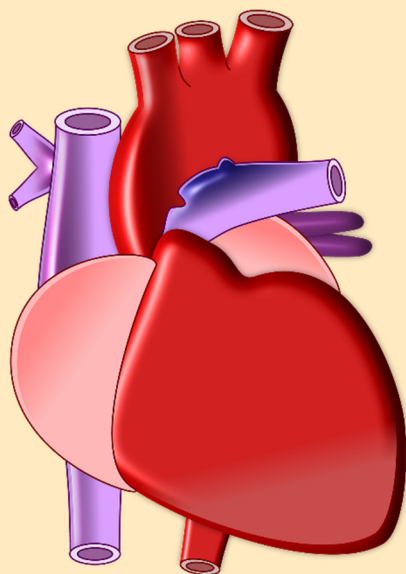




UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA

Sub redacția
Conf. Univ. Dr. Viviana Ivan

INTERDISCIPLINARITATE ÎN PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ



Marina Anton
Adrian Apostol
Andra-Rodica Bălănescu
Adina Braha
Laura Gaiță
Liana-Ioana Grigorescu
Adriana Gurghean
Denise-Ani Mardale
Minerva Muraru
Ionela Murărețu
Dana Stoian
Bogdan Timar



Editura "Victor Babeș"
Timișoara
2022

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Colecția: HIPPOCRATE

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Referenți științifici: Prof. univ. dr. Adalbert Schiller

Prof. univ. dr. Ion Bruckner

Prof. univ. dr. Bogdan Timar

ISBN 978-606-786-260-7

© 2022 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

Lista autorilor

Marina Anton – medic primar medicină internă și gastroenterologie, doctor în medicină, asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davilla” București

Adrian Apostol – medic primar cardiolog, doctor în științe medicale, Universitatea de Medicină „Victor Babeș” Timișoara

Andra-Rodica Bălănescu - medic primar boli interne și reumatologie, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davilla” București

Adina Braha – medic specialist diabet și boli metabolice, doctor în științe medicale, asistent universitar, Universitatea de Medicină „Victor Babeș” Timișoara

Laura Gaiță - medic specialist diabet și boli metabolice, doctor în științe medicale, Universitatea de Medicină „Victor Babeș” Timișoara

Liana-Ioana Grigorescu – medic specialist psihiatrie, doctor în științe medicale,

Adriana Gurghean - medic primar interne și cardiologie, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davilla” București

Viviana Ivan – medic primar interne și cardiologie, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Universitatea de Medicină „Victor Babeș” Timișoara

Denise-Ani Mardale - medic specialist reumatolog, doctorand, asistent universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davilla” București

Minerva Muraru – medic primar interne și cardiologie, doctor în medicină, profesor universitar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davilla” București

Ionela Murărețu – medic rezident cardiolog, Spitalul Colțea București

Dana Stoian - medic primar endocrinolog, doctor în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Medicină „Victor Babeș” Timișoara

Bogdan Timar – medic primar diabet și boli metabolice, doctor în științe medicale, profesor universitar, Universitatea de Medicină „Victor Babeș” Timișoara

CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE	9
PREFAȚĂ	11
CAPITOLUL 1	13
GENETICA ÎN PATOLOGIA CARDIO-VASCULARĂ	13
<i>Marina Anton</i>	
GENETICA ÎN BOALA CORONARIANĂ.	13
GENETICA ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ	15
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ	18
CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ OBSTRUCTIVĂ	18
GENETICA ÎN ARITMIILE MALIGNE	20
SINDROMUL QT LUNG (LQTS)	21
SINDROMUL BRUGADA	21
FIBRILAȚIA ATRIALĂ (FA)	22
DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT GENETIC BAZAT PE ARN	22
STRATEGII TERAPEUTICE BAZATE PE ARN - VECTORI VIRALI ÎN	
TERAPIA GENICĂ	24
BIBLIOGRAFIE	25
CAPITOLUL 2	30
CARDIOMIOPATIA METABOLICĂ ȘI IMPACTUL MEDICAȚIEI	
ANTIDIABETICE ASUPRA RISCULUI CARDIOVASCULAR	30
<i>Bogdan Timar, Adina Braha, Laura Gaiță</i>	
DIABETUL ZAHARAT ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR –	
GENERALITĂȚI	30
CARDIOMIOPATIA METABOLICĂ	35
PATOGENEZA CARDIOMIOPATIEI DIABETICE	36
Principalele anomalii metabolice implicate	36
Modificări structurale și funcționale	37
Mecanisme moleculare	38
Stresul oxidativ	38
Inflamația în cardiomiopatia diabetică	40
Apoptoza cardiomiocitelor	40
Contribuția ischemiei microvasculare în patogeneza cardiomiopatiei	
diabetice	40
Rolul sistemului renină-angiotensină	41
Evaluarea remodelării cardiace în cardiomiopatia diabetică	41
STRATEGII TERAPEUTICE PENTRU MANAGEMENTUL DIABETULUI	
ZAHARAT	43
Tratamentul farmacologic al diabetului zaharat și impactul acestuia	
asupra bolilor cardiovasculare	48
Medicația pe linie incretinică	52

Agoniștii receptorilor GLP-1	52
Inhibitorii DPP-4	54
Inhibitorii de SGLT-2	55
BIBLIOGRAFIE	57
CAPITOLUL 3	66
AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN BOLILE ENDOCRINOLOGICE	66
<i>Dana Stoian</i>	
INTRODUCERE	66
PATOLOGIA HIPOFIZARĂ	66
Particularități cardiovasculare în prolactinoame	67
Particularități cardiovasculare în acromegalie	68
Particularități cardiovasculare în hipopituitarism	71
Deficitul estroprogestativ la femei	71
PATOLOGIA TIROIDIANĂ	72
PATOLOGIA PARATIROIDIANĂ	78
Vitamina D	81
PATOLOGIA ADRENALĂ	85
Excesul de catecolamine	89
STEROIZII SEXUALI	91
Efectul protrombotic	92
BIBLIOGRAFIE	93
CAPITOLUL 4	105
AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ LA PACIENTUL CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI ÎN STADIUL FINAL	105
<i>Adrian Apostol, Viviana Ivan</i>	
EPIDEMIOLOGIE	106
BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI CARDIOMIOPATIA UREMICĂ	108
Factorii legați de cardiomiopatie uremică:	109
BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ	112
BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI BOALA CORONARIANĂ	116
BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI PATOLOGIA VALVULARĂ	119
ARITMIILE ȘI BOALA CRONICĂ DE RINICHI	121
BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ	125
PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI STADIU FINAL	127
BIBLIOGRAFIE	131
CAPITOLUL 5	135
AMILOIDOZA CARDIACĂ	135
<i>Adrian Apostol</i>	
DIAGNOSTICUL AMILOIDOZEI CARDIACE	138
Criterii ecocardiografice:	138
BIBLIOGRAFIE	143

CAPITOLUL 6	145
MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE ÎN BOLILE REUMATICE MEDIATE IMUN	145
<i>Denise-Ani Mardale, Andra-Rodica Bălănescu</i>	
ATEROSCLEROZA, INFLAMAȚIA, AUTOIMUNITATEA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR ÎN BOLILE REUMATICE MEDIATE IMUN	146
APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ	148
APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC	149
APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC	150
APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN SCLEROZA SISTEMICĂ	152
APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN SPONDILARTRITE	153
APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ	154
APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN SINDROMUL SJÖGREN PRIMAR	155
APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN VASCULITE	156
Arterita Takayasu (Boala fără puls)	156
Arterita giganto-celulară (boala Horton, arterita temporală)	156
Poliarterita nodoasă	157
Boala Kawasaki	157
Poliangiita microscopică	157
Granulomatoza cu poliangiită	158
Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită	158
MANIFESTĂRILE MUSCULOSCHELETALE ALE HIPERLIPIDEMIEI	158
EPECTELE CARDIOVASCULARE ALE MEDICAMENTELOR ANTIREUMATICE	159
BIBLIOGRAFIE:	165
CAPITOLUL 7	175
BOALA CARDIOVASCULARĂ ȘI BOALA NEOPLAZICĂ	175
<i>Adriana Gurghean, Ionela Murărețu</i>	
INTRODUCERE	175
RELAȚIA BOALA CARDIOVASCULARĂ – BOALA NEOPLAZICĂ	175
Factorii de risc pentru afectarea cardiovasculară indusă de terapia oncologică	176
CLASIFICAREA AGENȚILOR CHIMIOTERAPEUTICI	177
Chimioterapia clasică:	178
Imunoterapia și terapia moleculară țintită	180
METODE DE DIAGNOSTIC ȘI MONITORIZARE A DISFUNȚIEI CARDIACE INDUSĂ DE CHIMIOTERAPIE	183
Tabloul clinic	184
Biomarkeri cardiaci	184
Imagistica cordului	186

BOALA CARDIACĂ INDUSĂ DE RADIOTERAPIE	189
Mecanismele de acțiune ale radioterapiei	191
Factori de risc pentru boala cardiacă indusă de radioterapie	191
PRINCIPALELE TIPURI DE AFECTARE CARDIOVASCULARĂ POSTRADIOTERAPIE	191
Diagnosticul leziunilor cardiace induse de radioterapie	195
PREVENȚIA ȘI TRATAMENTUL CARDIOTOXICITĂȚII	196
Prevenția și tratamentul cardiotoxicității antraciclin-induse	196
Prevenția și tratamentul cardiotoxicității induse de alți agenți chimioterapeutici	200
STRATEGII PENTRU A DIMINUA DOZA DE RADIAȚII ASUPRA CORDULUI	202
URMĂRIREA DUPĂ FINALIZAREA TRATAMENTULUI ANTINEOPLAZIC	203
Urmărirea pacienților postchimioterapie	203
Urmărirea pacienților postradioterapie	203
BIBLIOGRAFIE	204
CAPITOLUL 8	210
DEPRESIA ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE	210
<i>Liana Ioana Grigorescu</i>	
DEPRESIA ȘI BOLILE CARDIOVASCULARE - IMPACT PSIHOLOGIC.	217
BIBLIOGRAFIE	219
CAPITOLUL 9	222
INTERRELAȚIA ANEMII- INIMĂ	222
<i>Minerva Muraru, Viviana Ivan</i>	
ANEMIA PRIN DEFICIT DE FIER	225
ANEMIA DIN BOLILE CRONICE	229
ANEMIILE MACROMEALOBLASTICE	229
ANEMIILE HEMOLITICE	231
BIBLIOGRAFIE	235
CAPITOLUL 10	238
TROMBOFILIIILE ȘI SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC	238
<i>Minerva Muraru, Apostol Adrian</i>	
PRINCIPALELE TROMBOFILII ÎNTÂLNITE ÎN PRACTICA MEDICALĂ:	238
SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC	241
BIBLIOGRAFIE	245

Profesorilor noștri

CUVÂNT ÎNAINTE

“Explozia” noutăților tehnologice atât pe planul dispozitivelor cât și pe acela al cunoștințelor teoretice, caracteristică debutului secolului XXI, nu a ocolit, previzibil de altfel, domeniul medicinei.

Progresele biofizicii, biochimiei, geneticii, biologiei celulare și microbiologiei, pe fundalul dezvoltării accelerate a tehnicii de comunicații și puterii de calcul au avut rolul de a cataliza avansul rapid la nivelul disciplinelor medicale clinice conducând la o amplificare explozivă atât a volumului de date științifice cât și a profunzimii și complexității acestor date. Au apărut direcții și domenii noi de cercetare, nivelul tehnologic al aparaturii de cercetare și diagnostic a crescut logaritmice, informatizarea și robotizarea s-au extins intrând în rutina de zi cu zi a profesiei, la un nivel de neconceput cu numai două decenii în urmă. Farmacologia și ingineria genetică s-au dezvoltat la rândul lor făcând posibilă apariția rapidă și în cascada a noi clase și protocoale terapeutice, de natură să schimbe radical abordarea și prognosticul unor întregi capitole de patologie.

Pe planul abordării metodologice, medicina bazată pe dovezi și-a impus din ce în ce mai mult rigorile, algoritmizarea demersului diagnostic și terapeutic (abordarea acestuia pe baza unor ghiduri cu acceptare internațională) devenind practic standardul unanim acceptat.

Această nouă realitate medicală, a condus, în mod ineluctabil pe de o parte la o creștere a profunzimii domeniului tuturor specialităților, iar pe de alta la o îngustare simultană a orizontului acestora, care să facă posibilă stăpânirea în condiții bune a bagajului de abilități teoretice și practice necesare pentru a performa.

Astfel s-au dezvoltat din ce în ce mai multe subspecialități și, din ce în ce mai mulți medici au ajuns să evolueze pe parcursul întregii lor cariere medicale, în mod cel mai adesea asumat, în perimetrul unei singure patologii, sau chiar al unei metode de investigație sau tratament.

Pacienții noștri însă continuă să reprezinte, fiecare în parte în mod adesea unic, o “construcție” complexă al cărei nivel de specificitate necesită, pentru a putea permite alegerea soluției optime de abordare a demersului diagnostic și terapeutic, o abordare care nu numai că transcende limitele tradiționale ale subspecialității și specialității, dar necesită de multe ori o abordare multidisciplinară.

Autorii nu au, desigur, pretenția orgolioasă unei reînvieri (imposibile, de altfel) a demersului “renascentist” al personalității medicale unice miraculos - integratoare a unui mozaic de cunoștințe din domenii variate.

Mai degrabă ne-am dori, mai realist, o abordare păstrând o perspectivă mai largă, a unor capitole de cardiologie unde patologia cardiacă propriu-zisă se împletește cu alte patologii și se intercondiționează din punctul de vedere al unor specialiști care, de-a lungul carierei, și-au format o expertiză în domeniile respective.

În ce măsură acest demers, destinat să sprijine în diverse etape ale traiectoriei lor profesionale medicii cardiologii care se confruntă cu aspecte de patologie interdisciplinară, va fi unul folositor, rămâne o problemă deschisă.

Colegii noștri care ne vor onora consultând (atunci când vor considera util) materialul cuprins în volum sunt cei mai în măsură să decidă și de aceea, am fi onorați dacă ne-ar transmite părerile și impresiile lor.

Dr. Marius Țurcan

PREFAȚĂ

Dezvoltarea exponențială a științei medicinei a dus la apariția și progresul specialităților. O singură persoană poate cu greu, mai degrabă nu poate, acoperi vasta abundență de informații, de cunoaștere, în cele mai variate domenii.

Pentru specialitățile tehnice din medicină, cele chirurgicale și intervenționale, specializarea și supraspecializarea reprezintă un progres incontestabil prin practică și, astfel, atingerea unei performanțe foarte înalte.

Pentru specialitățile netehnice specializarea permite fără îndoială o cunoaștere aprofundată a unui domeniu (mergând de la a ști puțin despre tot până la a ști foarte mult despre foarte puțin sau chiar totul despre nimic). Desigur acest fapt face cunoașterea posibilă, crește performanța într-un domeniu, dar în același timp creează zone de margine, de graniță în care cunoașterea este precară și prin consecință performanța mai puțin bună și în același timp face să se piardă viziunea unității. Aceste domenii de graniță pot să evolueze către supraspecialități mai mult sau mai puțin independente.

În medicină această evoluție este evidentă, dar pierderea noțiunii de unitate este contraproductivă deoarece organismul este o unitate, organele funcționează împreună și interdependent, psihicul este o parte a vieții organismului. Dezvoltarea specialităților medicale a dus la apariția a multe domenii de graniță care aparțin mai multor specialități, dar uneori niciunei specialități. În aceste condiții soluția este colaborarea, munca în echipă și nu izolarea specialităților. De aceea favorizarea spitalelor de unică specialitate este un nonsens logic. Desigur orice echipă trebuie să aibă un coordonator. Acesta este specialistul în specialitatea de bază, în general internistul sau specialistul de baza atunci când s-au dezvoltat subspecialități independente (de exemplu cardiologul clinic pentru echipa cuprinzând cardiologul intervenționist, chirurgul cardiac și aritmologul).

În această situație o lucrare precum cea coordonată de doamna conferențiar Viviana Ivan, lucrare care pe de-o parte abordează domeniile interdisciplinare în practica cardiologică și pe de alta grupează o serie de specialiști cunoscători și practicanți în aceste domenii, reprezintă o contribuție foarte binevenită, o lucrare reper în domeniu.

Lucrarea trebuie recomandată tuturor specialiștilor cardiologi și interniştilor pentru calitatea și actualitatea informației.

Tendința actuală de standardizare a abordării medicale prin ghiduri, protocoale și algoritmi este fără îndoială justificată de dorința de a ușura activitatea diagnostică și, mai ales, terapeutică, dar poate să ducă la ignorarea

unui important adevăr al practicii medicale moderne – îmbătrânirea populației în general și, mai ales, a populației bolnave. Vârsta duce la coexistența la aceeași persoană a mai multor boli și la o restrângere sincronă cu vârsta a posibilităților și limitelor adaptării, la apariția bătrânilor fragili atât fizic cât și psihic. În aceste condiții a cuprinde în formele menționate de standardizare toate posibilitățile și combinațiile este practic imposibil, iar răspunderea pentru actul medical nu revine ghidului, protocolului sau algoritmului. Răspunderea este exclusiv a practicianului, a unui practician și nu a unei echipe. Răspunderea nu se poate diviza sau transmite.

În aceste condiții o asemenea lucrare ca “Interdisciplinaritatea în patologia cardiovasculară” este deosebit de utilă oricărui profesionist în domeniu și trebuie călduros recomandat.

Prof. dr. Ion Bruckner

CAPITOLUL 1

GENETICA ÎN PATOLOGIA CARDIO-VASCULARĂ

Marina Anton

Esențială prin tehnici noi și inovative, prin implicarea în diagnostic și tratament, genetica medicală are un rol esențial în bolile cardiovasculare. Conceptul de susceptibilitate genetică sau profil de risc este bazat pe testele genetice care pot defini riscul genetic individual sau familial. Uneori, prezența unei singure mutații genice a condus la diagnosticul de risc ceea ce a obligat la prevenție primară de urgență cum este în cazul afecțiunilor cardiovasculare cu risc de moarte subită prin aritmii maligne. Medicina personalizată permite calcularea scorului de risc genetic doar pentru afecțiuni comune precum diabetul zaharat și ateroscleroza, neavând valoare predictivă în boala coronariană privind riscul complicațiilor majore datorate influenței marcate a factorilor de mediu.

GENETICA ÎN BOALA CORONARIANĂ

Boala coronariană (BC) reprezintă, prin frecvența și manifestările ei, o provocare pentru geneticieni. Conceptul de prevenție, de stabilire a scorului de risc genetic, este foarte complex deoarece în apariția bolii sunt incriminați mulți factori, fiecare cu elementele lui de risc (1,2). De aceea susceptibilitatea genetică este termenul definitoriu și, în aprecierea acesteia există o serie de markeri (3). Deși unii markeri genetici individuali sunt asociați cu BC nu există dovezi suficiente de evaluare comparativă cu factorii de risc tradiționali.

Genetica bolii coronariene este studiată cel mai frecvent prin investigarea SNP (*single nucleotid polymorphism*). S-au raportat peste 50 de SNP cu asociere clinică semnificativă; dintre acestea, cele de pe cromozomul 9p21 s-au dovedit a avea o corelație importantă statistic cu primul eveniment cardiovascular (1,4,5). Inițial s-a crezut că asocierea este mai evidentă la pacienții peste 70 de ani, fără afectare cardiacă prealabilă și fără asociere cu evenimente cardiovasculare subsecvente, în timp ce la persoanele cunoscute deja cu BC se corelează cu evoluția bolii la un nivel comparativ cu factorii de risc clasici(6). Există însă și studii retrospective care au evaluat doza-efect a SNP 9p21 la pacienții din decadele patru și cinci cu BC (7). Un studiu a evaluat

peste 950 de pacienți non-diabetici cu episoade precoce de BC (vârsta medie 56 ani). La aceștia, prezența genotipului 9p21 s-a corelat coronarografic cu cel puțin o stenoză epicardică >50%, leziuni de left main trivascularare și necesar de by-pass, ceea ce sugerează o agresivitate mai mare la această categorie de pacienți (8). De menționat însă și comorbiditățile asociate, unele considerate factori de risc clasici. Și alte SNP s-au asociat cu manifestări diverse ale BC, inclusiv cu risc crescut de rupere de placă aterosclerotică /infarct miocardic acut, sugerând impactul diferit al diferitelor mutații asupra biologiei sau patofiziologiei bolii coronariene (7,8). La pacienții non-diabetici asocierea dintre SNP de pe 1q25 este considerată cu risc crescut de BC. Calcularea scorului de risc folosind SNP nu s-a dovedit utilă deoarece acesta nu se ameliorează direct proporțional cu corectarea factorilor de risc. Un studiu pe trei cohorte care a utilizat 50 SNP pentru calculul de risc în transmiterea poligenică a bolii cardiovasculare a fost mult mai specific (91%) prin implicarea riscului tradițional: fumat, obezitate, activitate fizică, dietă, față de riscul prin scor genetic (41%). În plus, OMICA (genomica, proteomica) (2,5) a conturat un concept nou, acela de medicină personalizată, de precizie. Aceasta permite pacientului, după criteriile clinice și date de susceptibilitate genetică să fie evaluat conform protocolului de diagnostic genomic primind în felul acesta tratament specific, individualizat. Limitele sunt date însă de faptul că aceste terapii personalizate au la bază studii predictive elaborate pe subgrupe populaționale selectate și discriminatorii, experiențe clinice, date statistice care împiedică accesul la evaluare a anumitor grupuri etnice sau anumitor patologii (2).

GENETICA HIPERTENSIUNII ARTERIALE PRIMARE

Determinismul genetic în hipertensiunea arterială (HTA) primară este cunoscut datorită numeroaselor studii familiale, studii de linkaj, cele mai utile în aprecierea relației între diferite variante genice și manifestările clinice ale bolii (9). Calculul scorului de risc a analizat peste 100 de variante de risc genetic cu efect minor pentru hipertensiunea primară care însă, în absența factorilor de mediu considerați factori de risc, s-a dovedit a nu avea capacitatea de a determina efect hipertensiv. În egală măsură studiile de asociere genomica (GWAS) au fost folosite în identificarea statusului genetic în HTA primară. S-au identificat peste 10000 de loci, asociați acesteia (2,10) dar s-a remarcat că utilitatea lor diagnostică este redusă. În plus unii sunt dependenți de factorii de mediu și de vârstă, efectul individual al fiecărui locus fiind foarte mic (0,5 mmHg pentru diastolică, 1 mmHg pentru sistolică), iar majoritatea acestor loci nu sunt în vecinătatea genelor asociate hipertensiunii (10,11).

Astfel, determinismul genetic al hipertensiunii primare este mai degrabă secundar unor mecanisme patogenice cu efect hipertensiv. În 1996 Lifton cataloga hipertensiunea ca fiind rezultatul unor mutații la nivelul unor gene cu susceptibilitate înaltă de efect major pe TA conducând la sindroame hipo sau hipertensive (12). El descrie mutațiile a 10 gene (ulterior s-au descris 15), cu penetranță variabilă, denumite **Lifton** considerate azi a fi implicate în hipertensiunea familială severă. Dintre cele care produc hipertensiune au fost descoperite gena sindromului excesului aparent de mineralocorticoid sau sindromul Liddle precum și mutațiile în gena angiotensinei. Mecanismul fiziopatogenic hipertensiv este cel renal, prin reabsorbția de apă și sare, mecanism asociat și hiperaldosteronismul familial (11,12).

GENETICA ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Cardiomiopatia idiopatică și familială (CMD). Termenul *idiopatic* este rezervat situației în care nu se decelează cauza în urma unor investigații ample inclusiv RMN cardiac și după o anamneză minuțioasă privind istoricul familial (13). CMD *familial* este considerată când cel puțin 2 membri ai familiei îndeplinesc criteriile de boală sau există cel puțin 3 generații în care se de manifestă boala sau, s-au raportat în antecedentele familiale episoade de moarte subită prin aritmii maligne. Implicația genetică în CMD poate fi explicată prin câteva variante genice (13,14). Sunt 10 gene mai frecvent studiate și implicate patogenic ce însumează o frecvență de 20-40%. Gena TTN (titina) are cea mai mare frecvență, în special la femei. Formele clinice asociate se manifestă în decadele 4-5 de viață. MYH7, MYH-6, SCN5A și TPM1 au incidență mai scăzută dar, formele clinice sunt simptomatice precoce în adolescență cu prognostic dependent de locusul variantei genice și de homogenitatea cu membrii familiei. Cu o frecvență de 4-6% și debut în decadele 3-4 de viață, LMNA se asociază cu tulburări de ritm severe dar și cu patologie scheletală (15,16). Majoritatea mutațiilor sunt la nivelul genelor sarcomerice și pot asocia diferite sindroame genetice. În cardiomiopatia cu afectarea **proteinei sarcomerice**, cea mai implicată este *titina*, codificată de TTN. Variantele de TTN produc peste 25% din cazurile de CMD familială, cu determinism autozomal dominant și doar 12% din cazurile sporadice (16-18).

CMD *sporadică* este definită doar în absența acestei patologii la alți membri din familie.

Fiecare ghid elaborat pentru CMD idiopatică, în vederea excluderii altor forme de boală, recomandă un protocol de evaluare a rudelor de gradul 1, cu monitorizare cardiologică periodică dar și evaluare genetică cu

consiliere, conform ghidului de insuficiență cardiacă ACC/AHA, ghidului Societății Americane de Insuficiență Cardiacă HFSA 2009 și Ghidul Colegiului de Genetică Medicală (2018). În plus, dată fiind variabilitatea clinică și genetică, Ghidul ESC și ACC/AHA recomandă să existe limitarea evaluărilor genetice periodice din motive psihologice dar și financiare în absența unor antecedente cardiace (aritmii, moarte subită sau recomandarea de terapie specială) (19).

Variante genetice în CMD

Cardiomiopatia prin mutația **proteinei sarcomerice** este specifică decadelor 5 de viață cu răspuns mai bun la tratament decât formele idiopatice, fiind implicată în alterarea forței contractile. Generează modificări variate cardiomiopatice, de la forma hipertrofică la cea dilatativă cu numeroase aspecte fenotipice (20). Variantele patogenice sunt multiple, cele mai frecvente fiind MYH7 (codifică miozină 7 β -lanț greu miozină), MYH6 (codifică miozină 6 α -lanț greu de miozină), TNNT2 (codifică troponina T musculară cardiacă), MYBPC3 (codifică tipul de miozină care leagă proteina C cardiacă). MYBPC3 constituie aproximativ 35% dintre variantele genetice patologice (21).

Cardiomiopatia dilatativă (CMD) nonischemică are în 20% dintre cazuri transmitere familială, fiind consecința unor mutații genetice care determină alterarea proteinelor sarcolemale și desmozomale, iar mutațiile laminei A/C și ale desminei se asociază cu tulburări de conducere. CMD cauzată de mutația genei laminei A/C, o boală „malignă” cu manifestări în peste 70% din cazuri la adultul tânăr, având o penetranță de 100% la 60 de ani.(22) Lamina A/C este codificată de LMNA care funcționează ca element de suport. Asociază tulburări de conducere și risc de moarte subită peste 46% (19). Majoritatea necesită cardiostimulare pentru prevenția primară a morții subite. Această patologie este asociată distrofiei musculare Emery Dreifuss, neuropatiei Charcot Marie Tooth și progeriei. Cea mai frecventă mutație a proteinelor sarcolemale este mutația titinei (TTN), întâlnită la 25% dintre cazurile familiale și la 18% dintre cazurile de CMD idiopatică.(22)

În cazul *miofibrilopatiilor* există asociere cu cardiomiopatia restrictivă, tulburări de ritm majore și moarte subită cauzate cel mai frecvent de mutația la nivelul genei DES cu transmitere autozomal dominantă (19,21).

