< 799 mmHg%) și GWE ($< 80,5$ mmHg%) au avut risc mai mare de a dezvolta MACE la 1 an post infarct.

4. Cuplarea ventriculo-arterială stângă (VAC) măsurată noninvaziv este un predictor independent pentru evoluția nefavorabilă la 12 luni post infarct.
5. VAC peste 1,71 a demonstrat un rol prognostic semnificativ în apariția evenimentelor adverse, dovedindu-se mai eficient în predicția MACE comparativ cu FEVS și LVGLS.
6. Pacienții din grupul MACE au avut valori semnificativ mai mari ale LAVmax3D și mai scăzute ale strainului de rezervor, conduct și pompă comparativ cu cei din grupul nonMACE.
7. Parametrii de strain ai AS sunt predictori independenți pentru MACE post infarct la tineri.
8. LASr 3D s-a corelat semnificativ cu gradul disfuncției diastolice și cu presiunile de umplere, valoarea acestuia scăzând progresiv cu agravarea gradului de disfuncție diastolică.

8.1.2. Concluziile studiului nr 2 (markeri inflamatori - citokine)

9. Nivelurile crescute de IL-1RA (> 456,9 pg/ml), IL-6 (> 42,5 pg/ml) și rezistină (> 6,95 ng/dl) măsurate în primele 24-48 de ore post IMA s-au asociat cu apariția MACE la 1 an post IMA.
10. Valoarea citokinelor s-a corelat bine cu parametrii ecocardiografici ai funcției ventriculului stâng, sugerând o posibilă asociere între extensia afectării miocardice și nivelul plasmatic al celor 3 markeri.
11. Cele 3 citokine s-au dovedit a fi predictori independenți pentru MACE. Dintre ele, cea mai bună valoare predictivă a avut-o IL-6. Asocierea celor 3 are valoare predictivă mai bună pentru MACE decât fiecare separat.
12. Valoarea predictivă pentru apariția MACE post infarct a combinației dintre citokine și parametrii ecocardiografici s-a dovedit a fi superioară comparativ cu utilizarea separată a acestora.

8.1.3. Concluziile studiului nr 3 (cu miRNA)

13. Dintre cele 6 miRNA testate, doar 3 s-au dovedit a avea rol prognostic post infarct: miR-233-3p, miR-142-3p, miR-146a-5p
14. Valorile circulante ale celor 3 miRNA măsurate la maxim 48 de ore de la debutul IMA la tineri sunt predictori independenți pentru MACE la un an după evenimentul coronarian acut.
15. Valoarea predictivă pentru apariția MACE a combinației dintre miRNA și parametrii ecocardiografici s-a dovedit a fi superioară comparativ cu utilizarea separată a acestora.
16. Modelul minim prognostic cu cea mai bună performanță, care poate prezice evoluția nefavorabilă la un an post infarct la pacienții tineri, este alcătuit din miR-142-3p, miR-146-3p, GWI și GWE – Chi square model 40,04, AUC = 0,997, P < 0,0001.

8.2. Limitele studiului

Studiul actual a inclus un număr relativ redus de pacienți datorită selecției pacienților tineri, a celor cu fereastră ecocardiografică optimă și din cauza restricțiilor legate de pandemie. Prin urmare sunt necesare studii pe scară mai largă pentru validarea rezultatelor obținute. Altă limită a studiului ar fi durata relativ scurtă de urmărire a pacienților (un an). Evaluarea la un an s-a efectuat doar telefonic, limitare datorată pandemiei COVID 19. Determinarea miRNA și citokine nu a fost posibilă la toți pacienții incluși în studiu din motive tehnice și financiare.

Cu toate aceste limitări, studiul de față aduce informații noi, de interes în practica clinică, cu potențială utilitate în stratificarea riscului post infarct la tineri.

8.3. Contribuții personale și direcții viitoare

Ca prim element de originalitate ce merită menționat ar fi faptul că studiul se focalizează pe o populație țintă – tineri cu STEMI. Este primul studiu care propune o asociere a unor parametri ecocardiografici noi cu parametri moleculari – miRNA/citokine – pentru predicția MACE post infarct.