CMD *desmozomică* este datorată unei mutații, cu transmitere autozomal dominantă la nivelul genei desmozinei (DSP) ce codifică plakofilina. Variantele genice se asociază frecvent cu cardiomiopatia aritmogenă de VD(19).

Una dintre cele mai severe forme este cardiomiopatia Tafazzin (TAZ) deoarece asociază risc de moarte subită și aritmii ventriculare (19,21). Face

parte din tabloul clinic al sindromului BARTH la copii sau în variantele X-linkate manifestă fenotipuri de cardiomiopatie prin noncompactare(23). Evoluția spre insuficiență cardiacă este lentă, cu excepția formelor datorate unei variante SCN5A, care apare în decada 2- 3 de viață și care codifică o subunitate alfa a canalelor cardiace de sodiu. Aceasta se asociază cu sindromul Brugada sau QT lung (24).

CMD și miopatiile. Modificările genetice pot surveni la nivel mitocondrial și generează doar 3% din cazurile de CMD. Prin secvențierea ADN mitocondrial s-au identificat diferite variante patogenice asociate cu miopatii, precum distrofia miotonică, distrofia Emery-Dreifuss și distrofia musculară a centurilor. Acestea se pot manifesta precoce cu bloc atrioventricular și aritmii cu indicația pentru implantarea defibrilatorului cardiac. În sindromul MERRF (epilepsie mioclonică cu fibre roșii) ce se manifestă la copii, CMD apare precoce. În cazul miopatiilor X-linkate recesive, precum distrofia musculară Duchenne sau Becker, CMD asociază precoce tulburări de conducere și aritmii (25).

TESTAREA GENETICĂ este un *screening* în vederea catalogării tipului de CMD: idiopatică, sporadică sau familială, după un algoritm cu criteriile clinice, imagistice și genetice. Utilitatea testelor genetice este evidentă iar testarea specifică pentru panelul de gene din CMD sindromică este esențială(26).

Se poate apela la:

-testarea variantelor de gene candidate cu un panel de 46 de gene cu o semnificație patologică în 60% din cazuri (26,27). Testarea se face în prezența unor aspecte clinic specifice la rudele de gradul unu ale pacienților asimptomatici cu CMD:

- tulburări de conducere, bloc atrioventricular de grad mare
- modificări ecocardiografice sugestive de CMD
- modificări scheletale concomitente
- creșteri anormale de creatinkinază
- miopatie manifestă

-secvențiere genomică. O tehnică utilă dar foarte costisitoare, cu o rată de identificare de 29% având, reale limite în a recunoaște o parte dintre genele aflate deja în panelul consacrat. Gradul de eroare crescut este dat de faptul că nu recunoaște o mutație *de novo*, nu detectează substituțiile de mononucleotide și poate ignora modificările genetice structurale precum delețiile mari sau inserțiile, fragmentele de AD repetitive (27).

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ

Hipercolesterolemia familială (HF) are o prevalență de 1/500 pentru heterozigoți și o prevalență combinată mai mare asociată cu sindrom Brugada, sindromul Marfan, sindromul Loeys-Dietz, CMHO familială, CMD și displazia aritmogenă de ventricul drept (26). Conform studiului EuroASPIRE IV care a înrolat 7044 pacienți cu valori ale LDL-C peste 5 mmoli/l, cu antecedente recente de infarct de miocard, HF a înregistrat o prevalență de 8,3% (27,28). Genetica HF se datorează unor mutații în câteva dintre genele ce acționează la nivel de receptor care pot determina starea heterozigotă: gena LDLR (80-85%), defectul de receptor în APOB (-10%) PCSK (sub 1%), mutații care duc la pierderea funcției, în timp ce mutațiile n gena RAP (ARH) sunt letale (26).

Pentru 5 gene care determină HF (APOB, APOE, LDLR, PCSK9 și STAP1), transmiterea este autozomal dominantă în timp ce pentru genele APOB, LDLR și PCSK9 prezența a două alele mutante se traduce într-un fenotip sever de boală, cu status homozigot și transmitere autozomal dominantă sau codominantă. Pentru LDLRAP1, LIPA, ABCG5 și probabil ABCG8, transmiterea este autozomal recesivă. S-au identificat și gene asociate hipercolesterolemiei non familiale încadrate unor sindroame precum: sitosterolemia (ABCG5 și ABCG8), disbetalipoproteinemia (APOE), boala de depozit ai esterilor de colesterol (*cholesterol ester storage disease* - LIPA)(29).

În forma homozigotă, hipercolesterolemia familială este o afecțiune rară (1 la 300000 indivizi) întâlnită la copii. Este datorată pierderii funcției în alelele LDLR provenind din 2 părinți heterozigoți cu mutații ale genei LDLRAP (sub 1%). Tratamentul prin afereză a devenit eficient în prevenția afecțiunilor cardiovasculare severe precoce. Fenotipul clasic de pacient homozigot cu HF cu xantoame și hipercolesterolemie cu 2 alele mutante, eligibil pentru plasmafereză reprezintă un procent mic din totalul celor diagnosticați cu HF(30).

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ OBSTRUCTIVĂ

Este cea mai comună formă de cardiomiopatie familială, cu o incidență de 1/500 din populația generală. Cardiomiopatia hipertrofică (CMHO) este o afecțiune primară a musculaturii cardiace care apare cel mai frecvent datorită unor mutații (peste 1400 variante) în genele care codifică sarcomerele cardiace (31). Datorită heterogenității genetice diagnosticul molecular se stabilește greu. Majoritatea sunt tulburări monogenice, cu

mutație în celulele germinale. Cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici și doar 25% au simptome severe care se etalează de la durere precordială la moarte subită, în special la subiecții tineri, chiar atleți. Ea este a doua cauză de deces prin moarte subită la sportivii de performanță în Italia și prima cauză în Statele Unite ale Americii. (32)

Din punct de vedere genetic, peste 90% din CMHO sunt cu transmitere autozomal dominantă, deci risc de 50% de transmitere în descendență, 70% afectează genele sarcolemale, cel mai frecvent MYH7(locus 14q1), care codifică lanțul greu al betamiozinei și MYBPC3 (locus 11p13-q13)(locus 1q3), care codifică proteina C de legare a miozinei. Mai puțin frecvente sunt mutațiile genelor care codifică troponinele T și I (TNNT3, TNNT2), lanțul alfa 1 al tropomiozinei TPM1(locus 15q2) sau lanțul ușor 3 al miozinei MYL3 sau alfa actina. Unele mutații ale TNNT2 se asociază cu hipertrofie VS și cu risc crescut de aritmie, în timp ce unele mutații ale genei MYH7 determină hipertrofie importantă de VS și risc crescut de moarte subită după a doua decadă de viață (31).

O mutație este patogenică dacă: cosegregă cu un fenotip de CMHO la membrii familiei, dacă este singura cauză de CMHO și dacă este absentă într-un lot control. Mutații precum MYH7-R453C, G716R, TNNT2-R92W și eMYBPC3-Δ25p sunt intens patogenice cu prognostic rezervat și risc de moarte subită, cu hipertrofie precoce de VS (31,33). Datorită mutațiilor în genele sarcolemale proteinele afectate vor conduce la consumul excesiv de ATP și, consecutiv, la deficit de energie. În felul acesta se compromite și homeostazia calciului, cu creșterea sensibilității acestuia la ATP-SERCA. Scade nivelul de contractilitate în miocit, cu moarte celulară, fibroză și ischemie, ceea ce conduce la hipertrofie ventriculară stângă. Recent, s-a identificat o mutație a unei gene care codifică domeniul LIM 1 (33,34) sugerând o transmitere X linkată. Există mutații *de novo* în genele sarcomerice și la heterozigoți iar prezența a cel puțin 3 mutații se asociază cu prognostic infaust. Heterogenitatea genetică se asociază cu factori de mediu: obezitatea agravează hipertrofia pereților, cu impact negativ pe ventriculul stâng. Efectul mutației pe contracția cardiacă depinde de gena mutantă, localizarea mutației în genă, consecințele asupra proteinei codificate și abundența acesteia în structura sarcomerică. Manifestările clinice pot fi particulare, în funcție de profilul genetic; astfel, tulburările de conducere atrioventriculare se asociază mai frecvent cu mutațiile mitocondriale, în tezurismoze precum boala Andersson-Fabry, desminopatii și la pacienții cu mutații PRKAG2. Tulburările metabolice, cum este boala Danon, determinată de afectarea LAMP-2, se asociază cu tulburări de conducere a impulsului electric (33.)

Evaluarea riscului de moarte subită cardiacă se face cu ajutorul calculatorului de risc la cinci ani, conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie, existente online, <http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>, în care *screening*-ul genetic este esențial (35). Strategia de testare are scopul de a facilita supravegherea în familiile celor cu CMHO și pentru a-i decela pe cei cu risc de a dezvolta boala. Ghidurile actuale recomandă o evaluare clinică periodică a rudelor de gradul unu ale celor afectați, selectând pe cei cu variante patogene. Un avantaj al utilizării WGS este acela de a identifica variantele, mutațiile, în regiunile non-codificatoare ale genomului, precum intronii (36). Testarea se începe cu formele familiale autozomal dominante la care se validează varianta de risc; dacă aceasta se confirmă se inițiază *screening* familial pentru rudele de gradul unu. În absența validării unor variante de risc se poate apela la studii genomice pentru decelarea unui profil genetic nou (31,36,37).

Colegiul American de Genetică Medicală și Asociația de Genetică Patologică recomandă interpretarea secvențelor variabile patogene cu cel puțin 2 generații anterioare, pentru a crea și un profil populațional de risc (37)

GENETICA ÎN ARITMIILE MALIGNE

Decizia testării genetice în această patologie se bazează pe informația genetică familială și pe recunoașterea pacientului la risc. Testarea genetică ajută la stabilirea diagnosticului având o contribuție egală cu evaluarea clinică și paraclinică (89,90). Căutarea persuasivă a eredității conduce la o limitare etică apelând la tehnici extinse și costisitoare financiar, căutând variante genice cu implicație minoră sau nedemonstrate într-o afecțiune cardiovasculară (3,7). De aceea, diagnosticul se bazează pe datele clinice și paraclinice, *screening*-ul genetic fiind apanajul patologiilor consacrate prin risc de transmitere și manifestări severe. Este situația afecțiunilor cu transmitere autozomal dominantă sau X linkate, dar și statutul de gemeni monoziгоți cu grad mare de identitate genetică. Principiile etice recomandă ca aceste cazuri să fie tratate individual pentru a preveni tratamentul arbitrar. Și, întrucât există patologii cardiovasculare familiale cu potențial de deces la vârste tinere, aspectul etic reprezintă o reală problemă existând și conceptul de 'a nu ști' /sau refuzul de a ști (2). Aceasta pentru că în cazul afecțiunilor cu risc crescut *screening*-ul genetic poate identifica indivizii afectați sau la risc, ceea ce poate influența viața socială și profesională prin multe privațiuni. În al doilea rând se creează o situație cu implicații juridice care expune pacienții cu risc îngrădindu-le dreptul la asigurare medicală. Informația genetică -act de nondiscriminare (The Genetic

Information Nondiscrimination Act of 2008 (GINA din 2008) a căutat să rezolve o parte dintre probleme asigurând dreptul la tratament pentru unele boli cardiovasculare cu determinism genetic .

SINDROMUL QT LUNG (LQTS)

Are o incidență de 1/3000 fiind caracterizat prin prelungirea intervalului QT, sincopă și moarte subită (38). Cauzează 3000-4000 decese anual în SUA iar riscul de deces este direct proporțional cu gradul de alungire a intervalului QT corectat. Riscul e asociat cu vârsta, sexul și genotipul. Astfel, sexul feminin, genotipul LQT2 și prelungirea QT peste 500 msec reprezintă riscul cel mai mare de moarte subită. LQT1 și LQT2 reprezintă împreună 90% dintre cazuri, în timp ce pentru LQT4-13 nu se cunosc suficiente date privind riscul genetic. LQT este cauzat de defectul genetic în codificarea proteinei responsabile de reglarea cardiacă. Scăderea funcției acesteia duce la prelungirea duratei potențialului de acțiune (39). Majoritatea sunt rezultatul mutațiilor în 3 gene. În 90% din cazuri, defectele sunt în genele KCNQ1 și KCNH2 care codifică canalele de potasiu cardiace identificate în LQT1 și LQT2 iar în LQT3 cauza este mutația în SCN5A, gena pentru canalele de sodiu cardiace (5-10%) (40).

SINDROMUL BRUGADA

Testarea genetică trebuie să includă analiza genelor KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2 și se face obligatoriu la rudele de gradul unu ale celor cu moarte subită aritmică (41). Incidența este de 1/4000-1/10000 din populația generală. Cele mai frecvente defecte genetice s-au identificat în gena SCN5A, ceea ce reprezintă cam 20% dintre cazuri. Alte 5 gene adiționale, SCNB1, SCNB3, KCNE3, CACNA1C și CACNB2b care codifică subunități ale canalelor de sodiu, potasiu și calciu, au fost asociate sindromului Brugada dar cu o incidență scăzută (3%). Recomandarea de testare genetică se limitează la ora actuală doar la gena SCN5A și se asociază cu manifestările clinice și tipul EKG al sindromului (42).

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ DE VENTRICUL DREPT(CAVD)

De obicei este sporadică dar incidența familială este peste 50% din cazuri. Este datorată mutațiilor în genele desmozomale, cu afectarea sintezei proteinelor desmozomale plakophilin-2 (PKP2), desmoplakin (DSP), plakoglobin (JUP), desmocollin (DSC2) și desmoglein (DSG2). Mutația în Plakophilin-2 PKP2 reprezintă peste 45%-70% cazuri. Mutația Desmoplakin (DSP) apare în 6% - 16% de cazuri. (43,44)

FIBRILAȚIA ATRIALĂ (FA)

Este o boală cu transmitere poligenică precum hipertensiunea arterială și infarctul de miocard, depinzând de ereditate și factorii de mediu, asociind agregare familială așa cum s-a demonstrat în studiile pe gemeni. Ereditatea în astfel de studii este de 62% (45). Tehnicile moderne de studiu genetic susțin caracterul ereditar al fibrilației atriale folosind analiza genomică și studiul de linkaj. Studiile de linkaj se efectuează în familiile cu mulți indivizi afectați, unde caracterul ereditar e evident. Mutațiile specific asociate FA includ gena canalelor ionice KCNQ1, peptidul cardiac NPPA, factorul de transcripție TBX5 și proteina MYL4. În unele familii s-au identificat mutații și în NPPA, gena care codifică peptidul atrial natriuretic, o proteină intens exprimată în cord(46).

Studiile genomice – GWAS, au dus la descoperirea unor locusuri specifice eredității în FA precum: 4q25 locus aflat lângă gena PITX2 ce conferă peste 60% risc de FA, 16q22 în vecinătatea genei ZFHX3 dar și 1q21 în vecinătatea KCNN3(47). Studiile recente raportează 140 de astfel de locusuri implicate în AF. În ultimii 2 ani, 4 studii au identificat o pierdere a funcției în gena TTN la pacienții cu debut precoce sub 65 ani (2%) și 7% sub 30 ani. Ca și în cazul CMD, asocierea dintre TTN și AF are un efect puternic când analiza se restrânge la exonii TTN care sunt bine reprezentați în cord(45,47).

DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT GENETIC BAZAT PE ARN

Arsenalul diagnostic în bolile cardiovasculare recunoaște la ora actuală tehnici de ultimă generație. Acestea permit identificarea mutațiilor dar stabilesc și conexiuni între diferiți loci și modificările clinic specifice, conturând fenotipuri variate pentru multe afecțiuni genetice. În felul acesta se crează o posibilitate de individualizare clinică, prognostică și terapeutică. Astfel, studiile genomice pe grupuri populaționale mari beneficiază de studiul *genom-wide-association* (GWAS). Dar multipli loci asociați cu diferite patologii nu au explicat mecanismul celor mai comune afecțiuni. Limitele sunt datorate multiplelor variabile genice și alele incriminate patologic, fenotipic nemăsurabile sau dependente de anumite condiții, cu răsunet individual minor.

Interacțiunea genă-genă sau genă-mediul este invocată ca explicație pentru lipsa eredității. Studii extensive se efectuează folosind ARN în scop diagnostic și prognostic (micro ARN, ARN necodificator) îmbinând genomica cu epigenetica (48).

Datorită tehnologiei de secvențiere, ARN în forme diverse precum microARN (miRNA), long-noncoding RNA (lncRNA) și ARN circular, s-a afirmat ca posibila țintă terapeutică pentru afecțiunile cardiovasculare. Moleculele de ARN au rol în importante procese biologice precum inițierea și progresia bolii și de aceea pot deveni candidați la terapie individualizată (49)

microRNAs (miRNA, miR). miRNA sunt mici fragmente de ARN necodificator (20–22 nucleotide) care pot regla expresia genelor. Studiile efectuate arată că miARN se leagă de o secvență specifică a unor ARN mesager țintă pentru a induce represia translațională dar și în regiunile promotor ale unor gene pentru a induce transcripția lor. Astfel, miARN reglează stabilitatea și translatia ARNm prin legarea sa pe bază de complementaritate, un singur miRNA putând ținti chiar zeci de transcripții diferite și reglând funcții biologice complexe.—miARN extracelulari pot fi potențiali biomarkeri dar ei funcționează și ca molecule care mediază comunicarea intercelulară. Se pot detecta în plasmă, în cazul pacienților cu infarct de miocard unde se raportează nivele crescute de miR-21-5p și miR-30d-5p, corelați direct cu remodelarea ventriculului stâng. O analiză microarray bazată pe profilul din plasma pacienților cu transplant de cord a identificat 5 miRNA (miR-34a, miR-98, miR-155, miR-204 și miR-628-5p) comparativ cu cei la care s-a efectuat angioplastie cu stent sau by-pass. miR-208a a fost detectat la 90.9% dintre pacienții cu infarct de miocard în studii comparate cu pacienți sănătoși (50). Astfel s-au detectat miR eficiente în episodul acut coronarian (146a,199a,590, 17,31) care pot fi administrate intramiocardic sau prin intermediul lentivirusurilor. Efectul este acela de a promova regenerarea miocardică, împiedicând fibrozarea. Antifibrozante directe miocardice precum miR 433,21 pot fi administrate intravenos.

ARN lungi necodificatori (lncRNAs), conțin peste 200 de nucleotide și reglează o serie de funcții celulare, fiind implicați în egală măsură în apariția și dezvoltarea bolii. O analiză transcriptomică a plasmei pacienților cu infarct de miocard acut a identificat 768 lncRNA modificați comparativ cu pacienții sănătoși. Dintre aceștia, utilizat pentru aprecierea remodelării post infarct, lncRNA uc022bqs mitochondrial scade precoce postinfarct dar ulterior crește odată cu progresia zonei de necroză (51). Pentru evaluarea cordului ischemic au fost descoperiți, folosind tehnica de microarray, lncRNAs endoteliali sensibili la hipoxie, având un rol important în angiogeneză. Există și câțiva lncRNA care au fost sugerați ca biomarkeri pentru defectele cardiace fetale fatale, fibrilația atrială , insuficiența cardiacă sau CMD devenind un marker de remodelare. Inhibitorii de ARN necodificatori pot fi utilizați în scop farmacologic, în terapia hipocolesterolemiantă, betablocantă și antiaterogenă (50).

ARN circular (circARN) este asociat patologiei cardiovasculare chiar din copilărie având o implicare importantă în funcționarea celulară. (52)

O analiză *in extenso* a fost efectuată asupra datelor obținute în urma secvențierii ARN în bolile cardiovasculare, cercetări aflate în mare parte în stadiu experimental. Folosind biblioteca de miRNA și o evaluare extensivă a secvențelor s-au obținut tipurile de miRNA implicate în reglarea regenerării cardiomiocitelor. Experimentele pe șoarece au descoperit peste 40 de miRNA implicați în proliferarea cardiomiocitelor și hipertrofia VS. Dintre aceștia, miR-212/132 a fost cheia reglării creșterii și funcționării cardiace. În același studiu experimental s-a transfectat în tunică musculară a peretelui aortic miR-24 demonstrându-i rolul, în condiții de hipoexpresie, în reglarea și proliferarea musculaturii netede în timp ce supraexpresia sa este asociată cu apoptoza și migrarea celulară defectuoasă. În același studiu, miR-22 este un puternic inhibitor al autofagiei iar inhibarea farmacologică a miR-22 îmbunătățește funcția cardiacă prevenind remodelarea postinfarct.(50,53)

STRATEGII TERAPEUTICE BAZATE PE ARN - VECTORI VIRALI ÎN TERAPIA GENICĂ

Terapia genică ca strategie terapeutică în bolile cardiovasculare este eficientă în măsura în care transferul de material genetic se face cu un vehicul adecvat iar calea de administrare este cea optimă. Studii în model animal au arătat eficiența sistemelor de transfer bazate pe adenovirus și virusul adeno-asociat (AAV), vectori care însă ridică și probleme de siguranță de vector stimulând unele răspunsuri inflamatorii și imune (54)

Studiile care au arătat că aproape toate funcțiile celulelor cardiace sunt modulate de un număr semnificativ de ARN necodificatori care au pus bazele unor noi abordări terapeutice în terapia genică, respectiv cele care se adresează miARN și lncARN. Astfel, inhibarea miARN și lncARN endogen se poate realiza prin administrarea de oligonucleotide antisens, complementare secvențelor de interes, oligonucleotide care pot fi modificate chimic în scopul creșterii absorbției celulare și diminuării degradării lor.

Transferul genetic la nivelul cordului al unui lncARN implicat în scăderea proliferării cardiomiocitelor, prin intermediul *adenovirusurilor*, a condus la scăderea remodelării și fibrozei postinfarct . Rolul vectorului a fost acela de a produce " silențierea " unei gene specifice prin exprimarea unor fragmente mici de ARN cu rol de a interfera în expresia genică. Pe același model s-au utilizat alți lncARN care pot atenua hipertrofia ventriculară, pot reduce apoptoza post-infarct și pot limita infiltrarea macrofagică post-necrotic.(55)

Exprimarea miARN cu ajutorul vectorilor AAV ridică probleme în clinică, pe de o parte deoarece acești vectori persistă în celulele transduse iar pe de altă parte datorită modulării defectuase a expresiei transgenelor datorită promotorilor utilizați în prezent. Astfel, în model animal, a fost testat un vector AAV6 care exprimă gena miR-199a după infarctul MI la porci dar efectele benefice imediate au fost anulate pe termen mai lung de aritmii fatale .(56)

Transferul genic prin *lentivirusuri* este o tehnică aflată încă în stadiu experimental, limitată datorită efectului de scurtă durată. S-au comunicat studii experimentale de transfer cu vectori care conțin miR-146a care încearcă să îmbunătățească funcția cardiacă și să limiteze fibroza postinfarct. Transferul genic prin *adenovirusuri* are beneficiul de a media pe termen lung expresia genică fără risc de integrare genomică. Multe serotipuri adeno au tropism pentru miocardocitele cu implicații în terapie specifică. Terapia prin oligonucleotide este o opțiune prin utilizarea ARN modificat (modRNA) și alți produși moleculari deoarece sunt ușor de cuantificat, au imunogenitate scăzută și nu se integrează în genom .

miRNA mimics sunt fragmente de nucleotide sintetice care pot asambla în totalitate secvența de miRNA. Dintre cele mai utilizate este miR-100 mimic, folosit pentru evaluarea gradului de aterogeneză și inflamația vasculară. Astfel, el suprimă expresia de adeziune moleculară la nivel endotelial, scade răspunsul proinflamator și diminuează ateroscleroza. Implicați în reglarea proliferării cardiomiocitelor s-au studiat miR-199a-3p și miR-590-3p mimics care, precoce postinfarct, duc la scăderea necrozei și îmbunătățirea funcției miocardice (55).

ARNm modificat folosit încă experimental, nu afectează sistemul imun și este folosit ca strategie cu multiple efecte biologice și terapeutice. Studiul pe modele animale, în infarctul de miocard a decelat scăderea zonei de necroză (53).

BIBLIOGRAFIE

1. François Cambien and Laurence Tiret Genetics of Cardiovascular Diseases From Single Mutations to the Genome <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661751> Published in Circulation Publisher Lippincott Williams & Wilkins ISSN0009-7322 eISSN1524-4539 Published October 2007 Volume116 Issue15 Pages 1714 – 1724

2. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition Two-Volume Set ISBN: 978-0-323-46342-3 Single Volume ISBN: 978-0-323-46299-0 International Edition ISBN: 978-0-323-55592-0 Copyright © 2019 by Elsevier Inc

3. Iyengar R, Altman RB, Troyanskya O, FitzGerald GA. Personalization in practice. *Science*. 2015;350:282–283.
4. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372:793–795.
5. Shah SH, Arnett D, Houser SR, et al. Opportunities for the cardiovascular community in the Precision Medicine Initiative. *Circulation*. 2016;133:226–231
5. Hitesh Shukla , Jessica Louise Mason Abdullah Sabyah Identifying genetic markers associated with susceptibility to Published Online:26 Oct 2018<https://doi.org/10.4155/fsoa-2018-0031>
6. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016 Dec;375((24)):2349–58. [
7. Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, Langenberger D, Scholz M, Krohn K, et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks. *PLoS Genet*. 2013;9((7)):e1003588.
8. Chan K, Patel RS, Newcombe P, Nelson CP, Qasim A, Epstein SE, et al. Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden: a collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar;61((9)):957–70
9. Wain LV, Vaez A, Jansen R, Joehanes R, van der Most PJ, Erzurumluoglu AM, et al. Novel blood pressure locus and gene discovery using genome-wide association study and expression data sets from blood and the Kidney. *Hypertension*. 2017 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438 .
10. Yan Wang Ji-Guang Wang. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular diseases DOI: 10.1159/000496150 2019 S. Karger AG, Basel Wellcome Trust Case Control Consortium.
11. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2016 Dec;375(24):2349–58
12. R P Lifton Molecular genetics of human blood pressure variation DOI: *Science* . 1996 May 3;272(5262):676-80.
13. Japp, A. G., Gulati, A., Cook, S. A., Cowie, M. R. & Prasad, S. K. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 67, 2996–3010 (2016).
14. Towbin, J. A., Lorts, A. & Jefferies, J. L. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 386, 813–825 (2015).
15. Pugh, T. J. et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet. Med*. 16, 601–608 (2014).
16. Lv, W. et al. Functional annotation of TNNT2 variants of uncertain significance with genome-edited cardiomyocytes. *Circulation* 138, 2852–2854 (2018).
17. McNally, E. M. & Mestroni, L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ. Res*. 121, 731–748 (2017).
18. Vikhorev, P. G. et al. Abnormal contractility in human heart myofibrils from patients with dilated cardiomyopathy due to mutations in TTN and contractile protein genes. *Sci. Rep*. 7, 14829 (2017).
19. Moolman, J. C. et al. Sudden death due to troponin T mutations. *J. Am. Coll. Cardiol*. 29, 549–555 (2019).

20. Tayal, U. et al. Phenotype and clinical outcomes of titin cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 2264–2274 (2017).
21. Jansweijer, J. A. et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 19, 512–521 (2017)
22. Ortiz-Genga, M. F. et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68, 2440–2451 (2016).
23. Ichida, F. et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 103, 1256–1263 (2001).
24. D’Adamo, P. et al. The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathies. *Am. J. Hum. Genet.* 61, 862–867 (1997).
25. Brega, A., Narula, J. & Arbustini, E. Functional, structural, and genetic mitochondrial abnormalities in myocardial diseases. *J. Nucl. Cardiol.* 8, 89–97 (2019)
26. Amanda J. Berberich and Robert A. Hegele. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia *Nature Reviews* <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0052-6>
27. Defesche, J. C. et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3, 17093 (2017).
28. Amor-Salamanca, A. et al. Genetically confirmed familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 1732–1740 (2017).
29. Dron, J. S. & Hegele, R. A. Polygenic influences on dyslipidemias. *Curr. Opin. Lipidol.* 29, 133–143 (2018).
30. Paquette, M. et al. Polygenic risk score predicts prevalence of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 11, 725–732 e5 (2017).
31. Catarina Roma-Rodrigues, Alexandra R Fernandes. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy *The Application of Clinical Genetics* 2014;7 195–208
32. O’Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 2014;35:2010–2020.
33. Flavigny J, Richard P, Isnard R, Carrier L, Charron P, Bonne G, Forissier JF, Desnos M, Dubourg O, Komajda M, et al. Identification of two novel mutations in the ventricular regulatory myosin light chain gene (MYL2) associated with familial and classical forms of hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Med (Berl).* 1998;76:208–214.
34. Geier C, Perrot A, Ozcelik C, Binner P, Counsell D, Hoffmann K, Pilz B, Martiniak Y, Gehmlich K, van der Ven PFM, et al. Mutations in the human muscle LIM protein gene in families with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2013;107:1390–1395.
35. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–424.
36. Schwarze K, Buchanan J, Taylor JC, Wordsworth S. Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature. *Genet Med.* 2018;20:1122–1130

37. Francesco Mazzarotto ; Iacopo Olivotto, Beatrice Boschi, Francesca Girolami, Corrado Poggesi, Paul J. R. Barton, Roddy Walsh, Contemporary Insights Into the Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy: Toward a New Era in Clinical Testing? *J Am Heart Assoc.* 2020;0:e015473. DOI: 10.1161/JAHA.119.015473
38. Shimizu W, Horie M, Ohno S, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2014;44:117-25
39. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 2019;97: 2237-44.
40. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 2011;84: 1136-44.
41. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 2006;27:2544-52.
42. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005;2:429-40.
43. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1813-21.
44. Pilichou K, Nava A, Basso C, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2016;113:1171-9.
45. Nattel S, Heijman J, Zhou L, Dobrev D. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective. *Circ Res.* 2020;127:51–72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363
46. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, Pfeufer A, Alonso A, Chung MK, Sinner MF, de Bakker PI, Mueller M, Lubitz SA, et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2010;42:240–244. doi: 10.1038/ng.537
47. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdóttir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjánsson K, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature.* 2007;448:353–357. doi: 10.1038/nature06007
48. Bar, C., Chatterjee, S. & Thum, T. Long noncoding RNAs in cardiovascular pathology, diagnosis, and therapy *Nat Genet.* 2019;42:240–244. doi: 10.1038/ng.537
49. Kolodziejczyk, A. A., Kim, J. K., Svensson, V., Marioni, J. C. & Teichmann, S. A. The technology and biology of singlecell RNA sequencing. *Mol. Cell* 58, 610–620 (2015)
50. Circular RNAs open a new chapter in cardiovascular biology. *Nat. Rev. Cardiol.* <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0185-2> (2019).
51. Gonzalo-Calvo, D. et al. Circulating long-non coding RNAs as biomarkers of left ventricular diastolic function and remodelling *Nat. Rev. Cardiol.* <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0185-2> (2019).
52. Fiedler, J. et al. Functional MicroRNA library screening identifies the HypoxaMiR MiR-24 as a potent regulator of smooth muscle cell proliferation and vascularization. *Antioxid. Redox Signal.* 21, 1167–1176 (2014).

53. Wang, G. K. et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur. Heart J.* 31, 659–666 (2018).

54. Cannatà A, Ali H, Sinagra G, Giacca M, Gene Therapy for the Heart Lessons Learned and Future Perspectives, *Circulation Research*. 2020;126:1394–1414)

55. Pankratz, F. et al. MicroRNA-100 suppresses chronic vascular inflammation by stimulation of endothelial autophagy. *Circ. Res.* 122, 417–432 (2018).

56. Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD, Carlucci L, Zentilin L, Secco I, Ali H, Braga L, Gorgodze N, Bernini F, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs. *Nature*. 2019;569:418–422. doi: 10.1038/s41586-019-1191-6).

CAPITOLUL 2

CARDIOMIOPATIA METABOLICĂ ȘI IMPACTUL MEDICAȚIEI ANTIDIABETICE ASUPRA RISCULUI CARDIOVASCULAR

Bogdan Timar, Adina Braha, Laura Gaiță

DIABETUL ZAHARAT ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR – GENERALITĂȚI

Secolul XXI este caracterizat nu doar prin creșterea prevalenței bolilor cardiovasculare, în particular, ci și printr-un impact tot mai important al bolilor cronice netransmisibile, în general. Această categorie de afecțiuni a devenit principala cauză de mortalitate la nivelul întregului mapamond, atât în cadrul regiunilor dezvoltate din punct de vedere economic, cât și în regiunile subdezvoltate sau în curs de dezvoltare. Mai mult, bolile cronice netransmisibile au un impact major asupra morbidității populaționale, asupra scăderii calității vieții și, implicit, asupra creșterii costurilor suportate de sistemele de sănătate publice și private.

În etiopatogenia principalilor reprezentanți ai clasei sus-menționate, și anume, bolile cardiovasculare, majoritatea neoplasmelor, afecțiunile pulmonare obstructive cronice, diabetul zaharat și obezitatea, pot fi regăsiți, în mare parte, aceiași factori de risc modificabili precum fumatul, alimentația necorespunzătoare, sedentarismul și, nu în ultimul rând, lipsa somnului adecvat. Prevalența în continuă creștere a obezității și a diabetului zaharat este influențată de aportul excesiv de alimente hipercalorice, bogate în acizi grași saturați, acizi grași polinesaturați trans și a glucidelor simple, precum și de activitatea fizică insuficientă.

Dacă la nivel mondial numărul persoanelor cu obezitate s-a triplat din anul 1975 până în prezent, tabloul epidemiologic al diabetului zaharat este și mai îngrijorător, prin triplarea numărului persoanelor adulte cu această afecțiune din anul 2000 până în anul 2019, de la 151 milioane pacienți, la 463 milioane. De altfel, se estimează că în 2045, această valoare ar putea crește la 700 milioane, cu o nouă prevalență estimată de 10,9%, comparativ cu cea

de 9,3% din 2019. În ceea ce privește continentul european, în 2019 s-a înregistrat un număr de 59 milioane de pacienți adulți cu diabet zaharat, valoare care, posibil, va atinge 68 milioane în 2045. În România, Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemieii, Hiperuricemieii și Bolii Cronice de Rinichi (PREDATORR) a evidențiat o prevalență a diabetului zaharat de 11,6%. Referitor la populația tânără, peste 1,1 milioane de copii și adolescenți au diabet zaharat tip 1, iar în decursul anului 2019, din cele 20,4 milioane de sarcini cu nașteri de feți vii, aproximativ 15,8% au fost afectate de hiperglicemie.

Diabetul zaharat are un impact major atât asupra mortalității, cât și asupra morbidității, a calității vieții pacienților și asupra sistemelor de sănătate. Astfel, în 2019, aproximativ 4,2 milioane de decese au fost cauzate de diabetul zaharat și de complicațiile acestuia, iar costurile asociate acestei afecțiuni sunt de aproximativ 760 miliarde de dolari pe an, doar la nivelul Statelor Unite ale Americii. Aceste efecte nefaste ale diabetului zaharat se datorează, în parte, și diagnosticării tardive, aproximativ 50% dintre pacienți neștiind că au această afecțiune.

Subdiagnosticarea diabetului zaharat, controlul glicemic precar, complianța și aderența scăzută a pacienților la tratamentul farmacologic și non-farmacologic alături de prezența altor factori de risc precum hipertensiunea arterială, obezitatea sau dislipidemiile pot duce la apariția complicațiilor cronice degenerative precum microangiopatia, neuropatia sau macroangiopatia diabetică. Mai mult, diabetul zaharat este considerat a fi principala cauză de boală cronică de rinichi terminală, de amputații netraumatice și de cecitate.

Cu toate acestea, deși diabetul zaharat reprezintă una din primele 10 cauze de mortalitate la nivel mondial, majoritatea pacienților cu diabet zaharat decedează în urma bolilor cardiovasculare. S-a demonstrat că prezența în sine a diabetului zaharat dublează sau chiar triplează riscul dezvoltării bolii cardiovasculare aterosclerotice, iar creșterea nivelului hemoglobinei A1c duce la creșterea mortalității de orice cauză și a mortalității cardiovasculare, odată cu creșterea riscului de infarct miocardic fatal sau non-fatal, de accident vascular cerebral fatal sau non-fatal și a amputațiilor la nivelul membrelor inferioare.

Deși în prezent considerată firească, această asociere dintre boala cardiovasculară și diabetul zaharat a fost dovedită în 1974, în cadrul Framingham Heart Study, cercetare care, totodată, a dus la stabilirea conceptului de factor de risc cardiovascular (Figura 1). Astăzi, unii autori consideră că diabetul zaharat reprezintă un echivalent de boală coronariană,

iar conexiunile dintre cele două specializări medicale – diabetologia și cardiologia – devin din ce în ce mai evidente, cu atât mai mult cu cât în iulie 2019, Consiliul American de Medicină Internă a publicat o declarație în care propunea instituirea unei noi specialități medicale, alături de un nou curriculum de formare și anume medicina cardiometabolică.

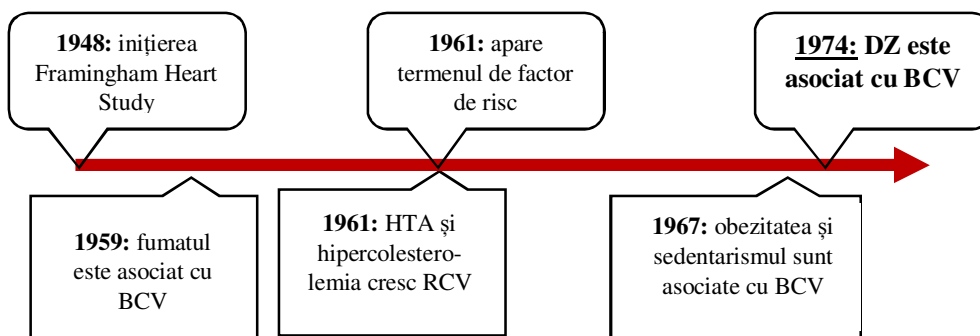


Figura 1. Cronologia Framingham Heart Study (adaptată după National Institutes of Health, *The Framingham Heart Study: Laying the Foundation for Preventive Health Care*).

BCV – boală cardiovasculară, DZ – diabet zaharat, HTA – hipertensiune arterială, RCV – risc cardiovascular

Importanța colaborării diabetolog-cardiolog a fost menționată încă din anul 2013 în Ghidul de Diabet, Prediabet și Boli Cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie realizat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului care a propus un algoritm pentru investigarea pacienților care au un diagnostic inițial de diabet zaharat sau de boală cardiovasculară. Dacă diagnosticul principal este cel de diabet zaharat, este necesară evaluarea prezenței bolii cardiovasculare prin efectuarea, după caz, a unei electrocardiografe, a unei ecocardiografii, a unui test de efort și a unei monitorizări Holter, cu consult cardiac și tratamentul invaziv sau non-invaziv al ischemiei, în caz de rezultat pozitiv și cu reevaluare periodică în caz de rezultat negativ. Un parcurs asemănător este recomandat în cazul unui diagnostic primar de boală cardiovasculară. Este necesară evaluarea metabolismului, cu dozarea HbA1c, a glicemiei à jeun și a lipidelor plasmatice și efectuarea, la nevoie, a unui test de toleranță la glucoză pe cale orală, cu screeningul complicațiilor microangiopate și cu un consult diabetologic în caz de rezultate patologice, iar în caz de valori normale, cu reevaluare periodică (Figura 2).

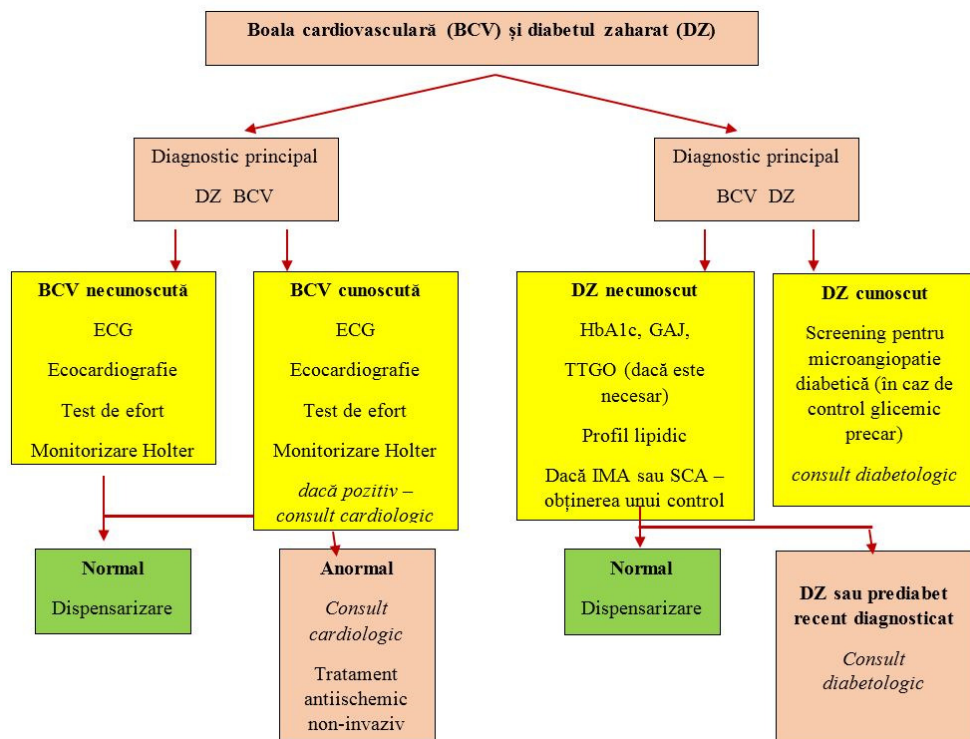


Figura 2. Algoritm pentru diagnosticul și managementul bolii cardiovasculare și al diabetului zaharat (adaptat după *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, European Heart Journal (2013) 34, 3035-3087*).

BCV – boală cardiovasculară, DZ – diabet zaharat, ECG – electrocardiografie, GAJ – glicemie à jeun, HbA1c – hemoglobina A1c, IMA – infarct miocardic acut, SCA – sindrom coronarian acut, TTGO – test de toleranță la glucoză pe cale orală

Pentru a asigura un diagnostic precoce al bolii cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat, cu atât mai mult cu cât aceștia prezintă și alți factori de risc cardiovascular, se recomandă evaluarea modificărilor subclinice de ateroscleroză prin metode imagistice non-invazive precum scorul de calciu coronarian, ecografia carotidiană, evaluarea rigidității arteriale, efectuarea indicelui gleznă-braț și efectuarea unei ecocardiografii, după estimarea riscului cardiovascular total.

Societatea Europeană de Cardiologie recomandă în ghidurile sale ca riscul cardiovascular, principalul instrument folosit în prevenția și tratamentul bolii cardiovasculare, să fie estimat cu ajutorul SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Acest sistem de evaluare a fost conceput pe baza unor seturi complexe de date colectate din Europa, reprezentative pentru populația

din acest continent, și are disponibile versiuni specifice pentru diferite țări, inclusiv pentru România. SCORE este utilizat pentru estimarea riscului cardiovascular în special la pacienții fără boală cardiovasculară documentată anterior, la persoane aparent sănătoase și indică riscul de a deceda din cauze cardiovasculare într-un interval de timp de 10 ani. Acest instrument împarte persoanele în 4 categorii distincte și anume de risc cardiovascular foarte înalt ($\geq 10\%$), înalt (5-10%), moderat (1-5%) și scăzut ($< 1\%$).

Conform SCORE, pacienții cu diabet zaharat, tineri (sub 35 ani în cazul diabetului zaharat tip 1 și sub 50 ani în cazul diabetului zaharat tip 2), cu o durată a bolii mai scurtă de 10 ani, fără alți factori de risc, prezintă un risc cardiovascular cel puțin moderat. În schimb, pacienții întâlniți uzual în practica diabetologică, cu o durată de evoluție a diabetului zaharat de cel puțin 10 ani, cu alți factori de risc, dar fără afectare de organ țintă, sunt încadrați la risc cardiovascular înalt. Risc cardiovascular foarte înalt prezintă pacienții cu diabet zaharat și boală cardiovasculară documentată, cu 3 sau mai mulți factori majori de risc precum vârsta, hipertensiunea arterială, dislipidemia, fumatul sau obezitatea, cu diabet zaharat tip 1 debutat precoce și cu o evoluție mai îndelungată de 20 ani sau cu o afectare de organ țintă precum proteinurie, rata filtrării glomerulare estimate (RFGe) < 30 ml/min/1,73 m², hipertrofie ventriculară stângă sau retinopatie. Această încadrare a pacienților cu diabet zaharat este prezentată schematic în Tabelul 1.

Tabelul 1. Categoriile de risc cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat (adaptat după *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, European Heart Journal (2020) 41, 255-323*).

Risc foarte înalt	Pacienții cu DZ și BCV documentată sau altă afectare de organ țintă (proteinurie, RFGe < 30 ml/min/1,73 m ² , HVS, retinopatie) sau cel puțin 3 factori majori de risc (vârstă, HTA, dislipidemie, fumat, obezitate) sau debut precoce al DZ tip 1 cu evoluție > 20 ani
Risc înalt	Pacienții cu DZ cu o evoluție > 10 ani, cu alți factori de risc, dar fără afectare de organ țintă
Risc moderat	Pacienți cu DZ tineri (sub 35 ani cu DZ tip 1 sau sub 50 ani cu DZ tip 2), cu o durată de evoluție < 10 ani, fără alți factori de risc

BCV – boală cardiovasculară, DZ – diabet zaharat, HTA – hipertensiune arterială, HVS – hipertrofia ventriculului stâng, RFGe – rata filtrării glomerulare estimate

CARDIOMIOPATIA METABOLICĂ

Diabetul zaharat, considerat a face parte din factorii majori de risc cardiovascular, contribuie la apariția mai precoce (cu aproximativ 10 ani față de pacienții fără diabet zaharat) și mai accelerată a aterosclerozei cu leziuni deseori mai difuze, mai distale și, consecutiv, mai severe față de persoanele cu un metabolism glucidic normal. Totodată, s-a arătat faptul că prezența diabetului zaharat diminuează protecția împotriva bolilor cardiovasculare conferită de hormonii sexuali feminini. Mai mult, diabetul zaharat contribuie la apariția bolilor cardiovasculare nu doar prin intermediul aterosclerozei, ci și direct, prin modificări structurale și funcționale descrise sub denumirea de cardiomiopatie diabetică.

Metabolismul cardiac este caracterizat printr-o activitate energetică foarte adaptabilă la fluctuațiile cererii și ofertei de energie. Cordul uman are flexibilitatea de a metaboliza numeroase tipuri de substraturi, cum ar fi carbohidrați, lipide, aminoacizi și corpi cetonic, pentru a genera energia adecvată menținerii perfuziei țesuturilor și organelor. Preferința substratului se modifică pe tot parcursul ciclului de viață, precum și în condiții fiziologice și patologice. Această flexibilitate metabolică este esențială pentru a sprijini adaptabilitatea cardiacă la schimbările de mediu pe termen scurt, dar ar putea fi dăunătoare pe termen lung din cauza probabilității crescute de evenimente cardiace adverse.

În principal, cardiomiopatia metabolică poate rezulta în urma unor condiții patologice care determină o perturbare a producției cardiace de energie, cum ar fi obezitatea, rezistența la insulină și diabetul zaharat de tip 2, care sunt asociate în principal cu o fiziopatologie inflamatorie.

Diabetul zaharat afectează cordul în 3 moduri: (1) boală coronariană; (2) neuropatie autonomă cardiacă; și (3) cardiomiopatie diabetică. Deși există un nivel ridicat de conștientizare printre clinicieni în ceea ce privește primele două entități, cardiomiopatia diabetică este insuficient cunoscută medicilor.

Cardiomiopatia diabetică a fost descrisă pentru prima dată în 1972 de Rubler et al și definită ca o disfuncție primară a miocardului, inițial diastolică, precum și disfuncție microangiopată, în absența bolii cardiace ischemice, a hipertensiunii arteriale sau a valvulopatiilor. Aceasta se caracterizează prin disfuncție diastolică, remodelare și hipertrofie cardiacă, precum și prin alterarea metabolismului energetic cardiac, iar arterele intramurale mici prezintă îngroșări ale intimei, depozite hialine, modificări inflamatorii și fibroză interstițială prin hiperplazia colagenului.

PATOGENEZA CARDIOMIOPATIEI DIABETICE

Principalele anomalii metabolice implicate

Dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice este multifactorială. Hiperglicemia, dislipidemia, creșterea nivelului acizilor grași (AG) liberi circulanți și insulinoresistența sunt principalele dezechilibre metabolice care contribuie la apariția acestei entități patologice. Hiperglicemia cronică induce numeroase modificări metabolice și moleculare în celulele miocardice care determină generarea speciilor reactive de oxigen (ROS) în mitocondrii, reducerea enzimelor antioxidante și formarea de produși finali de glicare avansată (AGE). În consecință, creșterea stresului oxidativ va determina apoptoza cardiomiocitelor. În plus, hiperglicemia cronică afectează direct homeostazia calciului prin reducerea influxului de calciu prin canalele de tip L și inversarea schimbului $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ rezultând disfuncția diastolică.

Peptidul natriuretic tip B (BNP), o biomoleculă eliberată ventricular ca răspuns la întinderea miocardică, prezintă valori crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă. BNP este de asemenea un marker molecular important al hipertrofiei cardiace. S-a constatat că expresia genei BNP este semnificativ mai mare în rândul modelelor animale cu hiperinsulinemie și rezistență la insulină. De asemenea, hipertrofia ventriculară stângă și creșterea masei ventriculare stângi au fost întâlnite la aceste modele animale. În studii recente, BNP a fost încadrat ca un biomarker pentru screeningul disfuncției diastolice ventriculare subclinice la pacienții cu diabet zaharat dezechilibrat metabolic.

Hipertrofia miocitelor cardiace în diabetul zaharat este controlată la nivel transcripțional. Variate modificări genetice și epigenetice asociate hiperinsulinismului determină activarea unor factori de transcripție care modulează exprimarea proteinelor la nivel celular și extracelular. Activarea acestor factori de transcripție declanșează hipertrofie cardiomiocitară și depunerea proteinelor matricei extracelulare provocând fibroză cardiacă focală la pacienții cu diabet zaharat.

În cadrul acestor pacienți este diminuată totodată preluarea glucozei prin intermediul transportorului de glucoză GLUT-4 dependent de insulină, astfel că deficitul de glucoză din miocard este compensat prin creșterea fluxului de acizi grași, care se acumulează la nivel cardiac sub formă de trigliceride și ceramide. Această acumulare lipidică agravează insulinoresistența miocardică, deteriorează funcția mitocondrială, determină creșterea ROS și intervine în remodelarea ventriculului stâng (VS).

Tulburările cantitative și calitative cronice ale lipoproteinelor reprezintă un factor major implicat în patogeniza complicațiilor cardiace și a

aterosclerozei la pacienții cu diabet zaharat și se asociază cu un risc crescut de a dezvolta complicații micro- și macrovasculare, precum și boală cardiacă. Cel mai frecvent, dislipidemia la pacienții cu un profil glicemic alterat se caracterizează prin valori crescute ale trigliceridelor, a LDLc și valori scăzute ale HDLc. În ceea ce privește afectarea cardiacă directă, dislipidemia diabetică cauzează acumulare lipidică ectopică în cardiomiocite, lipoapoptoză, fibroză miocardică și ulterior disfuncție contractilă. Nivelul crescut de trigliceride miocardice are ca rezultat metabolizarea substratului alternativ, lipotoxicitatea și modificarea homeostaziei Ca^{2+} în miocard, toate acestea afectând negativ metabolismul și contractilitatea cardiomiocitelor.

Lipotoxicitatea apare din cauza capacității limitate a cardiomiocitelor de a stoca lipidele și reprezintă supraîncărcarea celulară lipidică, un mecanism patogenic al disfuncției cardiace. Creșterea concentrațiilor intracelulare de acil-CoA cu lanț lung ca rezultat al oxidării AG are ca rezultat metaboliți intermediari lipotoxici, inclusiv ceramidă și diacil-glicerol (DAG). Acești intermediari lipotoxici pot dereglă căile de semnalizare implicate în producția de adenozin-trifosfat (ATP), alterează sensibilitatea la insulină și contractilitatea cardiomiocitelor.

Modificări structurale și funcționale

În stadiile incipiente din cardiomiopatia diabetică, modificările patologice semnificative implică în principal interstițiul miocardului prin formarea de AGE, alături de afectarea complianței și de ischemia la nivelul vasa vasorum. În evoluție apar disfuncția contractilă miocardică, hipertrofia miocardică ventriculară, fibroza interstițială și perivasculară și anomalii microvasculare cardiace.

Modificările metabolice induse de hiperglicemie pot duce la o creștere a masei VS, hipertrofie, fibroză miocardică și steatoză cardiacă. Aceste modificări structurale contribuie la apariția disfuncției cardiace caracterizate prin afectarea funcției diastolice, urmată de alterarea funcției sistolice în etapele ulterioare ale bolii, rezultând insuficiență cardiacă simptomatică și dilatarea VS.

Disfuncția diastolică se caracterizează prin afectarea relaxării musculare a ventriculului în timpul diastolei ciclului cardiac, creșterea presiunii de umplere ventriculară și insuficiență cardiacă diastolică. Hipertrofia ventriculară și fibroza cauzate de cardiomiopatia diabetică sunt principalele cauze ale disfuncției diastolice. Când se suprapune disfuncția sistolică, performanța cardiacă se reduce progresiv odată cu severitatea bolii. Gradul de severitate al disfuncției sistolice și al insuficienței cardiace se reflectă prin fracția de ejeție a VS.

Mecanisme moleculare

Creșterea nivelului de produși finali de glicare avansată

În dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice contribuie mai multe mecanisme moleculare, inclusiv creșterea nivelului de AGE, disfuncția mitocondrială, formarea excesivă de ROS și stresul oxidativ, inflamația și moartea celulară. Formarea crescută a AGE este una dintre cele mai importante consecințe ale leziunilor celulare induse de hiperglicemie. AGE-urile sunt produși ai reacției non-enzimatice dintre glucoză și grupările proteice amino sau lipidele. Acumularea de AGE în cordul diabetic poate provoca glicarea ireversibilă a proteinelor structurale, inclusiv canalele Ca^{2+} și poate duce la creșterea rigidității miocardice. În plus, AGE-urile pot stimula legăturile încrucișate ale colagenului miocardic ducând la creșterea fibrozei miocardice și, ulterior, la afectarea relaxării cardiace și la disfuncția diastolică și sistolică.