Atât noii parametri ecocardiografici cât și markerii moleculari aleși determinați la 24-48 de ore de la debutul infarctului s-au dovedit a fi buni predictorii în apariția MACE la un an post IMA. Combinarea noilor markeri ecocardiografici cu markerii moleculari (citokine sau miRNA) permite o predicție mai bună a evoluției post IMA.

Pornind de la cercetarea de față, mi-am propus continuarea demersului de identificare a markerilor prognostici la pacienții tineri cu IMA. Consider că ar fi utilă determinarea acestor parametri și la un grup de pacienți vârstnici, pentru a compara rezultatele cu cohorta de tineri analizată. Aș extinde evaluarea parametrilor pe o cohortă mai mare de pacienți și, de asemenea, îmi propun realizarea unui scor de risc care să permită stratificarea optimă a pacienților de la momentul internării. De asemenea, am în vedere urmărirea pe termen și mai lung a pacienților tineri din studiu.

În concluzie, o abordare multiparametrică (utilizarea markerilor ecocardiografici împreună cu markerii moleculari – miRNA sau citokine) ar duce la o predicție mai bună a apariției evenimentelor cardiovasculare adverse la un an după infarct la pacienții tineri, putând facilita o stratificare mai bună a riscului și o

îmbunătățire a strategiilor de prevenție secundară, determinând astfel scăderea morbidității și mortalității la această categorie de pacienți.

Bibliografie

1. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am.* 2007;91(4):553-72; ix.
2. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A, et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(8):1047-56.
3. Divakaran S, Singh A, Biery D, Yang J, DeFilippis EM, Collins BL, et al. Diabetes Is Associated With Worse Long-term Outcomes in Young Adults After Myocardial Infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. *Diabetes Care.* 2020;43(8):1843-50.
4. Liu Lei ZB. Risk Factor Differences in Acute Myocardial Infarction between Young and Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2019;32:163-76.
5. Yandrapalli S, Nabors C, Goyal A, Aronow WS, Frishman WH. Modifiable Risk Factors in Young Adults With First Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):573-84.
6. Chaudhary P, Agarwal N, Kulshrestha M, Kumar A, Chaudhary S, Gupta S. Assesment of Myocardial Infarction in Young Patients. *Interational Journal of Contemporary Medical Research.* 2016;3(12):77-83.
7. Gulati R, Behfar A, Narula J, Kanwar A, Lerman A, Cooper L, et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(1):136-56.
8. Tini G, Proietti G, Casenghi M, Colopi M, Bontempi K, Autore C, et al. Long-Term Outcome of Acute Coronary Syndromes in Young Patients. High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension. 2017;24(1):77-84.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64.
10. Anghel L, Prisacariu C, Sascău R, Macovei L, Cristea E-C, Prisacariu G, et al. Particularities of Acute Myocardial Infarction in Young Adults. *Journal Of Cardiovascular Emergencies.* 2019;5(1):25-31.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
12. Jing M, Gao F, Chen Q, de Carvalho LP, Sim LL, Koh TH, et al. Comparison of Long-Term Mortality of Patients Aged ≤ 40 Versus >40 Years With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2016;118(3):319-25.
13. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi BS, Leonte A, Benchea LC, Sascău RA. From Classic to Modern Prognostic Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16).
14. Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart.* 2009;95(21):1732-45.
15. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185-91.
16. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J.* 2012;33(6):724-33.
17. Azevedo PS, Minicucci MF, Santos PP, Paiva SA, Zornoff LA. Energy metabolism in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiol Rev.* 2013;21(3):135-40.
18. Frenneaux M, Williams L. Ventricular-arterial and ventricular-ventricular interactions and their relevance to diastolic filling. *Progress in cardiovascular diseases.* 2007;49(4):252-62.