Disfuncție mitocondrială

Dovezi extinse sugerează faptul că disfuncția mitocondrială joacă un rol important în dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice. Mecanismele care stau la baza disfuncției mitocondriale și a afectării morfologiei mitocondriale includ alterarea decuplării mitocondriale induse de metabolismul energetic, stresul oxidativ, manipularea alterată a Ca^{2+} mitocondrial, modificările transcripționale și translaționale ale fosforilării oxidative și modificarea dinamicii și biogenezei mitocondriale.

Stresul oxidativ

Stresul oxidativ se definește ca o perturbare a echilibrului dintre producția de ROS și sistemul endogen de apărare antioxidantă. Stresul oxidativ mediat de hiperglicemie a fost considerat unul dintre cei mai importanți factori implicați în dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice, precum și a altor patologii cardiovasculare. Hiperglicemia este asociată cu producția crescută de ROS indiferent de forma clinică a diabetului zaharat. În cordul diabetic, apărarea antioxidantă endogenă este reprimată și nu poate contracara creșterea ROS, rezultând stres oxidativ.

Stresul oxidativ declanșează calea mitocondrială a apoptozei care poate promova remodelarea cardiacă anormală, iar aceasta la rândul său ar putea duce la anomalii structurale și funcționale miocardice la pacienții cu diabet zaharat. Creșterea apoptozei mediată de ROS joacă un rol cheie în dezvoltarea unei varietăți de afecțiuni cardiovasculare, cum ar fi insuficiența cardiacă și ateroscleroza. În plus față de promovarea apoptozei celulare, ROS poate afecta, de asemenea, fluxurile de Ca^{2+} și / sau răspunsul β -adrenergic în cardiomiocite cu afectarea contractilității.

Peroxidarea lipidelor

Tulburările metabolismului lipidic pot induce producția de ROS, atât mitocondrială cât și non-mitocondrială, la subiecții cu diabet zaharat. Un defect al utilizării glucozei în celulele miocardice duce la o creștere a oxidării AG și în consecință la creșterea producției mitocondriale de ROS. Oxidarea AG produce o cantitate mai mică de ATP per mol de oxigen decât glucoza, provocând decuplarea mitocondrială și scăderea eficienței energetice.

Mai mult, o oxidare crescută a AG poate satura și provoca depunerea lor în citosol unde induc metaboliți toxici, cum ar fi ceramida și DAG sau poate cauza expresia genelor prin interacțiunea receptorilor nucleari, ceea ce duce la creșterea eliberării ROS citosolice și mitocondriale în cardiomiocitele diabetice. ROS crescut poate induce în continuare disfuncții mitocondriale și poate reduce capacitatea de oxidare a AG, rezultând acumulare lipidică, fibroză, disfuncție diastolică și insuficiență cardiacă la persoanele cu diabet zaharat. Creșterea producției mitocondriale de ROS induce disfuncții mitocondriale în cardiomiocite, compromite producția de ATP și induce moartea celulară, ambele contribuind direct la disfuncția miocardică.

Stresul oxidativ din diabetul zaharat produce tulburări în metabolismul și structura lipidelor. Un biomarker important al stresului oxidativ este peroxidarea lipidelor, care este definită ca un proces prin care oxidanții, cum ar fi speciile de radicali liberi, atacă lipidele, rezultând radicali peroxil lipidici și hidroperoxizi lipidici care afectează membranele celulare.

AG polinesaturați din membrana celulară sunt extrem de predispuși la atacuri de ROS datorită prezenței legăturilor duble carbon-carbon. Peroxidarea lipidelor poate perturba aranjamentul stratului lipidic al membranei, inactivează receptorii și enzimele legate de membrană și crește permeabilitatea celulară. Atunci când gradul de deteriorare oxidativă copleșește capacitatea de reparare a celulelor, nivelurile ridicate de peroxizi lipidici induc deteriorarea cardiomiocitelor, facilitând astfel dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice.

Oxidarea proteinelor

Oxidarea proteinelor este o altă consecință a stresului oxidativ necontrolat cauzat de creșterea ROS. Acest proces joacă un rol important în dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice. Modificările oxidative ale cordului diabetic mediate de ROS pot altera structura membranei, plierea proteinelor, activitatea enzimelor, factorii de transcripție, cuplarea excitație-contrație și contractilitatea, provocând în cele din urmă disfuncție miocardică. În plus, ROS inactivează proteinele-cheie implicate în apărarea antioxidantă a inimii ducând la creșterea stresului oxidativ și la leziuni celulare consecutive.

Inflamația în cardiomiopatia diabetică

Hiperglicemia poate induce un răspuns inflamator prin mecanisme oxidative, rezultând fibroză cardiacă și apoptoză cardiomiocitară urmată de disfuncție cardiacă. Starea pro-inflamatorie cronică din diabetul zaharat poate duce direct sau indirect la leziuni ale celulelor miocardice.

Creșterea nivelurilor serice de TNF- α și IL-6 la pacienții cu cardiomiopatie diabetică se corelează cu gradul de deteriorare oxidativă. În plus, acești markeri inflamatori pot avea consecințe în creșterea grosimii miocardului și pot promova disfuncția contractilă cardiomiocitară, deprimând funcția miocardică și contribuind la insuficiența cardiacă. Într-adevăr, inflamația care apare de obicei în stadiile incipiente ale DZ poate afecta contractilitatea și viabilitatea cardiomiocitelor prin diferite mecanisme.

Apoptoza cardiomiocitelor

În diabet, mai multe mecanisme, inclusiv hiperglicemia, hiperlipidemia, stresul oxidativ, nivelul crescut de citokine proinflamatorii circulante, disfuncția mitocondrială, activarea caspazelor și modificarea expresiei proteinelor anti- și pro-apoptotice, pot crește ratele apoptozei în cardiomiocite. Pierderea cardiomiocitelor datorită apoptozei este unul dintre elementele cheie de inițiere a hipertrofiei cardiomiocitelor și proliferarea fibroblastelor, având ca rezultat remodelarea cardiacă și, în cele din urmă, insuficiența cardiacă.

Secundar leziunilor cardiace și apoptozei cardiomiocitelor, integritatea membranei se pierde și enzimele intracelulare, inclusiv creatinkinaza-MB (CK-MB), lactat dehidrogenaza (LDH) și aspartatul aminotransferaza (AST) sunt eliberate în sistemul circulator. Activitățile acestor enzime sunt crescute în ser ca urmare a deteriorării membranei celulare. Pe lângă aceste enzime, troponinele sunt indicatori foarte sensibili și specifici de deteriorare a mușchiului cardiac. Prin urmare, măsurarea acestor proteine în ser se face adesea pentru diagnostic și prognostic.

Contribuția ischemiei microvasculare în patogeneza cardiomiopatiei diabetice

Caracteristica patologică a complicațiilor vasculare legate de diabet reprezintă deteriorarea micro-circulației sistemice. Cele mai frecvente complicații microvasculare diabetice sunt retinopatia diabetică, nefropatia și neuropatia. Hiperglicemia alături de alți factori de risc precum hipertensiunea arterială, anomaliiile lipidelor și fumatul supun endoteliul vascular la stres

oxidativ cauzând disfuncția endotelială, cea mai timpurie anomalie la pacienții cu diabet zaharat.

S-a observat de asemenea alterarea hialinei din straturile mediale ale arteriolelor, cu aspect amorf, de sticlă mată rezultat prin descompunerea proteinelor structurale precum colagenul, și reducerea patului capilar. Îngroșarea membranei bazale capilare, formarea de microanevrisme în vasele mici, fibroza perivasculară și modificările interstițiale sunt responsabile de ischemia microvasculară cardiacă din diabet care contribuie la rigiditate miocardică, fibroză și disfuncție cardiacă.

Rolul sistemului renină-angiotensină

Dovezi recente din studii realizate pe subiecți animal și umani au demonstrat rolul semnificativ al sistemului renină-angiotensină (RAS) în disfuncția cardiacă indusă de diabet. Receptorii tuturor componentelor majore din RAS clasic, adică renină, angiotensinogen, angiotensină, enzima de conversie (ECA) și angiotensina II (AGT II) sunt exprimați la nivelul inimii. Hiperglicemia activează RAS intra-cardiac cu diverse efecte pe celulele miocardice. Nivelurile AGT intracelulare s-au dovedit a fi de 3,4 ori mai mari în cardiomiocitele pacienților cu diabet comparativ cu cei fără această afecțiune. AGT II intervine direct în hipertrofia miocitelor cardiace și proliferarea fibroblastelor cardiace. Alți factori, cum ar fi stresul oxidativ, inflamația și aldosteronul, pot contribui la efectele dăunătoare ale AGT II asupra cordului producând leziuni miocardice.

Evaluarea remodelării cardiace în cardiomiopatia diabetică

Au fost propuse diferite etape de remodelare cardiacă în stadiulizarea cardiomiopatiei diabetice: stadiu inițial, stadiu moderat și stadiu tardiv. Stadiul incipient este de obicei asimptomatic cu modificări miocardice mai ales la nivel molecular, hipertrofia ventriculară și disfuncția diastolică a VS cu fracție de ejeție a VS păstrată fiind singurele anomalii grosiere prezente.

Stadiul mediu al cardiomiopatiei diabetice este caracterizat prin hipertrofie cardiomiocitară progresivă și fibroză miocitară. Creșterea grosimii peretelui ventricular și a masei musculare în acest stadiu agravează disfuncția diastolică și duce la apariția unei disfuncții sistolice ușoare. Progresia ulterioară a bolii în stadiul tardiv este asociată cu anomalii precum neuropatie cardiacă autonomă, micro sau macroangiopatie, hipertensiune arterială, și evident, disfuncție cardiacă diastolică și sistolică.

Majoritatea cazurilor de cardiomiopatie diabetică sunt subclinice și, cel mai frecvent, asimptomatice. În primele etape există doar modificări

substructurale ale cardiomiocitelor, iar diagnosticul este posibil doar prin metode foarte sensibile ultrasonografice. Mai târziu, se dezvoltă hipertrofia miocitară și fibroza asociate cu modificări structurale precum hipertrofia VS și creșterea masei musculare. Metode convenționale de diagnostic, cum ar fi ecocardiografia, pot detecta disfuncții diastolice și / sau sistolice în stadiul moderat al cardiomiopatiei diabetice.

Modificările microvasculare semnificative și fibroza apar în miocard în stadii avansate ale cardiomiopatiei diabetice. Această etapă este de obicei asociată cu hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă evidentă și cardiopatie ischemică.

Ecocardiografia este un instrument de diagnostic relativ necostisitor pentru detectarea anomaliilor cardiace structurale și funcționale. Dopplerul transmitral (debitul sanguin măsurat la nivel valvular mitral prin undă pulsată Doppler) este tehnica uzuală de evaluare a funcției ventriculare diastolice. Funcția diastolică poate fi clasificată ca: (1) pattern normal; (2) gradul I (alterarea relaxării); (3) gradul II (pseudonormalizare); și (4) gradul III (model restrictiv). Pacienții cu disfuncție diastolică de gradul I prezintă un raport E/A < 1. La cei cu disfuncție diastolică de gradul II (model pseudonormal) se observă un raport al undelor E/A > 1 rezultat din creșterea presiunii atriale stângi din cauza defectului de relaxare al VS. Un raport E/A > 2 este caracteristic gradului III (tipar restrictiv) cu disfuncție diastolică și insuficiență cardiacă diastolică avansată.

Imagistica Doppler tisulară (TDI) măsoară viteza tisulară miocardică în timpul ciclului cardiac și poate fi utilizată pentru a evalua cantitativ funcțiile sistolice și diastolice globale și regionale ale miocardului. TDI este un instrument mai sensibil și mai specific pentru diagnosticul cardiomiopatiei diabetice comparativ cu tehnica Doppler transmitrală.

Un studiu recent a arătat că valori ale BNP > 90 pg/ml la pacienții cu diabet zaharat reprezintă un factor predictiv pozitiv pentru detectarea disfuncției VS, cu corelație ecocardiografică cu o acuratețe de 96%. Troponinele cardiace (T, N și I) sunt molecule eliberate în circulație de la nivelul miocardului lezat, în ischemie sau boală inflamatorie și pot fi utilizate de asemenea în evaluarea pacienților cu cardiopatie diabetică.

STRATEGII TERAPEUTICE PENTRU MANAGEMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Până în prezent nu există un tratament specific al cardiomiopatiei diabetice, ci numai tratamentul factorilor de risc. O mai bună înțelegere a patogeniei și fiziopatologiei bolii ne oferă opțiuni de management îmbunătățite pentru pacienții cu cardiomiopatie diabetică. Acestea includ optimizarea stilului de viață, ameliorarea controlului glicemic, terapia hipolipemiantă, gestionarea asocierii dintre hipertensiunea arterială și boala cardiovasculară, precum și managementul insuficienței cardiace.

De-a lungul timpului, terapia în diabetul zaharat tip 2 a fost centrată pe reducerea glicemiei, bazându-se pe ideea că un control glicemic strict reduce riscul de apariție a complicațiilor micro și macrovasculare asociate diabetului. Însă studii clinice mai recente efectuate pe un număr mare de pacienți cu diabet zaharat au demonstrat că deși există o legătură între nivelul HbA1c și apariția complicațiilor cronice, evidențiind efecte benefice ale controlului glicemic strict asupra complicațiilor microangiopate, acesta nu are un impact major asupra reducerii incidenței evenimentelor cardiovasculare sau asupra îmbunătățirii supraviețuirii în urma unui infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

După cum a fost menționat anterior, un control glicemic precar a fost asociat cu creșterea mortalității și a morbidității cardiovasculare. În cadrul studiului ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) s-a observat o creștere a mortalității de orice cauză la pacienții cu diabet zaharat tratați intensiv comparativ cu cei tratați în regim standard. Impactul unui control glicemic strict este, într-adevăr, unul favorabil în ceea ce privește complicațiile microangiopate ale diabetului zaharat, cu reducerea ratei de progresie și cu prevenția apariției retinopatiei și a nefropatiei diabetice, dar nu are efecte benefice majore și, posibil, are chiar efecte nefaste asupra bolii cardiovasculare aterosclerotice. Studii precum ACCORD, ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) sau VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) care au urmărit pacienți cu o durată lungă de evoluție a diabetului zaharat tip 2 și boală vasculară sau multipli factori de risc, au eșuat în a demonstra o reducere semnificativă a evenimentelor macrovasculare printr-un control glicemic intensiv. Mai mult decât atât, unele tratamente antidiabetice s-au dovedit a fi dăunătoare pacienților prin efecte adverse semnificative precum hipoglicemia sau creșterea ponderală. Prin urmare, un management adecvat al pacienților cu diabet zaharat necesită individualizarea țintelor terapeutice, în funcție de vârstă, durata de evoluție a diabetului zaharat și prezența bolii

cardiovasculare sau a altor comorbidități, pentru prevenirea complicațiilor cronice și adresarea tuturor factorilor de risc implicați în geneza acestora.

Numeroase dovezi indică faptul că asocierea diabetului zaharat și a bolii cardiovasculare are la bază și o multitudine de alți factori care pot duce la creșterea riscului cardiovascular, iar abordarea clasică, glucocentrică a pacienților cu diabet zaharat a fost înlocuită cu cea modernă, multifactorială și interdisciplinară. Astfel, bolile cardiovasculare, dar și complicațiile microangiopate, sunt favorizate de coexistența diabetului zaharat, în special a diabetului zaharat tip 2, cu alți factori de risc cardiometabolic precum dislipidemia aterogenă, obezitatea abdominală și hipertensiunea arterială. Interacțiunile dintre disglucemie și factorii de risc menționați anterior sunt evidențiate și prin includerea acestora în criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic.

Cu toate că există multiple definiții și criterii de diagnostic pentru sindromul metabolic, majoritatea ghidurilor prezintă elemente comune precum cele prezentate anterior, alături de care se regăsesc starea protrombotică, hipofibrinolică, disfuncția endotelială, inflamația subclinică, ficatul gras nonalcoolic, hiperuricemia, hiperleptinemia, creșterea activității sistemului nervos simpatic și creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Deși etiopatogenia sindromului metabolic este una complexă, cu numeroase interacțiuni între factori genetici, metabolici, hormonal și, nu în ultimul rând, de mediu, în centrul mecanismelor ce duc la apariția acestui conglomerat de factori de risc cardiometabolic stau insulinorezistența și hiperinsulinismul. În plus, excesul de țesut adipos duce la secreția crescută de leptină, angiotensinogen, inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1) și citokine proinflamatorii care, la rândul lor, cresc riscul cardiometabolic. Tot în cadrul obezității scade secreția de adiponectină, moleculă cu rol antiinflamator, antiaterogenic, de reglare a sensibilității la insulină și, consecutiv, de prevenție cardiometabolică.

Astfel, la pacienții cu diabet zaharat, cu atât mai mult la cei cu diabet zaharat tip 2 din care aproximativ 80% prezintă suprapondere sau obezitate și care asociază de obicei multipli alți factori de risc cardiovascular, este recomandat un tratament multifactorial ce include, alături de controlul glicemic și optimizarea stilului de viață cu control ponderal, tratamentul hipertensiunii arteriale și al dislipidemiei și inițierea administrării, în cazul persoanelor cu un risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, a unui antiagregant plachetar (Tabelul 2).

Tabelul 2. Țintele terapeutice recomandate pacienților cu diabet zaharat (adaptat după *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, European Heart Journal (2020) 41, 255-323*).

TA	<ul style="list-style-type: none"> - TAS 130 mmHg la majoritatea adulților, < 130 mmHg dacă este tolerată, însă nu < 120 mmHg - TAS între 130-139 mmHg la pacienții cu vârste > 65 ani, dacă este tolerată - TAD între 70-80 mmHg
HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> - Ținta HbA1c la majoritatea adulților, < 7% - Ținte mai stricte ale HbA1c, < 6,5%, ar putea fi recomandate, individualizat, dacă pot fi atinse fără hipoglicemie semnificativă sau alte efecte adverse - Ținte mai puțin stricte ale HbA1c, < 8% sau chiar ≤ 9% ar putea fi potrivite pacienților vârstnici
Profil lipidic (LDLc)	<ul style="list-style-type: none"> - La pacienții cu RCV foarte înalt, se recomandă o țintă a LDLc < 55 mg/dl și reducerea LDLc cu cel puțin 50% - La pacienții cu RCV înalt, se recomandă o țintă a LDLc < 70 mg/dl și reducerea LDLc cu cel puțin 50% - La pacienții cu risc CV moderat, se recomandă o țintă a LDLc < 100 mg/dl
Antiagregare plachetară	La pacienții cu RCV înalt sau foarte înalt
Fumat	Oprirea este obligatorie
Activitate fizică	Moderată spre viguroasă, ≥ 150 minute/săptămână, exerciții combinate de tip aerob și de rezistență
Greutate corporală	Țintiți către stabilizarea greutateii la pacienții supraponderali și obezi cu DZ, cu echilibru caloric și către scădere ponderală la pacienții cu scăderea toleranței la glucoză pentru prevenția DZ
Alimentație	Reducerea aportului caloric este recomandată pacienților cu DZ tip 2 pentru scăderea ponderală; nu există o repartitie ideală a glucidelor, proteinelor și lipidelor adecvată tuturor pacienților cu diabet zaharat

DZ – diabet zaharat, HbA1c – hemoglobina A1c, LDLc – LDL colesterol, RCV – risc cardiovascular, TA – tensiune arterială, TAS – tensiune arterială sistolică, TAD – tensiune arterială diastolică

În ceea ce privește optimizarea stilului de viață, este recomandată menținerea statusului ponderal în cazul persoanelor normoponderale sau scăderea ponderală în cazul persoanelor cu suprapondere sau obezitate, activitatea fizică moderată-intensă, preferabil atât de tip aerob, cât și de rezistență, pentru cel puțin 150 minute pe săptămână (dacă nu există contraindicații) și, obligatoriu, oprirea fumatului. Alimentația trebuie să fie individualizată, echilibrată, variată, cu alimente cât mai puțin procesate, bogate în nutrienți, și, în unele situații, hipocalorică, fără să existe o recomandare specifică pentru repartiția macronutrienților adecvată tuturor pacienților cu diabet zaharat. Cu toate acestea, este încurajată înlocuirea băuturilor îndulcite cu consumul de apă și evitarea alimentelor bogate în glucide simple, acizi grași saturați și polinesaturați trans, cu adoptarea unei diete de tip mediteranean pentru reducerea riscului cardiovascular, bogate în fructe, legume, cereale integrale și cu predominanța acizilor grași mononesaturați și polinesaturați cis în cadrul lipidelor. Totodată, se recomandă limitarea consumului de alcool la cel mult 2 porții pe zi la bărbați și la o porție pe zi la femei, iar a celui de sodiu la cel mult 2300 mg/zi.

Asocierea diabetului zaharat cu hipertensiunea arterială este frecvent întâlnită în practica curentă. Prevalența hipertensiunii arteriale este de 2 ori mai crescută la pacienții cu diabet zaharat, pacienții cu hipertensiune arterială au un risc de 3 ori mai mare de a dezvolta diabet zaharat, iar coexistența celor două afecțiuni crește riscul cardiovascular de 3-5 ori. Dacă în cazul diabetului zaharat tip 2 hipertensiunea arterială este frecvent întâlnită ca factor de risc suplimentar și comorbiditate, în cazul diabetului zaharat tip 1, creșterea valorilor tensiunii arteriale poate fi cauzată de complicațiile microangiopate, mai specific, de afectarea renală. Pentru realizarea cardio- și renoprotecției, a protecției cerebrale și metabolice la acești pacienți, este necesar controlul glicemic și al valorilor tensiunii arteriale, alături de managementul tuturor factorilor de risc cardiovascular suplimentari. Primul pas al tratamentului este reprezentat de diagnosticul precoce, corect și complet al acestor afecțiuni. Ghidul Societății Europene de Cardiologie din anul 2018 recomandă utilizarea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în cazul pacienților diabetici aparent normotensivi, datorită asocierii frecvente a celor două patologii.

Interdisciplinaritatea diabet zaharat – hipertensiune arterială este esențială și prin prisma unor mijloace terapeutice comune sau a impactului unor agenți farmacologici utilizați în tratamentul unei afecțiuni asupra celeilalte. În ceea ce privește tratamentul non-farmacologic, scăderea ponderală obținută printr-o dietă echilibrată și prin activitate fizică regulată și aceste schimbări de stil de viață în sine au efecte benefice asupra valorilor

tensiunii arteriale și, bineînțeles, asupra valorilor glicemice. Totodată, oprirea fumatului, recomandată tuturor, inclusiv pacienților cu diabet zaharat, poate avea efecte benefice asupra valorilor tensiunii arteriale. Apoi, în ceea ce privește tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat, conform ghidului Societății Europene de Cardiologie realizat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului, se recomandă ca ținta tensiunii arteriale sistolice să fie între 120-130 mmHg la persoanele sub 65 ani, cu o țintă între 130-140 mmHg în cazul celor peste 65 ani și cu o țintă a tensiunii arteriale diastolice între 70-80 mmHg, indiferent de vârstă, toate acestea dacă valorile sunt bine tolerate de către pacient. Mai mult, este recomandată, în absența contraindicațiilor, includerea unui blocant al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, fie al unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei fie al unui blocant al receptorilor angiotensinei II în schema terapeutică a pacienților cu hipertensiune și diabet zaharat, în special dacă aceștia prezintă și afectare de organ țintă precum albuminurie, proteinurie sau hipertrofie ventriculară stângă. Totodată, este recomandată terapia dublă antihipertensivă, preferabil într-o singură tabletă pentru a crește aderența la tratament, iar combinația recomandată este cea dintre un blocant al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și un blocant al canalelor de calciu sau un diuretic tiazidic-like.

Un rol central în progresia aterosclerozei la pacienții cu diabet zaharat – și nu numai – îl are prezența dislipidemie. Dislipidemia întâlnită în diabetul zaharat, considerată a fi o dislipidemie de tip aterogen, constă în anomalii ale tuturor lipoproteinelor plasmatică, în special ale trigliceridelor în sensul creșterii valorilor acestora atât preprandial cât și postprandial și ale HDL-colesterolului în sensul scăderii acestuia. Alte caracteristici ale acestui tip de dislipidemie sunt reprezentate de creșterea tuturor lipoproteinelor bogate în trigliceride precum chilomicronii și remnanții VLDL, cu un LDL-colesterol care variază de la valori normale la valori moderat-crescute, dar cu creșterea numărului de particule mici și dense de LDL. Aceste componente ale dislipidemie diabetice nu sunt anomalii izolate, ci sunt interdependente din punct de vedere metabolic și fiziopatologic. Este important de remarcat faptul că, la pacienții cu diabet zaharat, nu doar LDL-colesterolul este un predictor al bolii cardiovasculare aterosclerotice, ci și lipoproteinele bogate în trigliceride. Aceasta este cauzată, în parte, de modificările sensibilității la insulină, de creșterile concentrației de acizi grași liberi și de inflamația subclinică, cu supraproducția și scăderea catabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride, iar modificările HDL-colesterolului și ale LDL-colesterolului sunt o consecință a acestor alterări.

În ceea ce privește tratamentul farmacologic al dislipidemieii la pacienții cu diabet zaharat, statinele sunt recomandate ca primă linie terapeutică, atât pentru a atinge țintele LDL-colesterolului, cât și pentru prevenția evenimentelor cardiovasculare și pentru reducerea mortalității cardiovasculare. Astfel, în cazul pacienților cu risc cardiovascular moderat, ținta LDL-colesterolului este < 100 mg/dl, în cazul celor cu risc înalt, < 70 mg/dl și o reducere de cel puțin 50%, iar în cazul celor cu risc cardiovascular foarte înalt, < 55 mg/dl și o reducere de cel puțin 50%. Dacă țintele amintite nu sunt atinse, este recomandată adăugarea de ezetimib la tratamentul cu statină sau chiar a unui inhibitor de PCSK9 (anticorpi monoclonali care inhibă proprotein convertaza subtilisin/kexina tip 9). Pentru reducerea nivelului crescut al trigliceridelor, este recomandată în primul rând optimizarea stilului de viață alături de un control glicemic bun. Tratamentul cu fibrați este recomandat doar în cazul pacienților la care administrarea statinelor și măsurile precizate anterior nu sunt suficiente, iar opțiuni alternative, suplimentare tratamentului cu statine, pentru a reduce nivelul trigliceridelor sunt reprezentate de acizi grași omega-3 în doză crescută (4 grame pe zi) sau de icosapent-etil.

Tratamentul farmacologic al diabetului zaharat și impactul acestuia asupra bolilor cardiovasculare

În ceea ce privește tratamentul antihyperglicemiant, după cum a fost menționat anterior, în studiul ACCORD s-a observat că în cazul pacienților cu antecedente de evenimente cardiovasculare sau cu risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, controlul glicemic obținut prin intermediul unui tratament convențional și-a demonstrat superioritatea în ceea ce privește efectul asupra mortalității de orice cauză și a mortalității cardiovasculare față de tratamentul intensiv. Acest studiu a fost chiar sistat din cauza creșterii mortalității în grupul pacienților tratați intensiv, în timp ce, în ambele grupuri, persoanele cu episoade de hipoglicemii severe în antecedente au prezentat o rată mai crescută a mortalității.

Acestea observații au condus la schimbarea dezideratului în tratamentul diabetului zaharat de la "the lower the better" în ceea ce privește nivelul glicemiei, la scopul de a atinge valori glicemice optime, dar cu evitarea hipoglicemiilor și, ulterior, a creșterii ponderale, cu individualizarea consecutivă a țăintelor terapeutice.