19. Antonini-Canterin F, Enache R, Popescu BA, Popescu AC, Gingham C, Leiballi E, et al. Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(11):1239-45.
20. Prabhu SD. Altered left ventricular-arterial coupling precedes pump dysfunction in early heart failure. *Heart and vessels.* 2007;22(3):170-7.
21. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *European journal of heart failure.* 2019;21(4):402-24.
22. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505.
23. Beltrami M, Dei LL, Milli M. The Role of the Left Atrium: From Multimodality Imaging to Clinical Practice: A Review. *Life (Basel, Switzerland).* 2022;12(8).
24. Frangogiannis NG. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(3):240-5.
25. Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, Dhalla NS. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail Rev.* 2018;23(5):733-58.
26. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine & growth factor reviews.* 2006;17(4):225-33.
27. Patti G, D'Ambrosio A, Mega S, Giorgi G, Zardi EM, Zardi DM, et al. Early interleukin-1 receptor antagonist elevation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):35-8.
28. Vecile E, Dobrina A, Salloum FN, Van Tassell BW, Falcione A, Gustini E, et al. Intracellular function of interleukin-1 receptor antagonist in ischemic cardiomyocytes. *PLoS One.* 2013;8(1):e53265.
29. Patti G, Mega S, Pasceri V, Nusca A, Giorgi G, Zardi EM, et al. Interleukin-1 receptor antagonist levels correlate with extent of myocardial loss in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2005;28(4):193-6.
30. Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, Mukhametshina RT, Kwek XY, Cabrera-Fuentes HA, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther.* 2018;186:73-87.
31. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000;148(2):209-14.
32. Debrunner M, Schuiki E, Minder E, Straumann E, Naegeli B, Mury R, et al. Proinflammatory cytokines in acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(5):298-305.
33. Lubos E, Messow CM, Schnabel R, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, et al. Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis.* 2007;193(1):121-8.
34. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol.* 2005;174(9):5789-95.
35. Zhou L, Li JY, He PP, Yu XH, Tang CK. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2021;512:84-91.
36. Kristono GA, Holley AS, Lakshman P, Brunton-O'Sullivan MM, Harding SA, Larsen PD. Association between inflammatory cytokines and long-term adverse outcomes in acute coronary syndromes: A systematic review. *Heliyon.* 2020;6(4):e03704.
37. Schulte C, Zeller T. microRNA-based diagnostics and therapy in cardiovascular disease-Summing up the facts. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(1):17-36.
38. Lima J, Jr., Batty JA, Sinclair H, Kunadian V. MicroRNAs in Ischemic Heart Disease: From Pathophysiology to Potential Clinical Applications. *Cardiol Rev.* 2017;25(3):117-25.
39. Landry P, Plante I, Ouellet DL, Perron MP, Rousseau G, Provost P. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets. *Nat Struct Mol Biol.* 2009;16(9):961-6.

40. Qin B, Shu Y, Long L, Li H, Men X, Feng L, et al. MicroRNA-142-3p Induces Atherosclerosis-Associated Endothelial Cell Apoptosis by Directly Targeting Rictor. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(4):1589-603.
41. Bao MH, Xiao Y, Zhang QS, Luo HQ, Luo J, Zhao J, et al. Meta-Analysis of miR-146a Polymorphisms Association with Coronary Artery Diseases and Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):14305-17.
42. Wang J, Wu Q, Yu J, Cao X, Xu Z. miR-125a-5p inhibits the expression of NLRP3 by targeting CCL4 in human vascular smooth muscle cells treated with ox-LDL. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1645-52.
43. Zhang R, Lan C, Pei H, Duan G, Huang L, Li L. Expression of circulating miR-486 and miR-150 in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:51.
44. Du F, Yu F, Wang Y, Hui Y, Carnevale K, Fu M, et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):759-67.
45. Zhang L, Zhang Y, Xue S, Ding H, Wang Y, Qi H, et al. Clinical significance of circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for coronary artery disease. *J Cell Mol Med*. 2020;24(1):1146-50.
46. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64.
47. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.
48. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
49. Poudel I, Tejpal C, Rashid H, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. *Cureus*. 2019;11(7):e5280.
50. Lustosa RP, Butcher SC, van der Bijl P, El Mahdiui M, Montero-Cabezas JM, Kostyukevich MV, et al. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency and Long-Term Prognosis in Patients After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(3):e012072.
51. Butcher SC, Lustosa RP, Abou R, Marsan NA, Bax JJ, Delgado V. Prognostic implications of left ventricular myocardial work index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and reduced left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(5):699-707.
52. Chen CH, Fetcs B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2028-34.
53. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
54. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999;100(4):427-36.
55. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(7):847-51.
56. Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T, Navarra JL, Uhlig J, Rommel KP, et al. Left Atrial Function with MRI Enables Prediction of Cardiovascular Events after Myocardial Infarction: Insights from the AIDA STEMI and TATORT NSTEMI Trials. *Radiology*. 2019;293(2):292-302.
57. Nayyar D, Nguyen T, Pathan F, Vo G, Richards D, Thomas L, et al. Cardiac magnetic resonance derived left atrial strain after ST-elevation myocardial infarction: an independent prognostic indicator. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(2):383-93.

58. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):364-72.
59. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches. *Medicina clinica*. 2020;155(6):256-62.
60. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Res*. 2021;117(13):2525-36.
61. Ritschel VN, Seljeflot I, Arnesen H, Halvorsen S, Weiss T, Eritsland J, et al. IL-6 signalling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Results Immunol*. 2014;4:8-13.
62. Groot HE, Al Ali L, van der Horst ICC, Schurer RAJ, van der Werf HW, Lipsic E, et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(6):612-21.
63. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, Biasucci LM, Abbate A. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(4):382-95.
64. Schofer N, Ludwig S, Rubsamen N, Schnabel R, Lackner KJ, Ruprecht HJ, et al. Prognostic impact of Interleukin-1 receptor antagonist in patients with documented coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2018;257:24-9.
65. Michalski B, Szymczyk E, Peczek L, Nawrot B, Kupczynska K, Krzeminska-Pakula M, et al. The role of selected adipokines and ghrelin in the prognosis after myocardial infarction in a 12-month follow-up in the presence of metabolic syndrome. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):785-94.
66. Scărlătescu AI, Micheu MM, Popa-Fotea N-M, Dorobanțu M. MicroRNAs in Acute ST Elevation Myocardial Infarction—A New Tool for Diagnosis and Prognosis: Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4799.
67. Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, Oksala N, Mennander A, Tarkka M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):211-7.
68. Roldan V, Arroyo AB, Salloum-Asfar S, Manzano-Fernandez S, Garcia-Barbera N, Marin F, et al. Prognostic role of MIR146A polymorphisms for cardiovascular events in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):781-8.
69. Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS, de Vrey EA, van Mil A, Pasterkamp G, et al. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs. *EMBO Mol Med*. 2012;4(11):1176-85.
70. Xiao S, Xue T, Pan Q, Hu Y, Wu Q, Liu Q, et al. MicroRNA-146a Serves as a Biomarker for Adverse Prognosis of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovasc Ther*. 2021;2021:2923441.
71. Rodriguez AE, Hernandez JA, Benito R, Gutierrez NC, Garcia JL, Hernandez-Sanchez M, et al. Molecular characterization of chronic lymphocytic leukemia patients with a high number of losses in 13q14. *PLoS One*. 2012;7(11):e48485.
72. Schulte C, Molz S, Appelbaum S, Karakas M, Ojeda F, Lau DM, et al. miRNA-197 and miRNA-223 Predict Cardiovascular Death in a Cohort of Patients with Symptomatic Coronary Artery Disease. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145930.
73. Barbalata T, Moraru OE, Stancu CS, Devaux Y, Simionescu M, Sima AV, et al. Increased miR-142 Levels in Plasma and Atherosclerotic Plaques from Peripheral Artery Disease Patients with Post-Surgery Cardiovascular Events. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24).