O nouă schimbare de paradigmă în tratamentul antihyperglicemiant în diabetul zaharat tip 2 s-a produs odată cu apariția controverselor legate de siguranța cardiovasculară a agenților farmacologici antidiabetici după

publicarea unei metaanalize în care administrarea de rosiglitazonă, o moleculă din clasa tiazolidindionelor, la pacienții cu diabet zaharat tip 2, ulterior suspendată, a fost asociată cu o creștere semnificativă a riscului de infarct miocardic acut și cu o semnificație statistică la limită pentru creșterea mortalității cardiovasculare. Aceste rezultate însoțite de observațiile deja bine cunoscute legate de asocierea frecventă a diabetului zaharat cu bolile cardiovasculare, au dus la conturarea necesității realizării unor studii de siguranță cardiovasculară a medicației antidiabetice, iar FDA (U.S. Food and Drug Administration) și EMA (European Medicines Agency) au publicat ulterior reglementări referitoare la modul în care această siguranță trebuie evaluată și anume prin intermediul unor studii de scară largă denumite cardiovascular outcome trials (CVOTs). Încă din anul 2008 au fost efectuate mai multe trialuri clinice de non-inferioritate cu obiective cardiovasculare pentru a urmări efectul moleculelor antihyperglicemice non-insulinice noi, din punct de vedere al siguranței cardiovasculare, pentru a obține avizul de comercializare. Studiile de tip CVOT realizate până acum au evaluat 3 clase de agenți antihyperglicemici și anume agonistii de receptor de glucagon-like peptide 1 (AR GLP-1), inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (iDPP-4) și inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză (iSGLT2) versus placebo, la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Trialurile clinice SAVOR (saxagliptin), TECOS (sitagliptin), EXAMINE (alogliptin), ELIXA (lixisenatid) și EXSCEL (exenatide) au dovedit siguranță cardiovasculară. Două studii clinice recente cu inhibitori de SGLT-2, EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) și CANVAS (canagliflozin) au raportat în schimb o reducere semnificativă a incidenței evenimentelor cardiovasculare, beneficii datorate, în parte, și reducerii evenimentelor asociate insuficienței cardiace, prin diferite mecanisme.

După ce anumiți reprezentanți ai AR GLP-1 și iSGLT2 au dovedit reducerea mortalității de orice cauză, a mortalității cardiovasculare și reducerea morbidității precum riscul de evenimente cardiovasculare nefatale sau a ratei de spitalizări pentru insuficiență cardiacă, inițial la pacienții cu diabet zaharat și, ulterior, chiar și la pacienți fără această afecțiune metabolică (studiul DAPA-HF realizat cu iSGLT2- dapagliflozin, la pacienți cu insuficiență cardiacă, atât cu, cât și fără diabet zaharat, a indicat beneficii în ambele grupuri), cu fiecare an, au apărut noi recomandări în ceea ce privește tratamentul antihyperglicemiant. Astfel, alegerea unui tratament pentru diabetul zaharat tip 2 a devenit mult mai mult decât simpla alegere a unui agent farmacologic care scade valorile glicemice – acest proces înseamnă, de fapt, alegerea unor molecule care se adresează pacientului ca unui întreg, cu obținerea controlului glicemic, concomitent cu reducerea riscului de

hipoglicemie, de creștere în greutate alături de reducerea riscului cardiovascular și chiar de evenimente renale.

Studiul de fază III DECLARE-TIMI 58 a dus la o schimbare de paradigmă privind tratamentul diabetului zaharat tip 2 prin faptul că dapagliflozin a dovedit o reducere semnificativă statistic a obiectivului compus din spitalizare pentru insuficiență cardiacă și decese de cauză cardiovasculară versus placebo.

Consecutiv, conexiunile dintre cardiologie și diabetologie au devenit din ce în ce mai evidente, atât în ceea ce privește mecanismele fiziopatologice, cât și în ceea ce privește tratamentul afecțiunilor deoarece aceste noi posibilități terapeutice în diabetul zaharat nu doar că ameliorează profilul glicemic, ci și reduc riscul cardiovascular și cresc speranța de viață, cu impact semnificativ asupra mortalității și morbidității pacienților cu diabet zaharat tip 2. Scopul tratamentului în diabetul zaharat tip 2 a devenit scăderea valorilor glicemice, dar doar prin intermediul agenților farmacologici care și-au dovedit, alături de eficiență, siguranța cardiovasculară și chiar beneficiile cardiovasculare, alături de controlul valorilor tensiunii arteriale și de reducerea, conform țintelor stabilite, a LDL-colesterolului.

Ultimele evidențe rezultate din trialurile clinice au determinat Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) și Asociația Americană de Diabet (ADA) să stabilească un consens actualizat despre managementul diabetului zaharat tip 2. În ceea ce privește impactul cardiovascular al claselor de antidiabetice clasice, biguanidele, reprezentate în principal prin cea mai utilizată moleculă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 și anume metforminul, este considerat a fi sigur din punct de vedere cardiovascular, chiar cu anumite posibile efecte benefice asupra bolii cardiovasculare aterosclerotice. Deși pioglitazona, o moleculă din clasa tiazolidindionelor ar putea avea efecte favorabile asupra bolii cardiovasculare aterosclerotice, inclusiv prin acțiunea sa asupra insulinorezistenței, toată această clasă este asociată cu un risc crescut de insuficiență cardiacă și nu este recomandată pacienților cu această afecțiune din cauza retenției hidrosaline, în timp ce sunt descrise și alte posibile efecte adverse non-cardiace. Dacă meglitinidele și inhibitorii de α -glucozidază sunt din ce în ce mai puțin utilizați, derivații de sulfoniluree, considerați siguri din punct de vedere cardiovascular, sunt totuși recomandați cu prudență în special la persoanele în vârstă din cauza riscului de hipoglicemii, de creștere în greutate și chiar din cauza unor studii cu sulfonilureice de generație mai veche pentru care există observații legate de creșterea mortalității și morbidității cardiovasculare. Astfel, metforminul, principalul reprezentant din clasa biguanidelor, continuă să fie prima opțiune terapeutică pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat tip 2.

Conform recomandărilor acestui consens, selecția medicamentelor adăugate la terapia cu metformin se face după mai multe considerente precum prezența bolii cardiovasculare, a insuficienței cardiace sau a bolii cronice de rinichi, precum și riscul de hipoglicemie sau de creștere în greutate, siguranță, tolerabilitate și costuri, alături de preferința pacientului. Nu este, așadar, surprinzătoare, schimbarea recomandărilor societăților de diabet și de cardiologie odată cu studiile ce au indicat beneficii în ceea ce privește mortalitatea, evenimentele cardiovasculare nonfatale și insuficiența cardiacă în cazul claselor noi de agenți antihyperglicemianți precum AR GLP-1 și iSGLT2. Astfel, prin prisma efectelor favorabile asupra aterosclerozei, AR GLP-1 sunt recomandați în special în tratamentul pacienților cu diabet zaharat și istoric de boli cardiovasculare aterosclerotice sau cu un risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, iar iSGLT-2 în special pacienților cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă sau cu un risc crescut de a dezvolta această afecțiune, datorită beneficiilor asupra ratei spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă sau pacienților cu diabet zaharat și boală cronică de rinichi datorită beneficiilor renale.

Ghidul din anul 2019 al European Society of Cardiology (ESC) realizat în colaborare cu European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomandă, în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2 fără tratament anterior, inițierea, chiar în monoterapie, a unui AR GLP-1 sau a unui iSGLT2 la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică sau la cei cu risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, adică pacienți cu afectare de organ țintă sau cu multipli factori de risc cardiovascular.

Ghidul din anul 2020 al American Diabetes Association (ADA) recomandă totuși ca prima linie de tratament la pacienții cu diabet zaharat tip 2 să fie reprezentată de optimizarea stilului de viață alături de metformin, deși în cazul pacienților cu indicatori de risc crescut sau cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau boală cronică de rinichi este recomandată, independent de valoarea hemoglobinei A1c, de ținta individualizată a acestui parametru și de utilizarea metforminului, medicația protectoare cardiovasculară. În cazul pacienților cu diabet zaharat, boală cardiovasculară aterosclerotică dovedită sau cu indicatori de risc crescut precum vârsta ≥ 55 ani cu stenoze coronariene, carotidiene sau arteriale periferice $> 50\%$ sau cu hipertrofie ventriculară stângă se recomandă fie un AR GLP-1, fie un iSGLT-2 cu beneficii cardiovasculare dovedite, iar aceste clase se pot asocia dacă nivelul hemoglobinei A1c nu este în țintă. La pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă, mai ales dacă fracția de ejeție a ventriculului stâng este $< 45\%$ și la pacienții cu boală cronică de rinichi, în special în cazul celor cu boală renală diabetică și albuminurie, se recomandă

tratamentul cu iSGLT-2 cu beneficii dovedite, cu excepția situațiilor în care predomină scăderea ratei filtrării glomerulare și riscul crescut de evenimente cardiovasculare în care este recomandat, din nou, tratamentul cu un AR GLP-1 ca alternativă la iSGLT-2. Aceste două clase de antidiabetice se regăsesc în multiple situații în algoritmul de tratament, inclusiv în cazurile în care pacienții cu diabet zaharat tip 2 nu prezintă risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, boală cardiovasculară aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau boală cronică de rinichi, dar predomină riscul de hipoglicemii sau necesitatea stabilizării greutateii corporale și chiar scăderea ponderală.

Medicația pe linie incretinică

Incretinele sunt un tip de hormoni peptidici produși în celulele entero-endocrine din epiteliul intestinal în urma ingestiei de alimente și sunt reprezentate în principal de peptidul glucagon-like 1 (GLP-1) sintetizat în celulele L din ileon și colon și de peptidul insulinotropic dependent de glucoză (GIP) produs în celulele K din duoden și din prima porțiune a jejunului. Acestea au un timp de înjumătățire scurt și sunt inactivate, în câteva minute, de către enzima dipeptidil peptidaza-4 (DPP-4). Principalele acțiuni ale incretinelor au loc asupra celulelor pancreatice, asupra stomacului și asupra sistemului nervos central și constau în stimularea secreției de insulină și inhibarea secreției de glucagon dependente de nivelul glicemiei, stimularea proliferării celulelor beta-pancreatice și inhibarea apoptozei acestora, întârzierea evacuării gastrice și stimularea sațietății, toate acestea cu efecte consecutive de îmbunătățire a controlului glicemic și de scădere ponderală. Deoarece în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2 are loc scăderea secreției și a acțiunii incretinelor, au apărut agenții farmacologici antihyperglicemianți care acționează fie prin mecanism similar GLP-1 nativ, dar cu ajutorul unei structuri chimice distincte care conferă rezistență la degradarea mediată de DPP-4 și anume agoniștii de receptor de glucagon-like peptide 1 (AR GLP-1), fie prin inhibarea acestei enzime cu prelungirea acțiunii incretinelor endogene și anume inhibitorii dipeptidil peptidazei-4 (iDPP-4).

Agoniștii receptorilor GLP-1

Dacă principalele efecte ale GLP-1 nativ sunt cele prezentate anterior și anume controlul glicemic și cel ponderal prin efectele asupra celulelor pancreatice, tubului digestiv și sistemului nervos central, în diverse studii au fost demonstrate și efectele benefice, pleiotrope, asupra sistemului cardiovascular. Astfel, GLP-1 are efecte de scădere a inflamației, a injuriei ischemice și a proliferării musculaturii netede, cu acțiuni antiagregante și de

ameliorare a funcției ventriculare stângi, a stabilității plăcii de aterom, a funcției endoteliale și a fluxului sanguin. Totodată, inclusiv AR GLP-1 au dovedit, alături de scăderi importante ale nivelului HbA1c, fără a crește riscul de hipoglicemii și de scăderea greutății corporale prin stimularea sațietății și cardioprotecție, neuroprotecție și chiar, în unele situații, renoprotecție. Datorită acțiunilor benefice multiple la nivel vascular și la nivelul cordului și în special în urma studiilor de outcome cardiovascular care au indicat, în cazul anumitor molecule, scăderea morbidității și a mortalității cardiovasculare (și chiar a celei de orice cauză), AR GLP-1 au devenit clasa terapeutică antihyperglicemiantă recomandată cât mai precoce în tratamentul pacienților cu boală cardiovasculară aterosclerotică dovedită sau cu indicatori de risc crescut. Mai mult, aceste molecule sunt recomandate la intensificarea tratamentului diabetului zaharat tip 2, anterior inițierii insulinoterapiei bazale, în absența unor simptome și semne sugestive pentru insulinopenie și în absența unei hemoglobine A1c extrem de crescute, de obicei peste 11%, situații în care se va opta de la început pentru tratamentul cu insulină.

AR GLP-1 sunt administrați sub formă de injecții subcutanate și se împart în 2 categorii și anume agoniști cu durată scurtă de acțiune sau prandiali (exenatidul și lixisenatidul) care au efecte mai marcate asupra scăderii glicemiei postprandiale și asupra întârzierii evacuării gastrice și cei cu durată lungă de acțiune sau bazali (liraglutidul, semaglutidul, dulaglutidul și exenatidul cu eliberare prelungită), cu acțiune predominantă asupra glicemiei à jeun. Totodată, există în prezent și o formulare a semaglutidului cu administrare pe cale orală, aprobat, în acest moment, doar în Statele Unite ale Americii. Această clasă terapeutică poate fi împărțită și în funcție de structură și anume derivații de exendin-4 precum exenatidul și lixisenatidul și analogii GLP-1 uman precum liraglutidul, semaglutidul și dulaglutidul, care au un profil de tolerabilitate ameliorat și beneficii cardiovasculare mai marcate. Efectele adverse ale AR GLP-1 sunt reprezentate, în primul rând, de cele digestive și anume greața, vărsăturile și scaunele diareice, simptome care diminuează în timp. Au fost investigate și alte efecte adverse precum riscul de pancreatită acută sau de carcinom medular tiroidian, deși majoritatea dovezilor nu indică creșterea acestora, iar în ceea ce privește semaglutidul, acesta pare a fi asociat cu augmentarea riscului de complicații oftalmologice precum hemoragiile în vitros, cecitatea sau necesitatea laserterapiei sau a injecțiilor intravitreene cu anti-factor de creștere vasculară, la pacienții cu retinopatie diabetică în antecedente, cel mai probabil cauzată de ameliorarea cu rapiditate a controlului glicemic.

În ceea ce privește studiile de outcome cardiovascular, studiul LEADER efectuat cu AR GLP-1 liraglutid pe un lot de pacienți cu diabet

zaharat din care majoritatea cu antecedente de boală cardiovasculară, iar ceilalți cu risc cardiovascular crescut, a arătat reducerea semnificativă a obiectivului compozit primar ce include infarctul miocardic nonfatal, accidentul vascular cerebral nonfatal și mortalitatea cardiovasculară, alături de scăderea riscului de deces de orice cauză. Studiul SUSTAIN-6 realizat cu semaglutid pe o populație similară, a demonstrat reducerea semnificativă a obiectivului compozit primar ce include infarctul miocardic nonfatal, accidentul vascular cerebral nonfatal și mortalitatea cardiovasculară, iar studiul REWIND care a investigat efectele tratamentului cu dulaglutid asupra unei populații de pacienți cu un procent mai scăzut de antecedente de evenimente cardiovasculare, dar oricum la risc crescut, a arătat de asemenea reducerea semnificativă a obiectivului compozit primar.

Studiul EXSCEL realizat cu exenatid cu eliberare prelungită la pacienți cu boală cardiovasculară sau cu risc crescut a dovedit neutralitatea preparatului, iar studiul ELIXA cu lixisenatid care a cuprins doar pacienți cu sindrom coronarian acut în ultimele 6 luni a indicat rezultate similare, de neutralitate cardiovasculară. Nu în ultimul rând, studiul PIONEER-6 efectuat cu semaglutid administrat pe cale orală la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și risc cardiovascular crescut, a dovedit, de asemenea, neutralitate și, astfel, siguranță cardiovasculară, cu toate că a arătat reducerea cu 51% a deceselor de cauză cardiovasculară. Toate aceste dovezi, alături efectele benefice pleiotrope ale AR GLP-1 au condus la recomandarea acestei clase terapeutice pentru protecția cardiovasculară a pacienților cu diabet zaharat tip 2, bineînțeles în absența contraindicațiilor precum afectarea renală severă sau sarcina.

Inhibitorii DPP-4

Deoarece această clasă terapeutică prelungeste acțiunea incretinelor endogene, efectul de scădere a valorilor glicemice și, consecutiv, a hemoglobinei A1c este modest, cu neutralitate asupra greutății corporale, dar cu risc minim de hipoglicemie. Mai mult, în contextul în care inhibitorii DPP-4 se administrează pe cale orală și au dovedit siguranță cardiovasculară, aceștia sunt recomandați în ghidurile terapeutice după metformin, AR GLP-1 și iSGLT2, în special la pacienții la care predomină necesitatea evitării hipoglicemiilor sau a creșterii ponderale, în absența contraindicațiilor precum sarcina.

Studiile de outcome cardiovascular realizate cu această clasă de antihiperglicemice au dovedit, în principal, neutralitate cardiovasculară precum studiul TECOS (cu sitagliptin), EXAMINE (cu alogliptin), CAROLINA

și CARMELINA (cu linagliptin) și SAVOR-TIMI 53 (cu saxagliptin). Totuși, acest ultim studiu a arătat o creștere semnificativă a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă, în special la pacienți cu afecțiune preexistentă, cu niveluri crescute ale peptidelor natriuretice sau cu boală cronică de rinichi, motiv pentru care saxagliptinul nu este recomandat în cazul persoanelor cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă. Totodată, este important de menționat faptul că AR GLP-1 nu se asociază cu iDPP-4 la pacienții cu diabet zaharat tip 2 deoarece combinația nu oferă efecte benefice suplimentare și ar putea crește riscul apariției efectelor adverse.

Inhibitorii de SGLT-2

Inhibitorii de SGLT-2 reprezintă o nouă clasă de agenți farmacologici antidiabetici non-insulinici, administrați pe cale orală, care acționează prin inhibarea SGLT2 la nivelul tubului contort proximal, astfel inhibându-se reabsorbția glucozei cu până la 40%. Prin acest mecanism are loc eliminarea urinară zilnică a circa 70 g glucoză și, consecutiv, creșterea diurezei cu 200-300 ml, efecte independente de funcția beta-celulară, cu reducerea HbA1c cu până la 0,5-1,5%.

Inhibitorii de SGLT-2 determină secundar și o diminuare a valorilor tensiunii arteriale, predominant a celor sistolice, inițial prin diureza osmotică, ulterior și prin inhibarea sistemului renină-angiotensină, local, independent de scăderea în greutate sau a valorilor glicemice.

Canagliflozinul a fost asociat cu îmbunătățirea profilului lipidic prin creșterea HDLc și scăderea LDLc și a trigliceridelor. De asemenea, nivelul acidului uric seric este redus de aceste molecule cu până la 18%, efect susținut până la 2 ani. Inhibitorii de SGLT2 stimulează excreția acidului uric fie prin mecanism direct pe sistemul transportor, fie indirect prin reducerea reabsorbției sodiului la nivelul tubului contort proximal.

Inhibitorii SGLT2 îmbunătățesc umplerea ventriculară prin reducerea presarcinii, secundar natriurezei și diurezei osmotice și prin reducerea postsarcinii, prin scăderea tensiunii arteriale și îmbunătățirea rezistenței vasculare. Spre deosebire de diureticele clasice, aceste gliflozine modulează funcția tubului contort proximal și reduc selectiv volumul interstițial cu modificări minime în volumul sangvin, efect ce limitează reflexul neuro-umoral aberant care apare în depleția intravasculară. Răspunsul natriuretic determină, prin feedback tubuloglomerular, vasoconstricția arteriolei aferente și reducerea hipertensiunii intraglomerulare, asigurând totodată și protecția nefronilor. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor SGLT2 și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau a blocanților de receptor de

angiotensină care determină vasodilatația arteriolei eferente, va duce la scăderea inițială a ratei de filtrare glomerulară, ce se va ameliora și stabiliza ulterior.

Prin inducerea glicozuriei, inhibitorii SGLT-2 declanșează o schimbare a metabolismului crescând lipoliza, preluarea acizilor grași ne-esterificați și generarea corpiilor cetonici (în special a beta hidroxibutiratului) care reprezintă o sursă alternativă de energie miocardică. Creșterea nivelului de corpi cetonici rezultă pe de o parte din creșterea glucagonemiei, iar pe de altă parte prin scăderea eliminării acestora prin urină. Deși dovezile sunt insuficiente, conceptul de bază este că beta hidroxibutiratul este oxidat preferențial în cardiomiocite și îmbunătățește funcția cardiacă și eficiența mecanică, spre deosebire de acizii grași ne-esterificați sau glucoză.

O altă ipoteză ar fi că inhibitorii SGLT-2 inhibă schimbătorul Na^+/H^+ izoforma 1 (NHE1) de la nivelul miocardului. Pe modelele experimentale, în insuficiența cardiacă, activarea NHE1 determină creșterea sodiului și a calciului citosolic. Recent s-a demonstrat că empagliflozin inhibă NHE1 de la nivelul cardiomiocitului, reducând astfel nivelul citosolic de sodiu și calciu, crescând însă nivelul de calciu intramitocondrial. Mecanismul prin care inhibitorii SGLT2 inhibă NHE1 nu sunt pe deplin cunoscute. Aceștia determină natriureză prin inhibarea activității NHE3 de la nivelul tubului contort proximal. NHE3 mediază reabsorbția sodiului la nivel tubular, iar expresia sa este crescută în insuficiența cardiacă, astfel că inhibiția NHE3 este benefică în homeostazia sodiului și ameliorarea insuficienței cardiace. Prin urmare, inhibiția NHE1 și NHE3 ar putea fi un mecanism cardio-renal prin care inhibitorii SGLT2 previn sau tratează insuficiența cardiacă.

Deși inițial au fost concepuți pentru tratarea hiperglicemiei, studiile au dovedit că inhibitorii SGLT2 asigură și protecție cardio-renală, prevenind progresia bolii cardiovasculare și a bolii cronice de rinichi. Mai mult, studii recente realizate pe subiecți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, cu sau fără diabet zaharat, precum DAPA-HF (dapagliflozin) și EMPEROR-Reduced (empagliflozin) au dovedit beneficii în ambele grupuri în ceea ce privește outcome-ul compozit ce cuprinde mortalitatea cardiovasculară și spitalizările pentru insuficiență cardiacă. Studii viitoare sau aflate deja în desfășurare realizate pe loturi de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată precum EMPEROR-Preserved vor aduce informații suplimentare asupra beneficiilor multiple ale inhibitorilor SGLT2.

BIBLIOGRAFIE

1. “Addendum. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S111–S134.” *Diabetes Care*, vol. 43, no. 8, 2020, pp. 1977–1978., doi:10.2337/dc20-ad08.
2. “Addendum. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S98–S110.” *Diabetes Care*, vol. 43, no. 8, 2020, pp. 1979–1979., doi:10.2337/dc20-ad08a.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255-323, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
4. Mach F, Baigent, C, Catapano, AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111-188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th edition. Brussels, Belgium. 2019.
6. Timar, R, Vlad, A, Munteanu, M, et al. *Diabetul zaharat și bolile metabolice. Pentru studenții Facultății de Medicină. UMFT, Timișoara*, 2018
7. Timar B, Gaiță L. *Riscul cardiovascular în diabetul zaharat. Diabet zaharat 2020. Viața Medicală, Editura MEDICHUB MEDIA, București*, 2020.
8. National Institutes of Health. *The Framingham Heart Study: Laying the Foundation for Preventive Health Care* [Internet]. Office of Science Policy. 2017. Available from: <https://www.nih.gov/sites/default/files/about-nih/impact/framingham-heart-study.pdf>
9. Resolution 66/2. *Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*. New York: United General Assembly. 16 Sept 2011
10. Smith R. *The power of prevention*. Vol. 14, *Rehab management*. 2001
11. Williams B, Mancia, G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021-3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy399>.
12. Adebisi, Olubunmi A., et al. “Naringin Reduces Hyperglycemia-Induced Cardiac Fibrosis by Relieving Oxidative Stress.” *Plos One*, vol. 11, no. 3, 2016, doi:10.1371/journal.pone.0149890.
13. Andersson, Daniel C., et al. “Mitochondrial Production of Reactive Oxygen Species Contributes to the β -Adrenergic Stimulation of Mouse Cardiomyocytes.” *The Journal of Physiology*, vol. 589, no. 7, 2011, pp. 1791–1801., doi:10.1113/jphysiol.2010.202838.
14. Blonde, Lawrence. “Benefits and Risks for Intensive Glycemic Control in Patients With Diabetes Mellitus.” *The American Journal of the Medical Sciences*, vol. 343, no. 1, 2012, pp. 17–20., doi:10.1097/maj.0b013e31823ea23e.

15. Boudina, Sihem, and E. Dale Abel. "Diabetic Cardiomyopathy Revisited." *Circulation*, vol. 115, no. 25, 2007, pp. 3213–3223., doi:10.1161/circulationaha.106.679597.
16. Brunvand, Leif, et al. "Advanced Glycation End Products in Children with Type 1 Diabetes and Early Reduced Diastolic Heart Function." *BMC Cardiovascular Disorders*, vol. 17, no. 1, 2017, doi:10.1186/s12872-017-0551-0.
17. Bugger, H., and E. D. Abel. "Mitochondria in the Diabetic Heart." *Cardiovascular Research*, vol. 88, no. 2, 2010, pp. 229–240., doi:10.1093/cvr/cvq239.
18. Bugger, Heiko, and E. Dale Abel. "Molecular Mechanisms of Diabetic Cardiomyopathy." *Diabetologia*, vol. 57, no. 4, 2014, pp. 660–671., doi:10.1007/s00125-014-3171-6.
19. Campbell, Duncan J, et al. "Impact of Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome on Myocardial Structure and Microvasculature of Men with Coronary Artery Disease." *Cardiovascular Diabetology*, vol. 10, no. 1, 2011, p. 80., doi:10.1186/1475-2840-10-80.
20. Cefalu, William T., et al. "Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum." *Diabetes Care*, vol. 41, no. 1, 2017, pp. 14–31., doi:10.2337/dci17-0057.
21. Chehade, Joe M., et al. "Dyslipidemia in Type 2 Diabetes: Prevalence, Pathophysiology, and Management." *Drugs*, vol. 73, no. 4, 2013, pp. 327–339., doi:10.1007/s40265-013-0023-5.
22. Chong, Cher-Rin, et al. "Metabolic Remodelling in Diabetic Cardiomyopathy." *Cardiovascular Research*, vol. 113, no. 4, 2017, pp. 422–430., doi:10.1093/cvr/cvx018.
23. Colhoun, H, et al. "Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Reduced EGFR and Albuminuria: a REWIND Post Hoc Subgroup Analysis." *European Heart Journal*, vol. 41, no. Supplement_2, 2020, doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3350.
24. Dake, Andrew W., and Nicoleta D. Sora. "Diabetic Dyslipidemia Review: An Update on Current Concepts and Management Guidelines of Diabetic Dyslipidemia." *The American Journal of the Medical Sciences*, vol. 351, no. 4, 2016, pp. 361–365., doi:10.1016/j.amjms.2016.01.020.
25. Darras, Basil T., and Neil R. Friedman. "Metabolic Myopathies: a Clinical Approach; Part I." *Pediatric Neurology*, vol. 22, no. 2, 2000, pp. 87–97., doi:10.1016/s0887-8994(99)00133-2.
26. Desouza, C. V., et al. "Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events." *Diabetes Care*, vol. 33, no. 6, 2010, pp. 1389–1394., doi:10.2337/dc09-2082.
27. "Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies." *Journal of Vascular Surgery*, vol. 53, no. 2, 2011, pp. 548–549., doi:10.1016/j.jvs.2010.12.016.
28. Dobrin, Joseph S, and Djamel Lebeche. "Diabetic Cardiomyopathy: Signaling Defects and Therapeutic Approaches." *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 8, no. 3, 2010, pp. 373–391., doi:10.1586/erc.10.17.
29. Doenst, Torsten, et al. "Cardiac Metabolism in Heart Failure." *Circulation Research*, vol. 113, no. 6, 2013, pp. 709–724., doi:10.1161/circresaha.113.300376.

30. Drucker, Daniel J. "The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1." *Cell Metabolism*, vol. 24, no. 1, 2016, pp. 15–30., doi:10.1016/j.cmet.2016.06.009.
31. El-Missiry, Mohamed A., et al. "Cardioameliorative Effect of Punicalagin against Streptozotocin-Induced Apoptosis, Redox Imbalance, Metabolic Changes and Inflammation." *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, vol. 2, no. 4, 2015, pp. 247–260., doi:10.1016/j.ejbas.2015.09.004.
32. Emdin, Connor A., et al. "Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes." *Jama*, vol. 313, no. 6, 2015, p. 603., doi:10.1001/jama.2014.18574.
33. Epshteyn, V., et al. "Utility of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) as a Screen for Left Ventricular Dysfunction in Patients With Diabetes." *Diabetes Care*, vol. 26, no. 7, 2003, pp. 2081–2087., doi:10.2337/diacare.26.7.2081.
34. "ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD." *European Heart Journal*, vol. 34, no. 39, 2013, pp. 3035–3087., doi:10.1093/eurheartj/eh108.
35. Fang, Zhi You, et al. "Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications." *Endocrine Reviews*, vol. 25, no. 4, 2004, pp. 543–567., doi:10.1210/er.2003-0012.
36. Fillmore, N, et al. "Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Alterations in Heart Failure, Ischaemic Heart Disease and Diabetic Cardiomyopathy." *British Journal of Pharmacology*, vol. 171, no. 8, 2014, pp. 2080–2090., doi:10.1111/bph.12475.
37. Frustaci, Andrea, et al. "Myocardial Cell Death in Human Diabetes." *Circulation Research*, vol. 87, no. 12, 2000, pp. 1123–1132., doi:10.1161/01.res.87.12.1123.
38. Galderisi, Maurizio. "Diastolic Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy." *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 8, 2006, pp. 1548–1551., doi:10.1016/j.jacc.2006.07.033.
39. Green, Jennifer B., et al. "Harmony Outcomes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Effect of Albiglutide on Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus—Rationale, Design, and Baseline Characteristics." *American Heart Journal*, vol. 203, 2018, pp. 30–38., doi:10.1016/j.ahj.2018.03.030.
40. Guertl, Barbara, et al. "Metabolic Cardiomyopathies." *International Journal of Experimental Pathology*, vol. 81, no. 6, 2001, pp. 349–372., doi:10.1046/j.1365-2613.2000.00186.x.
41. Guleria, Rakeshwar S., et al. "Retinoic Acid Receptor-Mediated Signaling Protects Cardiomyocytes from Hyperglycemia Induced Apoptosis: Role of the Renin-Angiotensin System." *Journal of Cellular Physiology*, vol. 226, no. 5, 2011, pp. 1292–1307., doi:10.1002/jcp.22457.
42. Holman, Rury R., et al. "Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 13, 2017, pp. 1228–1239., doi:10.1056/nejmoa1612917.
43. Huynh, Karina, et al. "Targeting the Upregulation of Reactive Oxygen Species Subsequent to Hyperglycemia Prevents Type 1 Diabetic Cardiomyopathy in Mice." *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 60, 2013, pp. 307–317., doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.021.
44. Ilkun, Olesya, and Sihem Boudina. "Cardiac Dysfunction and Oxidative Stress in the Metabolic Syndrome: an Update on Antioxidant Therapies."

Current Pharmaceutical Design, vol. 19, no. 27, 2013, pp. 4806–4817., doi:10.2174/1381612811319270003.

45. Control group, et al. “Intensive Glucose Control and Macrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.” *Diabetologia*, vol. 52, no. 11, 2009, pp. 2470–2470., doi:10.1007/s00125-009-1505-6.

46. Jimenez, Rosario, et al. “The Role of Nrf2 Signaling in PPAR β / δ -Mediated Vascular Protection against Hyperglycemia-Induced Oxidative Stress.” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2018, 2018, pp. 1–12., doi:10.1155/2018/5852706.

47. Juutilainen, A., et al. “Type 2 Diabetes as a ‘Coronary Heart Disease Equivalent’: An 18-Year Prospective Population-Based Study in Finnish Subjects.” *Diabetes Care*, vol. 28, no. 12, 2005, pp. 2901–2907., doi:10.2337/diacare.28.12.2901.

48. Kaur, H., et al. “Diabetes-Induced Extracellular Matrix Protein Expression Is Mediated by Transcription Coactivator p300.” *Diabetes*, vol. 55, no. 11, 2006, pp. 3104–3111., doi:10.2337/db06-0519.

49. Kenchaiah, Satish, et al. “Obesity and the Risk of Heart Failure.” *New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 5, 2002, pp. 305–313., doi:10.1056/nejmoa020245.

50. Khouri, Samer J, et al. “A Practical Approach to the Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function.” *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 17, no. 3, 2004, pp. 290–297., doi:10.1016/j.echo.2003.08.012.

51. Kolwicz, Stephen C., et al. “Cardiac Metabolism and Its Interactions With Contraction, Growth, and Survival of Cardiomyocytes.” *Circulation Research*, vol. 113, no. 5, 2013, pp. 603–616., doi:10.1161/circresaha.113.302095.

52. Kumar, Rajesh, et al. “Review: Intracardiac Intracellular Angiotensin System in Diabetes.” *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 302, no. 5, 2012, doi:10.1152/ajpregu.00512.2011.

53. Kurdi, Mazen, and George W. Booz. “New Take on the Role of Angiotensin II in Cardiac Hypertrophy and Fibrosis.” *Hypertension*, vol. 57, no. 6, 2011, pp. 1034–1038., doi:10.1161/hypertensionaha.111.172700.

54. Lee, Wang-Soo, and Jaetaek Kim. “Diabetic Cardiomyopathy: Where We Are and Where We Are Going.” *The Korean Journal of Internal Medicine*, vol. 32, no. 3, 2017, pp. 404–421., doi:10.3904/kjim.2016.208.

55. Liao, Hai-Han, et al. “Myricetin Possesses Potential Protective Effects on Diabetic Cardiomyopathy through Inhibiting I κ B α /NF κ B and Enhancing Nrf2/HO-1.” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, 2017, pp. 1–14., doi:10.1155/2017/8370593.

56. Liu, J.e, et al. “The Impact of Diabetes on Left Ventricular Filling Pattern in Normotensive and Hypertensive Adults: the Strong Heart Study.” *ACC Current Journal Review*, vol. 10, no. 6, 2001, p. 41., doi:10.1016/s1062-1458(01)00475-5.

57. Liu, Quan, et al. “Diabetic Cardiomyopathy and Its Mechanisms: Role of Oxidative Stress and Damage.” *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 5, no. 6, 2014, pp. 623–634., doi:10.1111/jdi.12250.

58. Lopaschuk, Gary D., et al. “Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease.” *Physiological Reviews*, vol. 90, no. 1, 2010, pp. 207–258., doi:10.1152/physrev.00015.2009.

59. Marso, Steven P., et al. "Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 4, 2016, pp. 311–322., doi:10.1056/nejmoa1603827.
60. Marso, Steven P., et al. "Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes." *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 19, 2016, pp. 1834–1844., doi:10.1056/nejmoa1607141.
61. Martín-Timón, Iciar. "Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Have All Risk Factors the Same Strength?" *World Journal of Diabetes*, vol. 5, no. 4, 2014, p. 444., doi:10.4239/wjd.v5.i4.444.
62. Mcintyre, Thomas M., and Stanley L. Hazen. "Lipid Oxidation and Cardiovascular Disease: Introduction to a Review Series." *Circulation Research*, vol. 107, no. 10, 2010, pp. 1167–1169., doi:10.1161/circresaha.110.224618.
63. Miki, Takayuki, et al. "Diabetic Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Features." *Heart Failure Reviews*, vol. 18, no. 2, 2012, pp. 149–166., doi:10.1007/s10741-012-9313-3.
64. Mishra, Paras, et al. "Predictors and Prevention of Diabetic Cardiomyopathy." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2013, p. 151., doi:10.2147/dmso.s30968.
65. Mittal, Manish, et al. "Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury." *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 20, no. 7, 2014, pp. 1126–1167., doi:10.1089/ars.2012.5149.
66. Mota, Maria, et al. "Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in the Adult Romanian Population: PREDATORR Study." *Journal of Diabetes*, vol. 8, no. 3, 2015, pp. 336–344., doi:10.1111/1753-0407.12297.
67. Nelson, Robert H. "Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease." *Primary Care: Clinics in Office Practice*, vol. 40, no. 1, 2013, pp. 195–211., doi:10.1016/j.pop.2012.11.003.
68. Ni, Rui, et al. "Therapeutic Inhibition of Mitochondrial Reactive Oxygen Species with Mito-TEMPO Reduces Diabetic Cardiomyopathy." *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 90, 2016, pp. 12–23., doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.013.
69. Nigam, P. K. "Biochemical Markers of Myocardial Injury." *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, vol. 22, no. 1, 2007, pp. 10–17., doi:10.1007/bf02912874.
70. Nishida, Kazuhiko, and Kinya Otsu. "Inflammation and Metabolic Cardiomyopathy." *Cardiovascular Research*, vol. 113, no. 4, 2017, pp. 389–398., doi:10.1093/cvr/cvx012.
71. Nissen, Steven E., and Kathy Wolski. "Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes." *New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 24, 2007, pp. 2457–2471., doi:10.1056/nejmoa072761.
72. Nunes, Sara, et al. "Early Cardiac Changes in a Rat Model of Prediabetes: Brain Natriuretic Peptide Overexpression Seems to Be the Best Marker." *Cardiovascular Diabetology*, vol. 12, no. 1, 2013, p. 44., doi:10.1186/1475-2840-12-44.
73. Pappachan, Joseph M, et al. "Diabetic Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnostic Evaluation and Management." *World Journal of Diabetes*, vol. 4, no. 5, 2013, p. 177., doi:10.4239/wjd.v4.i5.177.

74. Pfeffer, Marc A., et al. "Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome." *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 23, 2015, pp. 2247–2257., doi:10.1056/nejmoa1509225.
75. Piepoli, Massimo F. "2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice." *International Journal of Behavioral Medicine*, vol. 24, no. 3, 2017, pp. 321–419., doi:10.1007/s12529-016-9583-6.
76. Ritterhoff, Julia, and Rong Tian. "Metabolism in Cardiomyopathy: Every Substrate Matters." *Cardiovascular Research*, vol. 113, no. 4, 2017, pp. 411–421., doi:10.1093/cvr/cvx017.
77. Ritterhoff, Julia, and Rong Tian. "Metabolism in Cardiomyopathy: Every Substrate Matters." *Cardiovascular Research*, vol. 113, no. 4, 2017, pp. 411–421., doi:10.1093/cvr/cvx017.
78. Romano, Silvio, et al. "Early Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Diabetic Patients: a Possible Role for Natriuretic Peptides." *Cardiovascular Diabetology*, vol. 9, no. 1, 2010, p. 89., doi:10.1186/1475-2840-9-89.
79. Rubler, Shirley, et al. "New Type of Cardiomyopathy Associated with Diabetic Glomerulosclerosis." *The American Journal of Cardiology*, vol. 30, no. 6, 1972, pp. 595–602., doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4.
80. Santo, Arben, et al. "Free Radicals: From Health to Disease." *Reactive Oxygen Species*, 2016, doi:10.20455/ros.2016.847.
81. Sari, Flori R., et al. "14-3-3 Protein Protects Against Cardiac Endoplasmic Reticulum Stress (ERS) and ERS-Initiated Apoptosis in Experimental Diabetes." *Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 113, no. 4, 2010, pp. 325–334., doi:10.1254/jphs.10047fp.
82. Schnell, Oliver, et al. "Current Perspectives on Cardiovascular Outcome Trials in Diabetes." *Cardiovascular Diabetology*, vol. 15, no. 1, 2016, doi:10.1186/s12933-016-0456-8.
83. Shang, Yongning, et al. "Assessment of Diabetic Cardiomyopathy by Cardiovascular Magnetic Resonance T1 Mapping: Correlation with Left-Ventricular Diastolic Dysfunction and Diabetic Duration." *Journal of Diabetes Research*, vol. 2017, 2017, pp. 1–8., doi:10.1155/2017/9584278.
84. Shao, Dan, and Rong Tian. "Glucose Transporters in Cardiac Metabolism and Hypertrophy." *Comprehensive Physiology*, 2015, pp. 331–351., doi:10.1002/cphy.c150016.
85. Snel, M., et al. "Ectopic Fat and Insulin Resistance: Pathophysiology and Effect of Diet and Lifestyle Interventions." *International Journal of Endocrinology*, vol. 2012, 2012, pp. 1–18., doi:10.1155/2012/983814.
86. Stratton, I. M. "Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study." *Bmj*, vol. 321, no. 7258, 2000, pp. 405–412., doi:10.1136/bmj.321.7258.405.
87. Tancredi, Mauro, et al. "Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes." *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 18, 2015, pp. 1720–1732., doi:10.1056/nejmoa1504347.
88. Taskinen, Marja-Riitta, and Jan Borén. "New Insights into the Pathophysiology of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes." *Atherosclerosis*, vol. 239, no. 2, 2015, pp. 483–495., doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039.
89. Timar, Bogdan, and Dan Gaita. "Diabetology & Cardiology: The Future Is Now!" *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, vol. 26, no. 3, 2019, pp. 221–225., doi:10.2478/rjdnmd-2019-0022.

90. Varga, Zoltán V., et al. "Interplay of Oxidative, Nitrosative/Nitrative Stress, Inflammation, Cell Death and Autophagy in Diabetic Cardiomyopathy." *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1852, no. 2, 2015, pp. 232–242., doi:10.1016/j.bbadis.2014.06.030.
91. Voulgari, et al. "Diabetic Cardiomyopathy: from the Pathophysiology of the Cardiac Myocytes to Current Diagnosis and Management Strategies." *Vascular Health and Risk Management*, 2010, p. 883., doi:10.2147/vhrm.s11681.
92. Wang, Ying, et al. "Redox Sensing by Proteins: Oxidative Modifications on Cysteines and the Consequent Events." *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 16, no. 7, 2012, pp. 649–657., doi:10.1089/ars.2011.4313.
93. Wende, Adam R., et al. "Mechanisms of Lipotoxicity in the Cardiovascular System." *Current Hypertension Reports*, vol. 14, no. 6, 2012, pp. 517–531., doi:10.1007/s11906-012-0307-2.
94. Wilson, Adam J, et al. "Reactive Oxygen Species Signalling in the Diabetic Heart: Emerging Prospect for Therapeutic Targeting." *Heart*, vol. 104, no. 4, 2017, pp. 293–299., doi:10.1136/heartjnl-2017-311448.
95. Yamagishi, Sho-Ichi, et al. "Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes." *Molecular Medicine*, vol. 21, no. S1, 2015, doi:10.2119/molmed.2015.00067.
96. Yan, Liang-Jun. "Pathogenesis of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress to Oxidative Stress." *Journal of Diabetes Research*, vol. 2014, 2014, pp. 1–11., doi:10.1155/2014/137919.
97. Yu, Cheuk-Man, et al. "Tissue Doppler Imaging." *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, no. 19, 2007, pp. 1903–1914., doi:10.1016/j.jacc.2007.01.078.
98. Mattila, Taina K., and Anthonius De Boer. "Influence of Intensive versus Conventional Glucose Control on Microvascular and Macrovascular Complications in Type 1 and 2 Diabetes Mellitus." *Drugs*, vol. 70, no. 17, 2010, pp. 2229–2245., doi:10.2165/11585220-000000000-00000.
99. Ray, Kausik K, et al. "Effect of Intensive Control of Glucose on Cardiovascular Outcomes and Death in Patients with Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials." *The Lancet*, vol. 373, no. 9677, 2009, pp. 1765–1772., doi:10.1016/s0140-6736(09)60697-8.
100. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein Hc, Miller Me, et al. "Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(24):2545-59., doi:10.1056/nejmoa0802743
101. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. "Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(24):2560-72., doi:10.1056/nejmc081457
102. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. "Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes." *New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 2, 2009, pp. 129–139., doi:10.1056/nejmoa0808431.
103. Wanner, Christoph, and Nikolaus Marx. "SGLT2 Inhibitors: the Future for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and Other Chronic Diseases." *Diabetologia*, vol. 61, no. 10, 2018, pp. 2134–2139., doi:10.1007/s00125-018-4678-z.
104. Scirica, Benjamin M., et al. "Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 14, 2013, pp. 1317–1326., doi:10.1056/nejmoa1307684.

105. Green JB, Bethel Ma, Armstrong Pw, et al. "Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 6, 2015, pp. 586–586., doi:10.1056/nejmx150029.
106. White WB, Cannon Cp, Heller Sr, et al. "Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(14):1327-35.
107. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes." *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 22, 2015, pp. 2117–2128., doi:10.1056/nejmoa1504720.
108. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. "Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes." *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 7, 2017, pp. 644–657., doi:10.1056/nejmoa1611925.
109. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. "The Design and Rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)–TIMI 58 Trial." *American Heart Journal*, vol. 200, 2018, pp. 83–89., doi:10.1016/j.ahj.2018.01.012.
110. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. "DECLARE□TIMI 58: Participants' Baseline Characteristics." *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 20, no. 5, 2018, pp. 1102–1110., doi:10.1111/dom.13217.
111. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. "Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetologia*, vol. 61, no. 12, 2018, pp. 2461–2498., doi:10.1007/s00125-018-4729-5.
112. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, et al. "SGLT2 Inhibitors: A New Emerging Therapeutic Class in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus." *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 52, no. 4, 2012, pp. 457–463., doi:10.1177/0091270011400604.
113. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. "Dapagliflozin a Glucose□Regulating Drug with Diuretic Properties in Subjects with Type 2 Diabetes." *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 15, no. 9, 2013, pp. 853–862., doi:10.1111/dom.12127.
114. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. "Canagliflozin Provides Durable Glycemic Improvements and Body Weight Reduction Over 104 Weeks Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study." *Diabetes Care*, vol. 38, no. 3, 2014, pp. 355–364., doi:10.2337/dc13-2762.
115. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. "Pharmacodynamic Effects of Canagliflozin, a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, from a Randomized Study in Patients with Type 2 Diabetes." *PLoS ONE*, vol. 9, no. 8, 2014, doi:10.1371/journal.pone.0105638.
116. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al. "Dapagliflozin Maintains Glycaemic Control While Reducing Weight and Body Fat Mass over 2 Years in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin." *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 16, no. 2, 2013, pp. 159–169., doi:10.1111/dom.12189.
117. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. "The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition." *JAMA Cardiology*, vol. 2, no. 9, 2017, p. 939., doi:10.1001/jamacardio.2017.1891.
118. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. "SGLT2 Inhibition and Cardiovascular Events: Why Did EMPA-REG Outcomes Surprise and What Were the

Likely Mechanisms?" *Diabetologia*, vol. 59, no. 7, 2016, pp. 1333–1339., doi:10.1007/s00125-016-3956-x.

119. Verma S, McMurray JJV. "SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Cardiovascular Benefit: a State-of-the-Art Review." *Diabetologia*, vol. 61, no. 10, 2018, pp. 2108–2117., doi:10.1007/s00125-018-4670-7.

120. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. "CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A 'Thrifty Substrate' Hypothesis." *Diabetes Care*, vol. 39, no. 7, 2016, pp. 1108–1114., doi:10.2337/dc16-0330.

121. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. "The Diabetic Heart Utilizes Ketone Bodies as an Energy Source." *Metabolism*, vol. 77, 2017, pp. 65–72., doi:10.1016/j.metabol.2017.08.005.

122. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. "Ketone Body Infusion With 3- β -Hydroxybutyrate Reduces Myocardial Glucose Uptake and Increases Blood Flow in Humans: A Positron Emission Tomography Study." *Journal of the American Heart Association*, vol. 6, no. 3, 2017, doi:10.1161/jaha.116.005066.

123. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. "Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure." *JAMA Cardiology*, vol. 2, no. 9, 2017, p. 1025., doi:10.1001/jamacardio.2017.2275.

124. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. "Class Effects of SGLT2 Inhibitors in Mouse Cardiomyocytes and Hearts: Inhibition of Na⁺/H⁺ Exchanger, Lowering of Cytosolic Na⁺ and Vasodilation." *Diabetologia*, vol. 61, no. 3, 2017, pp. 722–726., doi:10.1007/s00125-017-4509-7.

125. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. "Probing SGLT2 as a Therapeutic Target for Diabetes: Basic Physiology and Consequences." *Diabetes and Vascular Disease Research*, vol. 12, no. 2, 2015, pp. 78–89., doi:10.1177/1479164114561992.

126. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. "Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease." *Circulation*, vol. 137, no. 2, 2018, pp. 119–129., doi:10.1161/circulationaha.117.028268.

127. Zannad, F, Ferreira, JP, Pocock SK, et al. "SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials." *The Lancet*, vol. 396, no. 10254, 2020, pp. 819–829., doi:10.1016/s0140-6736(20)31824-9.

CAPITOLUL 3

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN BOLILE ENDOCRINOLOGICE

Dana Stoian

INTRODUCERE

Sistemul endocrin este în strânsă relație cu sistemul cardiovascular, influențând atât componenta centrală, pompa cardiacă, respectiv activitatea electrică a inimii, cât și componenta periferică, reprezentată de rezistența vasculară, vasodilatația periferică și mediatorii acestora. Cele mai multe cauze de hipertensiuni arteriale secundare sunt cele de sorginte endocrinologică.

Sistemul cardiovascular răspunde unei multitudini de semnale endocrine, grupate în semnale nucleare, definite prin hormoni steroizi, derivați din colesterol, vitamine, colesterol per se, precum și amine reprezentate de hormoni tiroidieni și de catecolaminele adrenale și ganglionare, respectiv semnale membranare, cu acțiune pe membrana celulară precum hormoni peptidici, citokine și neurotransmițători diverși.

Prezentul capitol își propune să treacă în revistă particularitățile cardiovasculare ale principalelor sindroame din endocrinologie, respectiv să definească rolul endocrinologului în managementul disfuncțiilor cardiovasculare.

PATOLOGIA HIPOFIZARĂ

Adenoamele hipofizare sunt decelate în populația generală cu o prevalență superioară așteptărilor clasice, astfel prevalența incidentaloamelor pituitare fiind cuprinsă între 3-27% dintre toate tomografiile computerizate cerebrale, pentru diverse patologii, de 10% dintre evaluările RMN cerebrale, respectiv de 1.5-26% în cazul studiilor autoptice. Majoritatea acestor tumori nu asociază semne clinice sau simptome, dar dilema clinicianului în prezența unui incidentalom hipofizar rămâne aceeași: urmărire sau tratament.

Etapele algoritmului diagnostic impun răspunsul la trei întrebări: 1) este adenomul secretant sau nesecretant, 2) determină sau nu sindrom tumoral hipofizar – compresiune pe structurile învecinate și 3) asociază sau nu insuficiență adenohipofizară, parțială sau globală.

Evaluarea este simplă și presupune screeningul celor mai frecvente adenoame hipofizare: prolactinom, somatotropinomul și boala Cushing și se efectuează prin dozarea a 2 valori seriate ale prolactinei serice, o dozare a IGF1, respectiv determinarea cortizolului liber urinar din urina de 24 de ore. Evaluarea RMN cerebral cu focus hipofizar, câmpimetria și examenul oftalmologic și cel neurologic structurează sindromul tumoral hipofizar, respectiv evidențiază bilanțul hipofizar hormonal complet și poate fi dublat, la nevoie, de teste de stimulare pentru a defini funcția hipofizei nontumorale. Raritatea tumorilor secretante cu incidențele respective, a prolactinoamelor de 5/10.000, a acromegalie de 7/100.000, respectiv a Cushingului de 4/100.00 sugerează o necesitate a unei activități semnificative de screening în identificarea grupului de pacienți aflați la risc.

Pe o perioadă de urmărire de 15 ani, incidențele cardiovasculare acute descrise în grupul pacienților cu adenoame hipofizare interesează 6.6% dintre aceștia, 4.1% au avut accidente hemoragice cerebrale, 3% accidente cerebrale ischemice, respectiv 1.7% infarct miocardic acut, incidența fiind mai mare la cei cu tumori secretante de GH, ACTH și ACTH + TSH.

Perspectiva cardiologului este determinată tocmai de răspunsul la aceste întrebări, pentru că nu doar acromegalia, respectiv boala Cushing, dar și insuficiența liniilor tireotropă și corticotropă asociază complicații cardiovasculare semnificative.

Particularități cardiovasculare în prolactinoame

Prolactina este sintetizată de către celulele lactotrope, susținând în primul rând lactația, dar și inhibând gonadostatul, prin suprimarea pulsurilor gonadorelinei hipotalamice, asigurând contracepție naturală, în primele luni postpartum. Controlul fiziologic al PRL este exercitat de către dopamină, prin mecanism inhibitor.

Hiperprolactinemia poate fi de cauză tumorală, în caz de adenoame secretante de PRL sau cosecretante de PRL+GH, de deconexiune, secundară tuturor proceselor care întrerup/deformează continuitatea tijei hipotalamo-hipofizare, respectiv, funcțională, însumând o prevalență de 0,4% din populația generală, respective 9% din populația feminină cu infertilitate și subfertilitate.

Fără ca hiperprolactinemia în sine să determine efecte asupra sistemului cardiovascular, medicația dopaminergică, reprezentând prima linie de tratament, asociază o serie de modificări valvulare cardiace. Dintre dopaminergicele existente, Cabergolina este cel mai frecvent utilizat preparat datorită eficacității, toleranței bune, timpului lung de înjumătățire. Regimurile terapeutice sunt de lungă durată, chiar ani, scăderea valorilor PRL precedând micșorarea tumorii. Regimuri terapeutice de lungă durată, de peste 60 de luni, doze cumulative medii de minim 300 mg, asociază regurgitare tricuspidiană, mitrală sau aortică, defecte moderate înregistrându-se la doze cumulative mai mari de 1000 mg. Efectul este secundar efectului asupra sistemului serotoninergic, medicamentele având afinitate marcată pentru receptorii serotoninici subtip 2B, cu expresie abundentă în sistemul valvular cardiac, determinând mitogeneză. Se recomandă monitorizare ecocardiografică anuală la pacienții cu prolactinoame, mai ales macroadenoame sau în cazul hiperprolactinemii rezistente la tratament, sau celor cu valvulopatii preexistente.

Particularități cardiovasculare în acromegalie

Hormonul de creștere este sintetizat de celulele somatotrope, acționând direct, la nivelul receptorilor membranari ai GH, situați ubicuitar, controlând lipoliza, incorporarea aminoacizilor intracelular, gluconeogeneza, precum și stimularea cartilajelor de creștere, toate celelalte efecte fiind mediate de către IGF1, controlând formarea osoasă, creșterea densității minerale osoase, sinteza mielinei, supraviețuirea neuronală, hematopoeza, creșterea viscerelor, activitatea dermului, a celulelor sudoripare.