Lucrări științifice publicate din tema tezei – ca prim autor

1. MicroRNAs in Acute ST Elevation Myocardial Infarction – A New Tool for Diagnosis and Prognosis: Therapeutic Implications – **Alina Ioana Scărlătescu**, Miruna Mihaela Micheu, Nicoleta-Monica Popa-Fotea, Maria Dorobanțu

International Journal of Molecular Sciences, 30 aprilie 2021, Vol 22, Issue 9, revistă indexată ISI, *factor de impact 4,556* la momentul publicării, actual 6,208; <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4799> (capitolul 2 al tezei)

2. IL-6, IL-1RA and Resistin as Predictors of Left Ventricular Remodelling and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction – **Alina Ioana Scărlătescu**, Miruna Mihaela Micheu, Nicoleta Popa-Fotea, Ana Maria Pascal, Ana Maria Mihail, Ioana Petre, Silvia Deaconu, Aura Vîjîiac, Maria Dorobanțu
Diagnostics, 21 ianuarie 2022, vol 12, issue 2, revistă indexată ISI, *factor de impact 3,706* la momentul publicării, actual 3,992; <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/2/266> (capitolul 6 al tezei)
3. miR-146a-5p, miR-223-3p and miR-142-3p as Potential Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Young Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction – Added Value over Left Ventricular Myocardial Work Indices – **Alina Ioana Scărlătescu**, Teodora Barbălată, Anca Volumnia Sima, Camelia Stancu, Loredan Ștefan Niculescu, Miruna Mihaela Micheu
Diagnostics, 12 august 2022, vol 12, nr 8, revistă indexată ISI, *factor de impact 3,992*; <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/8/1946> (capitolul 7 al tezei)

Prezentări/postere congrese legate de tema tezei – ca prim autor

1. Corelații între strainul de AS și funcția sistolică și diastolică a VS la pacienții tineri cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST – **Alina Ioana Scărlătescu**, Miruna Mihaela Micheu, Monica Stoian, Maria Dorobanțu – Al 13-lea congres al Asociației Medicale Române – Academia Română 18-20 aprilie 2019
2. Early measurement of left ventricular global longitudinal strain and mechanical dispersion predict left ventricular remodeling at 5 year follow up after STEMI: pilot study – **A.I. Scărlătescu**, S. Onciul, D. Zamfir, A. Pascal, M. Dorobanțu – Congres EuroEcho 4-7 decembrie 2019 Viena
3. Peak left atrial systolic strain as a marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with ischemic heart failure with depressed ejection fraction after STEMI: pilot study – **A.I. Scărlătescu**, M. Stoian, N.M. Popa-Fotea, G. Nicula, N. Oprescu, C.A. Mihai, V. Bătăilă, L. Călmăc, D. Zamfir, V. Ploscaru, A. Scafa-Udriște, M.M. Micheu, M. Dorobanțu – Congres EuroEcho 4-7 decembrie 2019 Viena
4. Correlations between left atrial strain parameters and left ventricular function in young patients presenting with acute ST elevation myocardial infarction – **A.I. Scărlătescu**, M.M. Micheu, M. Stoian, D. Zamfir, I. Petre, M. Dorobanțu – Congres EuroEcho 4-7 decembrie 2019 Viena
5. Correlations between 3D mitral valve parameters and left ventricular remodeling at 6 months after ST elevation myocardial infarction: pilot study – **A.I. Scărlătescu**, S. Onciul, A. Pascal, D. Zamfir, I. Petre, R. Onuț, S. Iancovici, M. Stoian, C. Guzu, A. Vîjîiac, M. Dorobanțu, Poster la ESC congress 2020 – The Digital Experience
6. Prediction of left ventricular remodeling following ST elevation myocardial infarction: role of myocardial deformation parameters – **Scărlătescu A.I.**; Onciul S.; Pascal A.; Petre I.;

Zamfir D.; Guzu C.; Iancovici S.; Stoian M.; Vîjîiac A.; Onuț R.; Dorobanțu M. - Poster
EACVI Congress – Best of Imaging 2020.