Acromegalia este caracterizată prin alterarea sintezei hormonului de creștere: hipersecreție continuă, abrogarea pulsurilor secretorii, alterarea ritmului circadian, cu dispariția răspunsului la feedback-urile fiziologice. Morbiditatea în această afecțiune este data de efectele metabolice secundare hipersecreției directe de GH cu hiperproducție secundară de IGF1. De menționat că momentul diagnosticului pozitiv, generat de o serie de manifestări somatice, de o valoare incidental crescută a IGF 1, sau de rezistența la tratament al unui diabet zaharat sau a unei hipertensiuni, se face la minimum 5-19 ani de la debutul acromegaliei chimice.

Patologia cardiovasculară din acromegalie este determinată de paradoxul efectelor GH, atunci când este prezent în titre diferite.

Expunerea de scurtă durată la GH, observată în condiții fiziologice determină creșterea cardiomiocitelor, scăderea efortului muscular ventricular, creșterea capacității funcționale miocardice, ameliorarea contractilității

miocardice, echilibrul dintre cardiomiocite și elemente non-miocitare, absența fibrozei, facilitează eliberarea de oxid nitric, respectiv condiționează o reactivitate vasculară periferică normală.

Expunerea de lungă durată la GH, observată în condițiile abolirii descărcărilor pulsatile ale GH induce acumulare excesivă de calciu intramiocitar, depozitarea extracelulară de colagen, distorsiune miofibrilară, infiltrate limfocitare, necroză cu apariția de hipertrofie concentrică la nivelul ventriculului stâng, creștere miocitară excesivă, prin remodelare și efecte cardiotoxice. Se descriu 3 etape ale bolii cardiovasculare în acromegalie: etapa 1 a hipertrofiei ventriculare concentrice, ulterior odată cu progresia hipertrofiei, cu deficit de umplere diastolică, insuficiență sistolică la efort, cu ultima etapă de disfuncție sistolică inclusiv la repaus. Aceste modificări apar inclusiv la acromegalii tineri, în proporție de minim 40% la non-hipertensivi non-diabetici, asocierea de HTA sau de alterarea glicemiei a jeun crescând acest procent la peste 60-80% dintre pacienți.

Formele clinice clasice de prezentare sunt:

- cardiomiopatia acromegalică, prezentă de multe ori în momentul diagnosticului, 2/3 dintre pacienți întrunind criteriile ecografice de hipertrofie ventriculară stângă, inclusiv jumătate dintre acromegalii normotensivi;
- hipertensiunea apare prin mecanism mixt, la 20-50% dintre pacienți, prin creșterea rezistenței vasculare periferice secundar fibrozei și hipertrofiei tunicii musculare arteriale.
- Valvulopatiile: cel mai frecvent insuficiență aortică și mitrală se observă la circa 20% dintre acromegalii. Mecanismul afectării valvulare directe este expresia crescută a metaloproteinazelor cu fragilitate valvulară secundară.
- Aritmiile sunt frecvent documentate la peste 50% dintre pacienții cu acromegalie, cu potențiale tardive ce pot predispuce la aritmii. Traseul EKG de repaus relevă deviația axului QRS la stânga, interval QT lung, unde Q în derivațiile septale, subdenivelării de segment ST- unde T negative. Tulburările de ritm sunt accentuate de efort, incluzând extrasistolele atriale și ventriculare, tahicardia supraventriculară și fibrilația atrială paroxistică, respectiv boala de nod sinusal sau bloc major de ramură. Frecvența extrasistolelor este direct proporțională cu durata acromegaliei, severitatea cu mărimea hipertrofiei ventriculare.

Tratamentul de prima linie este cura chirurgicală transfenoidală, linia a doua se utilizează ori de câte ori există semne de persistență a bolii postoperator, definite prin valori anormale ale IGF1 seric și răspuns insuficient la testul cu încărcare la glucoză, respectiv orice valoare la 1 sau 2 ore a GH mai mare de 1 ng/mL, cuprinzând analogi de somatostatină, respectiv linia a III-a, utilizată în caz de răspuns incomplet sau insuficient la primele 2 linii de tratament, reprezentată de radioterapie sau inhibitori ai receptorului de GH.

Indiferent de modalitatea de tratament, controlul biochimic al acromegaliei determină ameliorarea parametrilor funcționali cardiaci, fără a atinge statusul quo anterior. Astfel, cura chirurgicală a afecțiunii ameliorează umplerea diastolică, postsarcina, scade presiunea pulmonară, hipertrofia ventriculară fiind complet reversibilă exclusiv la tineri, cu forme ușoare și recente de boală. Tratamentul cu Pegvisomant, inhibitorul receptorului de GH, ameliorează, direct proporțional cu lungimea tratamentului și controlul chimic al afecțiunii,

Valvulopatiile odată diagnosticate, persistă și după tratamentul acromegaliei.

Prezența bolii cardiovasculare, în momentul diagnosticului inițial pozitiv de acromegalie, prezice mortalitatea de 100% după 15 ani de boală, rata standard de mortalitate crescând cu durata bolii (1.75 sub 5 ani, 1,54 la 5-10 ani, 1.86 peste 10 ani) fiind mai mare la pacienții diagnosticați de tineri (3.81 la cei diagnosticați sub 34 de ani, comparativ cu 1.91 la cei diagnosticați după vârsta de 60 de ani, respectiv cu controlul afecțiunii.

Formele nonclasice cuprind disfuncția endotelială, cu alterarea vasodilatației mediate de flux, alterarea indexului intimă-medie, respectiv inflamație miocardică și vasculară, modificări microangiopatie cu remodelare vasculară, aceste efecte fiind cele răspunzătoare de rezistența la tratament și de rata mai mare de apariție a complicațiilor micro- și macroangiopatie în cardiomiopatia acromegalică. De asemenea această componentă este cea care este persistentă și după controlul biochimic al acromegaliei, cu ameliorarea agresiunii arteriale, dar cu persistența disfuncției endoteliale, fără restitutio ad integrum.

Prin urmare elementul cheie este determinat de diagnosticul cât mai precoce al bolii, controlul biochimic de calitate, cu tratamentul agresiv al comorbidităților cardiovasculare, inclusiv cu controlul factorilor de risc influențabili.

Particularități cardiovasculare în hipopituitarism

Hipopituitarismul grevează sistemul cardiovascular mai ales la cazurile care prezintă deficit al hormonului de creștere.

Deficitul de hormon de creștere facilitează creșterea masei adipoase, cu creștere ponderală, obezitate preferențial viscerală, dislipidemie, hipercolesterolemie cu disfuncție endotelială și insulinorezistență. Procesul de ateroscleroza, evaluat prin indexul grosime intima-media, este observată în deficitul de GH la adult. Substituția la adultul deficitar de GH, ameliorează disfuncția endotelială și reduce vasodilatația mediată de flux.

Din perspectiva deficitului central de gonadotropi, ce determină un hipogonadism hipogonadotrop, deschidem cutia Pandorei legată de beneficiile versus riscurile cardiovasculare ale tratamentului de substituție cu steroizi sexuali.

Deficitul estroprogestativ la femei

Estrogenii, precum hormonul de creștere, sunt hormoni cu efect paradoxal: euesterogenemia condiționează sănătatea vasculară, oferă protecție cardiovasculară, prin efecte nongenomice ale estradiolului. Deprivarea estroprogestativă este urmată de o inflamație accelerate vasculară. Dilema tratamentului de suplere estrogenică vine din diferența între substituția precoce, rapidă după apariția hipogonadismului, cu efecte benefice de atenuare ale efectelor proinflamatorii, comparativ cu substituția tardivă, dincolo de fereastra de oportunitate, care asociază alterarea expresiei genelor TNF, CD11b și sinteza de oxid nitric, cu accelerarea aterosclerozei, proinflamatorii, adeziunea monocitară. De asemenea lipsa estrogenică influențează relaxarea/contractia vasculară, cu modificarea tonusului vascular. Astfel inițierea substituției estrogene în maxim 1 an de la debutul insuficienței gonadice este benefică și se impune.

Deficitul estrogenic central poate fi de ordin funcțional, amenoreea funcțională, prin inhibiția pulsurilor neuronilor hipotalamici, printr-un mecanism de tip "stand by" observat la atletele de performanță, în anorexie, suprasolicitare emoțională, sau de ordin organic, prin deficit efectiv, al neuronilor hipotalamici sau hipofizari, precum în tumorile hipotalamice, hipofizare, ischemii hipofizare, apoplezii tumorale, ș.a.m.d.

Există diferențe în ceea ce privește regimurile terapeutice de suplere estrogenică la femei în funcție de vârsta de apariție a defectului:

Distingem în tratamentul hormonal al hipogonadismului la femei, situații diferite:

- hipogonadismul apărut la femeile tinere, în perioada fertilă impune suplere estroprogestativă, dar cu preparate estrogenice, precum etinilestradiol sau estrogeni conjugați.
- hipogonadismul apărut pînă la vârsta medie a menopauzei, respectiv cel apărut după vârsta menopauzei. În primul caz, tratamentul de suplere estroprogestativ este esențial, fiind preferate preparatele cu estrogen natural, tip 17 beta estradiol, administrare zilnică, obligatoriu cu protecție progesterică, ciclică, administrare a 10 zile /lună, lunar, respectiv continuă, cu administrare zilnică. Este preferat progesteronul micronizat, natural, 200 mg /zi, în regim ciclic, respectiv 100 mg/zi în regim continuu. Durata tratamentului este pînă la vârsta medie a climaxului, cuprinsă de la 48 la 52 de ani.
- hipogonadismul funcțional impune uzul de estrogeni cu cale de administrare nonorală, respectiv preparate cu potență redusă, care nu determină supresie centrală și permit, dezinhibarea gonadostatului, odată cu dispariția mecanismului etiopatogenic de bază.

Riscul individual de risc cardiovascular depinde de mai mulți factori, precum istoricul familial, istoricul medical personal și stilul de viață. Dacă riscul cardiovascular individual este redus, dar acuzele neurovegetative sunt majore, beneficiile tratamentului surclasează efectele adverse.

Momentul instituirii supleerii estrogenice este esențial: uzul de estrogeni în primii 10 ani față de vârsta fiziologică a climaxului, asociază reducerea riscului de boală coronariană și reducerea mortalității de orice cauză. Există date care sugerează că efectul de prevenție primară este prezent, mai ales dacă se tratează înainte de dezvoltarea aterosclerozei. Studiul HERS și PHASE demonstrează absența efectului protectiv al estroprogestativelor, la cazurile cu boală cardiovasculară instituită, pe post de prevenție secundară, fapt contrazis de studiul ESPRIT.

PATOLOGIA TIROIDIANĂ

România este considerată (din 2017) o zonă cu aport suficient de iod, prevalența patologiei prin carență de iod, definită ca un aport zilnic de iod mai mic de 50 mcg/zi, fiind redusă, dar asociază o creștere a patologiei tiroidiene autoimune, precum restul Europei, spectrul bolilor variind de la hipotiroidism primar atrofic, tiroidită Hashimoto pînă la tireotoxicoză prin boală Graves. Titrul crescut al anticorpilor antitiroidieni se observă la circa 27% dintre femei, cu o creștere a frecvenței de apariție peste vârsta de 40 de ani, respectiv la circa 7% din populația masculină adultă. Probabilitatea de apariție a

distiroidiei, în prezența unui titru crescut al acestor anticorpi este de până la 50% în primii 10 ani după diagnostic. La această patologie trebuie să considerăm faptul ca peste 50% din populația adultă are noduli tiroidieni decelabili ecografic, în discordanță cu prevalența de doar 6.4% între femei și de 1.5% între bărbați a nodulilor decelabili clinic. Populația care trăiește în regiuni care mai au și acum carență de iod, asociază patologie tiroidiană nodulară în proporție chiar mai mare.

Din perspectivă cardiologică doar distiroidia, indiferent de substrat asociază risc cardiovascular, aterosclerotic sau aritmogen. Eutiroidia nu asociază nici un fel de complicații cardiovasculare, chiar în prezența unor noduli, datorită timpului de înjumătățire lung de circa 7-8 zile pentru tiroxină, respectiv de 1 zi pentru triiodotironină, neexistând posibilitatea descărcărilor paroxistice de hormoni tiroidieni de la nivel nodular.

În esență hormonii tiroidieni impactează sănătatea vasculară, facilitând ateroscleroza, condiționează metabolismul miocardic respectiv interesează echilibrul electrofiziologic al inimii.

Hipotiroidia, definită prin deficit periferic de hormoni tiroidieni, indiferent de substratul etiopatogenic, accelerează ateroscleroza și precipită decompensarea tiroidiană, respectiv hipertiroidia are efect aritmogen.

Se definesc afecțiuni primare, cu punct de plecare tiroidian, sublinice, atunci când avem strict modificarea inițială a TSH-ului, cu fracțiile libere ale tiroxinei și triiodotironinei în limite normale, respectiv nivelul clinic al distiroidiilor cu modificarea concordantă a TSH și fracțiilor libere ale hormonilor tiroidieni.

Hormonii tiroidieni impactează direct metabolismul lipidelor, catalizând biosinteza colesterolului, prin stimularea activității HMG-CoA sintetazei, cu stimularea expresiei hepatice a genei receptorului LDL-C, respectiv stimularea activității 7 alpha hidroxilazei, stimulând prima etapă în degradarea colesterolului. Hipotiroidismul, inclusiv cel subclinic asociază nivele crescute de LDL-C și apolipoproteina B, afectarea oxidării, a numărului și dimensiunilor particulelor de LDL. Mai mult, deficitul de hormoni tiroidieni determină hipertrigliceridemie, scăzând activitatea lipoprotein lipazei și a apolipoproteinei A1. Hormonii tiroidieni facilitează lipaza hepatică și proteinele de transport ale esterilor de colesterol, hipotiroidia inducând expresia lipoproteinelor PROaterogene. Efectele sunt evidente în hipotiroidia clinic manifestă, reversibile odată cu restabilirea eutiroidiei sub tratamentul de substituție tiroidian.

Efectele hipotiroidiei subclinice netratate asupra metabolismului lipidelor este controversat. Teoretic, și hipotiroidia subclinică asociază efecte proaterogene asupra profilului lipidic, însă efectele tratamentului de substituție

asupra ameliorării lipidogramei sunt controversate, cu scăderi ale LDL colesterol cuprinse între 0 și 28 mg/dL, fără a atinge însă întotdeauna nivel de semnificație (pre și post tratament). Studii recente relevă efecte semnificative doar la cazurile cu TSH mai mare de 10 UI/L, situație care asociază producție preferențială de particule mici, dense de LDL, mai aterogene decât particulele mari.

Prezența hipotiroidiei clinice asociază efecte aterosclerotice evidente, inclusiv funcție endotelială alterată cu creștere a grosimii intimă-medie, respectiv nivele crescute de acid uric, fosfat precum și homocisteină. Hipotiroidia în fază incipientă, subclinică asociază o stare de hipercoagulabilitate, scăderea vasodilatației mediate de flux, disponibilitatea oxidului nitric, cu expresie crescută a nivelelor proteinei C reactive. Minimum 25% dintre hipotiroidieni prezintă creșteri ale TA diastolice, ireversibile după tratamentul de suplere tiroidiană.

Hipotiroidia clinic manifestă, netratată asociază creșterea evenimentelor cardiovasculare și coronariene, fatale precum și non-fatale.

La cazurile cu hipotiroidie subclinică, se descrie o creștere a acestora doar la valori ale TSH de peste 10 mUI/L, respectiv a mortalității cardiovasculare la valori ale TSH mai mari de 7 mUI/L. Creșterea se menține și după ajustarea pentru factori de risc independenți cunoscuți precum fumatul, greutatea, lipidograma și hipertensiunea arterială.

În aceste condiții, tratamentul de substituție tiroidiană asociază beneficii evidente la categoria de persoane cu hipotiroidie clinic manifestă. Studii efectuate pe adulți cu cardiopatie, cu hipotiroidism subclinic, cu vârste cuprinse între 40 și 70 de ani relevă scăderea evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale. Aceste beneficii însă nu se regăsesc la categoria celor de peste 70 de ani, unde există o relație de directă proporționalitate între nivelele FT4 și evenimentele cardiovasculare - astfel creșterea Ft4 către limita de sus a normei asociază creșteri ale evenimentelor cardiovasculare acute. Mesajul esențial este inițierea tratamentului de substituție universal, la pacienții cu hipotiroidie, indiferent de stadiul acesteia, până la vârsta de 70 de ani, respectiv inițierea acestei terapii doar la cazurile cu TSH mai mare de 7 mUI/L, situație în care beneficiile sunt predominante.

Efectele hemodinamice ale hormonilor tiroidieni sunt efecte genomice și nongenomice.

Triiodotironina reglează expresia genelor implicate în fiziologia aparatului contractil, facilitând producția lanțurilor alpha de miozină, inhibând producția lanțurilor beta, respectiv optimizând utilizarea calciului intramiocitar, optimizând relaxarea ventriculară în diastolă. De asemenea efectul inotrop și

cronotrop pozitiv, indus de hormonii tiroidieni, sunt general cunoscute, parțial prin facilitarea expresiei receptorilor beta 1 adrenergici, cel cronotrop pozitiv fiind adrenergic independent.

Efectele nongenomice sunt efectele asupra peretelui vascular, în principal de creștere a relaxării musculare, cu reducerea rezistenței periferice, secundare stimulării producției endoteliale de oxid nitric, respectiv de recaptare a calciului în arteriole. Vasodilatația este în continuare facilitată prin efectul de creștere a metabolismului celular, respectiv de termogeneză, precum și prin descărcarea de peptide vasodilatatoare – adrenomedulina și peptidele natriuretice. Creșterea volumului sistolic nu este dependentă de scăderea rezistenței periferice, ci de creșterea întoarcerii venoase secundară vasoconstricției sistemice. Stimularea secundară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ca o consecință a scăderii tensiunii arteriale medii, determină retenție de sodiu, secundată de apă, expansiune de volum, cu creșterea presarcinii și implicit a volumului sistolic.

În aceste condiții, distiroidia asociază tulburări hemodinamice atât în hipo cât și în hipertiroidii.

Hipertiroidia este o stare de hipermetabolism, de hiperdinamism al circulației cu presarcină, frecvență cardiacă, funcție ventriculară crescute, cu creșterea secundară a fracției de ejeției (fenomen limitat de frecvențele mari, când apare deficit de umplere diastolică, secundară tahiaritmiilor majore). Prelungirea stării de hipertiroidie asociază hipertrofie ventriculară stângă, care va contribui la apariția de insuficiență cardiacă. De asemenea, hormonii tiroidieni participă la remodelarea vasculară pulmonară, crescând prevalența hipertensiunii pulmonare la cei cu hipertiroidism.

Hipotiroidia determină evident efecte contrarii, cu alterarea relaxării miocardice, scăderea volumului sistolic al ventriculului stâng, cu scăderea performanței cardiac, atât în condiții de repaus cât și în condiții de efort. Hipotiroidismul de durată, netrat, induce insuficiență cardiacă stângă și dreaptă, inclusiv la cazurile de hipotiroidism subclinic.

Efectele proaritmice sunt de asemenea de luat în calcul în momentul în care evaluăm un pacient distiroidian. Influențele asupra electrofiziologiei se exercită prin intermediul unor efecte genomice și nongenomice.

Efectele genomice condiționează activitatea pacemaker-ului HCN2, accelerându-l în hipertiroidism, respectiv reducându-l în hipotiroidism. Hormonii tiroidieni condiționează expresia joncțiunilor. Hipertiroidia scade pragul de declanșare al fibrilației ventriculare, ca o consecință a tonusului adrenergic exagerat sau prin alterarea cuplării intercelulare.

Efectele nongenomice asupra excitabilității cardiace se exercită independent de receptorii tiroidieni, prin reglarea canalelor de potasiu, a ATP-

azei sodiu/potasiu, respectiv a ATP-azei sodiu/calciu. Mecanismele intime ale acestor efecte nu sunt pe deplin cunoscute.

Date din literatură relevă faptul că eutiroidia, fiziologică, sau obținută sub tratament, definită ca valori ale TSH-ului cuprinse între 0.5-5 mUI/L este zona care asociază cele mai puține evenimente aritmice. O valoare prag a TSH sub 0.1 mUI/L asociază un risc de aritmie de 3,3 ori mai mare decât un TSH normal. Alte date sugerează faptul că valori ale TSH mai mici de 0.45 mUI/L dublează riscul de aritmii la persoane de peste 65 de ani. Indiferent de vârstă, valorile intermediare ale TSH, cuprinse între 0.1 și 0.45 mUI/L cresc riscul de aritmie de 1.8 ori.

Aceste date au semnificație nu atât la cazurile cu hipertiroidiei tratate, cât mai ales la cazurile cu hipotiroidie, sub tratament de substituție cu hormone tiroidiene, unde SUPRACOMPENSAREA, mai ales la vârstnicii cardiaci, de peste 65 de ani sporește riscul aritmic. Între cei doi hormoni tiroidieni utilizați pentru substituția tiroidiană, triiodotironina are un efect proaritmie crescut prin afinitatea mai mare față de receptor cuplat cu un timp de înjumătățire mult mai scurt, de doar 1 zi. De altfel, vulnerabilitatea cardiacă la hipertiroidie subclinică endogenă este mai mică decât la cazurile cu hipertiroidie subclinică exogenă. Nu în ultimul rând trebuie să avem în vedere efectul paradoxal al hormonilor tiroidieni asupra intervalului QT; hipotiroidă prelungește intervalul QT corectat și crește riscul de apariție a torsadelor de vârf.

Amiodarona este un capitol aparte, medicamentul fiind un medicament antiaritmie de uz larg. Particularitatea impactului Amiodaronei asupra funcției tiroidiene este dată de conținutul crescut de iod, al fiecărei tablete, respectiv de 75 mg, cu eliberarea de la nivel hepatic a câte 6 mg de iod/tabletă, în condițiile în care aportul mediu de iod zilnic este cuprins între 120-180 mcg/zi, cu o medie de 150 mcg/zi, cu un maximum de toleranță sistemică la iod, la o valoare zilnică de 1100 mcg.

Expunerea sistemică la iod determină, în mod fiziologic creșterea rezervorului de iod al organismului, cu scăderea treptată a captării tiroidiene de iod, inhibiția deiodinazei 2, cu scăderea producției periferice de t3, respectiv scăderea activității deiodinazei cerebrale, cu creșterea transitorie a TSH. Tiroidele sănătoase pot scăpa, prin mecanismul de overdrive de aceste efecte. Tiroidele cu vulnerabilitate însă nu au acest mecanism, cunoscut ca Wolff- Chaicof autolimitat, ci devine permanent.

Disfuncțiile induse de amiodaronă pot apărea oricând în timpul tratamentului cu Amiodaronă, de la 4 luni până la 4 ani de la inițierea tratamentului. Literatura de specialitate descrie o prevalență de circa 20% dintre utilizatori – hipotiroidism subclinic, respectiv de 8% dintre utilizatori cu

hipotiroidism clinic, hipertiroidismul fiind observat mai rar, la circa 3% dintre utilizatori, procentul crescând în zonele cu carență de iod.

Hipertiroidia poate apare prin două mecanisme:

- Tipul I de hipertiroidie este o hipertiroidie de producție, apare frecvent la cazuri cu autonomie funcțională localizată sau generalizată, tratamentul fiind similar cu al oricărei hipertiroidii de acest fel, cu betablocante și antitiroidiene de sinteză. Hipertiroidia se va remite sau va diminua în intensitate la câteva luni de la renunțarea la Amiodaronă, datorită persistenței acesteia în depozitele predominant adipoase. În situațiile în care hipertiroidia iod-facilitată are ca și substrat o autonomie nodulară, hipertiroidia nu se va remite niciodată și impune cura definitivă, cel mai probabil prin tiroidectomie.
- Tipul II de hipertiroidie este o hipertiroidie de agresiune, secundară efectului TOXIC pe care excesul de iod din Amiodaronă îl poate induce asupra tiroidocitelor. Ca orice hipotiroidie de agresiune, este o afecțiune în 3 timpi – cu hipertiroidie în faza inițială, eliberată de la nivelul unităților foliculare distruse, o faza de involuție de eutiroidie, cu o fază lungă, postagresiune de hipotiroidie. Renunțarea la Amiodaronă nu schimbă cursul afecțiunii. Diferențierea între cele două tipuri este obligatorie, datorită tratamentului profund diferit, tipul II presupunând strict controlul agresiunii prin corticoterapie, cu blocarea, la nevoie, a eliberării de hormoni tiroidieni din glanda agresată, prin uz de perclorat de potasiu. Restitutio ad integrum este posibil dar puțin probabil.

Conform recomandărilor grupului de lucru al Institutului Național Heart, Lung and Blood, evaluarea tiroidiană este obligatorie în următoarele circumstanțe:

- la primul episod de fibrilație atrială cu controlul dificil al alurii ventriculare
- insuficiență cardiacă – screening funcțional tiroidian la prima evaluare
- cardiomiopatie dilatativă – screening funcțional tiroidian la prima evaluare
- uz de amiodaronă – la fiecare 3 luni în primul an de uz, ulterior semestrial

Același panel sumarizează indicațiile de tratament:

- hipertiroidism subclinic, în prezența factorilor de risc cardiovasculari, la TSH < 0.1 mUI/L,

- hipertiroidism subclinic, în prezența bolii cardiovasculare instalate, la TSH < 0.4 mUI/L
- hipertiroidism clinic – universal
- hipotiroidism clinic – universal
- hipotiroidism subclinic universal la TSH mai mare de 10 mUI/L, respective TSH între 4.5-10 mUI/L la cardiopatii mai tineri de 65 de ani, ținta tratamentului de substituție fiind un TSH de 7 mUI/L
- singura circumstanță în care se întrerupe temporar tratamentul preexistent de substituție tiroidian, cu Euthyrox este infarctul miocardic acut.

PATOLOGIA PARATIROIDIANĂ

Afecțiunile paratiroidiene determină complicații cardiovasculare semnificative: hipertensiune, aritmii, insuficiență cardiacă respectiv calcificări valvulare și arteriale. Legătura dintre paratiroide și patologia cardiovasculară este explicată atât prin efectele directe ale PTH cât și ale homeostaziei calciului (atât hipocalcemie cât și a hipocalcemiei).

Efectele moleculare ale PTH se pot sumariza astfel: PTH se leagă de proteine G de pe cardiomiocite, cu asocierea unui influx de calciu intracelular, cu scăderea contractilității interferând cu activitatea receptorilor beta-adrenergici. Diminuarea contractilității miocitare facilitează creșterea celulară excesivă și hipertrofie miocitară. La nivel vascular, PTH scade influxul de calciu intracelular, cu inhibiția canalelor de Calciu de tip L, cu vasodilatație secundară.

Din perspectiva patologiei paratiroidiene trebuie să avem în vedere 3 entități majore: hiperparatiroidismul primar hipercalcemic, hipoparatiroidismul cronic și hiperparatiroidismul secundar, nu atât secundar renal, ci secundar digestiv (carenței de vitamina D), carență care interesează cel puțin 50% din populația adultă.

Hiperparatiroidismul primar este o boală endocrină comună, marea majoritate a cazurilor fiind diagnosticate în faza asimptomatică sau ușoară. Paratiroidectomia este singura opțiune de tratament definitiv, recomandându-se universal la cazurile simptomatice sau la creșteri moderate ale calcemie (de peste 1 mg/dl față de valoarea de bază). La cazurile asimptomatice tratamentul chirurgical electiv se recomandă în funcție de vârstă (50 de ani), prezența afectării osoase (osteoporoză), afectarea sistemului renal (nefrolitiază, alterarea filtrării glomerulară, hipercalciurie) fără ca afectarea cardiovasculară să fie luată în considerare.

Hipercalcemia din hiperparatiroidismul primar asociază hipertensiune, hipertrofie ventriculară stângă, aritmii, precum și calcificări valvulare, miocardice și vasculare. Formele simptomatice de hiperparatiroidism asociază mortalitate crescută prin infarct miocardic, accident vascular și alte evenimente cardiovasculare, cu un risc relativ de moarte de 1.7 ori la bărbați și de 1.85 ori la femei fiind păstrat crescut și după rezolvarea chirurgicală a hiperparatiroidismului. Cura chirurgicală și vindecarea hiperparatiroidismului asimptomatic ameliorează parametrii contractili ventriculari.

Excesul de PTH asociază un efect paradoxal de creștere tensională, în ciuda efectului fiziologic al PTH de vasodilatație periferică. Mecanismele implicate sunt: creșterea sensibilității vasculare la catecolamine, secundară hipercalcemiei, accentuarea/facilitarea aterosclerozei, respectiv facilitează remodelarea vasculară prin creșterea endotelinei A, a IL6 cu stimularea secreției de interleukină 1 beta și de colagen, respectiv interacțiunea cu sistemul renină angiotensină aldosteron, prin legarea directă a PTH la nivelul receptorilor de tip IR, de la nivelul zonei glomerulare renale. Este de menționat faptul că această relație este biunivocă, prin expresia receptorilor pentru mineralocorticoizi și enzimă de conversie la nivel paratiroidian, date din literatură sugerând efectele potențial benefice ale Elprelononei asupra componentei cardiace din hiperparatiroidismul secundar, respectiv controlul nivelului PTH per se prin administrarea de inhibitori de enzimă de conversie.

Hiperparatiroidismul primar predispune apariția unei hipertrofii ventriculare stângi, independentă de valorile tensionale, fiind observată și la hiperparatiroidienii normotensivi. Efectele benefice ale paratiroidectomiei, observate în unele studii, la toți pacienții hiperparatiroidieni, independent de prezența sau absența hipertensiunii asociate, pledează pentru un mecanism independent. Rezultatele nu sunt însă unanime, studii recente relevând absența componentei ventriculare la cazurile cu hiperparatiroidism ușor, definit prin valori ale calcemiei de peste 0.5 mg% față de limita de sus a normei.

Numeroase studii observaționale descriu o legătură între valoarea PTH și mortalitatea cardiovasculară prin insuficiență cardiacă, dar, marea majoritate a cohortelor sunt pacienți nonparatiroidieni, doar cu carență de vitamina D și creștere adaptativă a PTH. Cu toate acestea, la nivel teoretic, efectele directe ale PTH asupra miocitelor, celulelor endoteliale și musculaturii vasculare netede, pot agrava o insuficiență cardiacă preexistentă.

Hipercalcemia cronică asociază, de asemenea, depuneri valvulare, la nivelul miocitelor, septului interventricular, precum și în intima și media coronarelor. Poziția mitrală și cea aortică sunt cele mai afectate, 10% dintre pacienți prezentând stenoze aortice semnificative, calcificările minime

favorizând lezarea celulelor endoteliale, accelerând progresia spre stenoză. Procesul de calcificare vasculară nu este unul de depunere de depozite calcice, ci unul de tip osteosinteză, cu transformarea osteoblastică a țesutului valvular. Cum microcalcificările valvulare identificate la pacienții cu hiperparatiroidism sunt mult mai mari decât la nonparatiroidieni, se sugerează posibilitatea ca PTH să accelereze un proces preexistent.

Același studiu care nu a detectat modificări ventriculare la cazurile cu hipertiroidism ușor, relevă, chiar și în cazul unor creșteri minimale, încadrabile în categoria asimptomatice, prezența afectării carotidiene, cu creșterea grosimii intima media, direct proporționale cu valoarea PTH. Se speculează dacă afectarea aterosclerotică vasculară este diferită de cea ventriculară, sau dacă, la același mecanism etiopatogenetic există o sensibilitate diferită a vaselor comparative cu miocardul. Studii sugerează efectul benefic al curei chirurgicale, prin stoparea progresiei bolii valvulare, astfel reducându-se morbiditatea și mortalitatea cardiacă.

Sumarizând cura chirurgicală a cazurilor cu hiperparatiroidism primar trebuie efectuată la toate cazurile simptomatice. Beneficiile cardiovasculare sunt certe, dar restituția ad integrum nu este posibil. Un diagnostic precoce cu un tratament imediat ameliorează profilul de risc cardiovascular adițional la acești pacienți. Efectul potențial benefic cardiovascular al curei chirurgicale, la cazurile cu hiperparatiroidism asimptomatic nu este unanim acceptat, recomandările de follow up versus chirurgie fiind extrem de discordante.

Hipoparatiroidismul este o condiție rară, peste 7% dintre cazurile cu forma definitivă de boală, cronică, fiind post tiroidectomie, prin lezarea sau facilitarea ischemiei paratiroidiene. Clasic se descriu efectele hipocalcemiei cronice, cu prelungirea intervalului QT prin diminuarea contractilității miocardice, direct proporțională cu severitatea hipocalcemiei, facilitatoare a torsadelor de vârf, cea mai frecventă aritmie descrisă fiind însă tahicardia sinusală. Hipocalcemia de lungă durată facilitează decuplarea excitației cu contracția, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia Takotsubo, aritmii și alterarea structurii cardiace respectiv cu agravarea unei insuficiențe cardiace preexistente.

Hiperparatiroidismul secundar renal este inițial, o creștere adaptativă a PTH, indusă de hipocalcemie, hiperfosfatemie secundară afectării performanței renale nefronice și nu în ultimul rând creșterii FGF 23. Hiperparatiroidismul secundar renal este un contribuitor major la mortalitatea din stadiile finale ale bolii cronice de rinichi. Studiile retrospective sugerează faptul că mortalitatea de 50% la 5 ani, la pacienții dializați, este generată de patologia cardiovasculară, dar susținută parțial de factorii de risc clasici: vârstă, diabet zaharat sau fumat. Valori ale PTH mai mari de 600 pg/mL

contribuie la această mortalitate crescută. Relația de proporționalitate între valorile PTH și mortalitatea de cauză cardiovasculară se menține crescută și la cazurile incipiente de boală cronică de rinichi, probabil datorat legăturilor, anterior menționate, între valorile crescute ale PTH și hipertensiune, hipertrofia ventriculară stângă, calcificărilor vasculare și valvulare, aritmiilor precum și disfuncției endoteliale.

Vitamina D

Funcțiile clasice ale vitaminei D, indiferent de soriginea alimentară (vegetală sau animală) sau transdermică, activate complet după pasajul hepatic și renal, sunt de creștere a absorbției active intestinale a calciului și fosfatului, respectiv de a asigura o mineralizare osoasă de calitate. Vitamina D activată, sterol ca și structură, acționează la nivelul receptorului nuclear de vitamina D, prezent nu doar la nivel intestinal, paratiroidian sau osos, cât și la nivel cardiomiocitar, endotelial și miocitar vascular. Sunt numeroase dovezi care relevă faptul că insuficiența de vitamina D asociază boală, complicații și mortalitate cardiovasculară crescută.

Evaluarea statusului vitaminei D se face prin măsurarea 25 OH , după prima hidroxilare hepatică, nivelele plasmatică de 25 OH D reflectând vitamina D₂ și D₃, indiferent de proveniența alimentară sau secreția de novo, transdermică. De asemenea, timpul de înjumătățire lung, de circa 3 săptămâni, concentrația plasmatică de până la 1000 de ori mai mare decât cea a calcitriolului, independența de funcția renală, respectiv de concentrația de PTH, face ca dozarea calcidiolului să fie standardul de diagnostic al insuficienței / suficienței vitaminei D.

Insuficiența de vitamina D trebuie considerată un fenomen endemic, cu o prevalență mare în populația generală adultă, cu o medie de peste 50% . Prevalență crește cu vârsta, este mai mare la femei decât la bărbați, are variații sezoniere, cu minimum în luna martie și maximum în septembrie. Global, latitudinea, etnia și cultura mai pot influența, la nivel populațional nivelurile vitaminei D. Studii populaționale mari (NHANES) relevă o prevalență mai mare a insuficienței vitaminei D la cardiovasculari, decât în populația generală, de până la 68% la caucazieni, 88% la hispanici și 97% la cei din rasa neagră.

Definiția insuficienței de vitamina este însă neomogenă. Astfel Endocrine Society definește insuficiența la valori ale 25OH D mai mici de 30 ng/ml (72,5 nM/L) și deficiența la valori ale 25OH D mai mici de 20 ng/ml (50 nM/L), International Osteoporosis Foundation utilizează valorile mai mici de 20 ng/ml (50 nM/L) pentru insuficiență, respectiv valorile mai mici de 10 ng/ml

(2 nM/L) pentru deficit. Institute for Medicine recomandă valoarea target de 50 nM/L ca fiind suficientă pentru sănătatea osoasă, alte studii stabilind o valoare prag mai mică de 20 mg/dL ca de risc pentru patologia cardiovasculară, respectiv cea de 30 mg/dL pentru infarctul miocardic acut acut nonfatal.

Efectele vitaminei D asupra sistemului cardiovascular sunt multiple și complexe.

Calcitriolul modulează răspunsul autoimun, controlând inflamația, predominant prin efectul antiinflamator: reduce citokinele proinflamatorii, precum IL1, IL2, IL6, IL32, factorul de necroză tumorală și interferonul delta, cu stimularea expresiei moleculelor antiinflamatorii precum IL4, IL10. Atât calcitriolul cât și calcidiolul inhibă producția TNF alpha și IL6, interferând direct activitatea protein kinazei-1mitogene, de la nivelul monocitelor și macrofagelor. Mai mult, în cazul pacienților diabetici, vitamina D supresează activitatea reticulului endoplasmatic și a captării intracitoplasmice de colesterol. Activitatea limfocitelor T H1 și Th17 este inhibată, cu efecte dovedite pe modele animale de inhibare directă a aterosclerozei, via stimulării reproducere de celule dendritice.

Aceste rezultate sunt reproduse și clinic, studii intervenționale cu vitamina D au dovedit, la pacienții obezi, reducerea concentrațiilor de IL6, respectiv de proteină C reactivă ultrasensibilă. Studiul NHANES a relevat o corelație indirectă între concentrațiile de vitamina D și cele ale RCP, sugerând efectul benefic al suplimentării cu vitamina D asupra inflamației.

Studii recente relevă de asemenea o relație indirectă între statusul vitaminei D și disfuncția endotelială: nivelele calcidiolului sunt asociate independent cu markeri ai acestuia precum rigiditatea arterială, reserva de flux coronarian. Insuficiența de vitamina D este asociată cu reducerea vasodilatației mediată de flux, măsurată la nivelul arterei brahiale, la cazurile cu diabet zaharat tip 2. Calcitriolul are un efect consistent în remodelarea vasculară, fără ca mecanismele efectelor asupra hiperplaziei intimei sau îngroșarea mediei carotidiene să fie pe deplin cunoscute.

Sistemul renină angiotensină aldosteron este influențat de vitamina D activă. Se descrie o relație invers proporțională între nivelele de calcidiol și nivelele de renină, pozitiv asociată cu sensibilitatea la sare. În studiul NHANES probabilitatea de risc de hipertensiune este mai mare la cei cu nivelul 25OH D în prima quartilă comparativ cu cei din quartila superioară, cu o relație invers proporțională de tip doză-răspuns între nivelele de calcidiol și valorile tensionale.

Tendința la tromboză este și ea influențată de calcitriol. Vitamine D activă, la fel ca și analogii de vitamina D determină reducerea expresiei ARN

mesager al inhibitorului activatorului de plasminogen și al tromboplastină 1, cu supraexpresia trombomodulinei, oferind acestora un important efect antitrombotic. Un studiu populațional recent relevă o creștere în trepte, a riscului tromboembolic pentru fiecare scădere a vitaminei D. Asocierea este independentă de alți factori de risc proembolici.

Studii in vitro relevă un efect direct al calcitriolului asupra homeostaziei matricii peretelui celular, carență de vitamina D facilitând expresia de metaloproteaze, precum MMP2 și MMP9, indirect a inflamației, destrucției cu proteoliză celulară. Studii populaționale descriu asocierea între carența de vitamina D și incidența bolii anevrismale, mai ales anevrismele de aortă abdominală respectiv toracică.

Efectele calcitriolului se descriu și la nivel cardiomiocitar, ca urmare a expresiei receptorilor de vitamina D la acest nivel, cu efecte antihipertroifice, modulând proteina inhibitorie a calcineuriei sau facilitând expresia receptorului tip I al factorului natriuretic atrial. In vivo rezultatele sunt limitate, evidența ale nou-născuților cu deficit sever de vitamina D, prezentând cardiomiopatie dilatativă, respectiv asocierea unui prognostic mai prost la pacienții cu insuficiență cardiacă și deficit de vitamina D comparativ cu cei din aceeași categorie de vârstă, fără deficit de vitamina D.

Relația dintre vitamina D și calcificările vasculare este complexă, și este dependentă doar parțial de doză, calcificări vasculare fiind observate în cazul excesului de vitamina D, în prezența insuficienței renale, cât și la cazurile cu insuficiență de vitamina D, direct asociată cu calcificările coronariene.

Sumarizând, la nivel populațional carența de vitamina D asociază boala cardiovasculară atât ca incidentă cât și ca prevalentă. Se descriu asocieri invers proporționale între nivelele de vitamina D și factori de risc cardiovasculari precum hipertensiunea, dislipidemia și diabetul zaharat. Relația dintre carența de vitamina D și riscul cardiovascular este negativă. Riscul relativ de infarct miocardic se dublează la nivele mai mici de 37,5 nM/L comparativ cu 75 nM/L, evenimentele coronariene crescând cu 33% pentru pacienții cu 25OH D în cuartila inferioară. Aceeași asociere se descrie și pentru cazurile cu accidente cerebrale vasculare, unde riscul relativ este de 1.54 pentru cei cu carență versus insuficiență. Mai mult riscul de mortalitate de orice cauză, considerat un marker surogat al riscului cardiovascular este crescut cu 35% la cei din cuartila inferioară a vitaminei D comparativ cu cei din cuartila superioară.

Relația însă nu este o relație de tip doză-răspuns, ci una de tip U, valori mult crescute ale vitaminei D, de peste 97,5 nM/L asociând, de asemenea, mortalitate crescută

În ciuda numeroaselor evidențe in vitro, in vivo pe modele animale sau celulare umane, respectiv numeroaselor date clinice longitudinale,

respectiv prospective, privind impactul negativ al insuficienței de vitamina D asupra sistemului cardiovascular, rezultatele studiilor intervenționale, cu suplimentare de vitamina D sunt dezamăgitoare, indiferent de regimurile terapeutice folosite – 400 UI/zi, 600 UI/zi chiar 2000 UI/zi.

Întrebarea: este deficitul de vitamina D un marker al vulnerabilității individuale și nu un factor de risc cardiovascular? rămâne deschisă, atâta vreme cât în ciuda numărului imens de studii care explică și relevă legătura etiopatogenetică între vitamina D și riscul cardiovascular nu există beneficii ale prevenției primară sau secundară la nici un studiu major intervențional.

Nu încheiem acest subcapitol fără a aduce în discuție suplimentarea cu preparate de calciu, care însoțește de cele mai multe ori suplimentarea cu vitamina D, mai ales la cazurile cu osteoporoză diagnosticată. Discuția contradictorie cardiolog –facilitarea riscului ateromatozic- versus endocrinolog –suficiența de calciu pentru o matrice osoasă de calitate este veche și fără un rezultat clar.

Suplimentarea cronică cu calciu este utilizată pe scară largă în prevenția și tratamentul osteoporozei. Studii derivate de WHI relevă faptul că suplimentarea cronică cu calciu, cu aport zilnic de 1400 mg/zi asociază risc de evenimente coronariene, inclusiv creșterea riscului de infarct miocardic acut, în caz de depășire a pragului zilnic de aport suplimentar de Calciu elemental de peste 500 mg. Acest efect nu este însă descris decât la uzul de suplimente de calciu, nu este asociat unor diete bogate în calciu. Mai mult sunt studii care relevă efectul protectiv cardiovascular al dietelor bogate în surse naturale de calciu.

Un studiu recent, prospectiv pe 20 de ani propune o relație de dependență de tip U între compartimentul cardiovascular și suplimentarea cu calciu: consumatorii extremi au risc de mortalitate mai mare. Se definesc mai multe valori prag: aport zilnic mai mic decât 900 mg/zi asociază un risc de mortalitate cardiovasculară mai mare, dar efectul benefic dispare peste această valoare. Suplimentarea cu calciu reduce mortalitatea de toate cauzele dar nu și cardiovasculară; un aport zilnic cuprins între 700 mg și 1225 mg este benefic, depășirea acestor limite nu aduce efecte benefice subsidiare.

Moderația trebuie să fie cuvântul de ordine în suplimentarea cu calciu, în doze zilnice cel puțin egale cu 700 mg fără însă a depăși nivelul de 1255 g, dozele moderate asociind scăderi ale mortalității generale, cerebrale, fără a crește mortalitatea de cauză cardiovasculară.

PATOLOGIA ADRENALĂ

Patologia adrenală guvernează hipertensiunile secundare endocrine. Patologia suprarenaliană care trebuie luată în considerare este legată de tumorile secretante de glucocorticoizi, mineralocorticoizi, catecolamine sau precursori, respectiv steroizi sexuali adrenali.

Cushingul înseamnă expunerea sistemului la cantități disproporționat de mari de glucocorticoizi, grupând hipersecreții endogene, ACTH dependente (adenom hipofizar secretant de ACTH, tumori maligne pulmonare, timice, pancreatice sau carcinoide cu secreție paraneoplazică de ACTH sau CRH) respectiv ACTH independente, precum în tumorile benigne sau maligne adrenale secretante de cortizol, sau hiperplazia adrenală macronodulară, respectiv Cushingul iatrogen descris în orice corticoterapie cu durată sau în cazul tratamentelor cronice cu megestrol acetat.

Independent de substratul etiopatogenetic Cushingul înseamnă o secreție disproporționat de mare, cu ștergerea ritmului circadian normal, fără răspuns la mecanismele de feedback.

Indiferent de tipul de Cushing, impactarea cardiovasculară este complexă, numeroase studii sugerând persistența riscului vascular și după controlul sau remisiunea afecțiunii. Remisiune/vindecarea unui Cushing, cu excepția celui iatrogen, se definește prin valori normale ale cortizolului liber urinar.

Principalele complicații cardiovasculare ale unui Cushing sunt reprezentate de boala coronariană, hipertensiunea arterială sistemică, alterarea toleranței la glucoză, dislipidemia, însumând creșterea riscului cardiovascular.

Obezitatea este cel mai frecvent simptom al Cushing-ului, observat la peste 70% dintre pacienți. Obezitatea nu este una uzuală, ci este o obezitate viscerală, cu distribuția faciotorunculară a depozitelor adipoase, mult mai severă comparativ cu obezitatea periferică, observată la obezii, de aceeași IMC non Cushing. Efectul promotor al depozitelor viscerale asupra insulino-rezistenței, a scăderii hepatice a extracției insulinei, facilitează gluconeogeneza și induce o cascadă de anomalii metabolice care antrenează un sindrom metabolic mai sever decât cel non Cushing.

Mai mult sindromul metabolic persistă și după vindecarea Cushingului, evaluarea pacienților la 5 ani de la vindecare relevă persistența obezității la 73% dintre aceștia, a hipertensiunii (40%), alterarea toleranței la glucoză sau diabetul zaharat (60%) respectiv dislipidemie la 30% dintre vindecații de Cushing. Persistența acestor condiții metabolice explică persistența riscului cardiovascular crescut și după normalizarea secreției de cortizol.

Hipertensiunea este, după obezitate, cel mai frecvent simptom observat în Cushing, prezent la până la 80% dintre adulți și 50 dintre copii. Mecanismul hipertensiunii este secundar retenției de natriu, cu reabsorbție secundară de apă, precum și a inhibiția sistemului natriuretic (NO sinteza, prostaciline și kinin-kalicreină), a creșterii rezistenței vasculare periferice, prin efect direct, de tip mineralocorticoid, prin depășirea capacității enzimei de inactivare a cortizolului la nivelul receptorului mineralocorticoid – 11 beta hidroxisteroid dehidrogenaza- precum și indirect de creșterea sensibilității la catecolamine. Mai mult abolirea ritmului circadian al secreției de cortizol determină abolirea ritmului circadian al hipertensiunii, cu absența fenomenului fiziologic de scădere a tensiunii arteriale pe timpul nopții, cu agravarea magnitudinii complicațiilor micro și macroangiopatice.

Anomaliile cardiace observate cuprind modificarea geometriei ventriculare, prin hipertrofia ventriculară, cu creșterea grosimii peretelui și a indexului de masă musculară, asociind disfuncție diastolică, prin defect de umplere, dar cu prezervarea fracției de ejeecție și a funcției sistolice. Modificările miocardice sunt independente de valorile tensionale, cu restitutio ad integrum după controlul hipercortizolismului, în ciuda persistenței hipertiroidiei. Hipercortizolemia asociază de asemenea activitate parasimpatică exagerată, fapt care facilitează aritmii și/sau ischemii silențioase.

Anomaliile vasculare sunt cele mai marcate și persistente complicații observate la cazurile cu Cushing, inclusiv post vindecare. Modificările aterosclerotice sunt importante, atât la nivel sistemic, asociind valori crescute ale intimei medii, cât mai ales la nivel carotidian. Disfuncția endotelială este susținută de alterarea expresiei endotelinei, a moleculelor de adeziune celulară sau a IL 8.

Valoarea intimei medii scade la circa 1 an postvindecarea hipercortizolemiei, dar comparativ cu persoane obeze, din aceeași grupă de vârstă, gen și același nivel al Indicelui de masă corporală (IMC), rămâne crescută, susținând un efect aditiv pe riscul cardiovascular. Persistența plăcilor carotidiene de aterom este independentă de prezența și gradul obezității viscerale sau a rezistenței insulinei.

Nu în ultimul rând excesul de glucocorticoizi întreține o stare de hipercoagulabilitate, secundară secreției crescute al factorului VIII, von Willebrand, respectiv a hipersecreției multimerilor cu greutate mică, accentuând tendința de agregare plachetară, efect cumulat de scăderea capacității fibrinolitice, secundare creșterii producției PAI tip 1.

Sistemul protectiv vascular este de asemenea denaturat, prin prezența nivelelor crescute de homocisteină, cu rol protrombotic, și scăderea celor de taurină, ambele contribuind la riscul cardiovascular sporit din Cushing.

Mesajul esențial în Cushing este diagnosticul cât mai precoce, tratamentul curativ atunci când este posibil, pentru a minimiza efectele cardiovasculare, atâta vreme cât dovezile care sugerează persistența unui risc cardiovascular crescut postvindecare sunt clare. Doar scurtarea timpului de expunere la nivele suprafiziologice de glucocorticoizi, indiferent de sursa endogenă sau exogenă a acestuia, poate controla apariția și mai ales extinderea alterărilor micro și macroangiopate.

Hiperaldosteronismul este un fenomen chimic frecvent întâlnit la cardiaci. În afara hipertensiunii secundare tipice din hiperaldosteronismul primar, clinic manifest, considerat ca fiind prezent la circa 1% dintre hipertensivi, formele subclinice de boală pot fi observate la pînă la 10% din populația hipertensivă, respectiv în proporție de 20% dintre cei rezistenți la tratament. Afecțiunea se datorează unui adenom unilateral secretant, a hiperplazie idiopatică, sau, mai rar a hiperplaziei unilaterale adrenale sau a hiperaldosteronismului familial tip I-III. Alte situații mai rare cuprind formele hipertensive ale hiperplazie adrenale congenitale (precum deficitul de 11 hidroxilază), respectiv excesul aparent de mineralocorticoizi, genetic, dobândit secundar ingestiei de carbenexolonă, respectiv în sindromul Cushing.

Definim hiperaldosteronismul subclinic primar la cazurile cu secreție disproporționată de aldosteron, cu natremie și potasemie normală, cu raport crescut aldosteron/activitate renină plasmatică, sau, producție disproporționată de aldosteron, sau secreție alterată de aldosteron.

Problema esențială la cazurile cu hiperaldosteronism este dată de legătura demonstrată între hiperaldosteronism, dietele bogate în sare și inflamația + fibroza de organ, preferențial vascular, renal și miocardic.

Indiferent de sorginea primară, clinică sau subclinică, respectiv secundară hiperreninemiei, se observă efecte de fibroză miocardică, cu accelerarea acumulării de colagen la nivel miocardic. Acumularea este la nivel extracelular, matriceal, succesiunea fiind depozitate de colagen – ateroscleroză- fibroză.

Sunt descrise și efecte directe de hipertrofie ventriculară. Aceasta este de două ori mai frecventă decât la hipertensivii esențiali, independent de vârstă, gen, sau valori tensionale.

Mai mult, se descrie un fenomen de fibroză a peretelui arterial cu îngroșarea acestuia, disfuncție endotelială, accentuând stresul oxidativ și inflamație, susținut prin expresia receptorilor pentru aldosteron la acest nivel. De asemenea aldosteronul determină hipertrofia și hiperplazia celulelor musculare netede din peretele vascular, cu migrare celulară advențională.

Se descrie o creștere a grosimii intima-media. Hiperaldosteronismul determină un model unic de afectare vasculară, atât organică cât și funcțională.

Fenomenul este independent de valorile tensionale, fiind prevenit/controlat de tratamentul cu Spironolactonă, dar neinfluențat de tratamentul cu ACEI, care, determină strict un control al hipertensiunii sodiu induse.

Aspectele particulare ale facilitării modificărilor de microarhitectură vasculară, sunt responsabile de magnitudinea complicațiilor cardiovasculare, asociind un risc crescut de complicații cardiace și cerebrovasculare, generând o mortalitate mai mare de 50% față de 34%, observată în hipertensiunile esențiale. De asemenea acești pacienți asociază o prevalență mai mare a bolii coronariene (cota x 1.9 mai mare) a infarctului miocardic nonfatal (cota de 2.6 ori mai mare), insuficiență cardiacă (cota de 2.9 ori mai mare) și de fibrilația atrială (5 ori mai mare) decât cele observate la hipertensivii esențiali, independent de valorile natremiei sau kalemiei. Toate complicațiile observate sunt disproporțional de mari comparativ cu valorile tensionale.

La nivel renal se descrie o variabilitate mare de urmări: alterarea filtrării glomerulare (la circa 10% dintre pacienți), proteinuria (8-15% dintre pacienți) dar cu o valoare redusă a indicilor velocimetri intrarenali, cu o scădere de hiperfiltrare glomerulară, reversibilă postcura aldosteronismului. Mecanismele afectării renale sunt independente de valorile tensionale, fiind susținute de activarea excesivă a receptorilor mineralocorticoizi, cu alterarea vasculară intrarenală, alterare glomerulară și fibroză tubulo-interstițială, facilitate de dietele hipersodate.

Ținta tratamentului în hiperaldosteronismul I nu este doar normalizarea tensiunii arteriale și controlul hiperkaliemiei dar și protecția organelor afectate. Opțiunile terapeutice sunt limitate la chirurgie și uzul de inhibitori ai receptorilor mineralocorticoizi.

În datele din literatură valorile tensionale se ameliorează semnificativ după cura chirurgicală a hiperaldosteronismului primar unilateral, în peste 75% dintre situații, scăderea tensională fiind proporțional cu nivelul preoperator al aldosteronului, respectiv invers proporțională cu cele ale kalemiei. Și dacă hipertensiunea persistă postoperator, aceasta este mult mai ușor de controlat, după excizia țesutului cu secreție aberantă de mineralocorticoizi, cu o scădere medie a valorilor tensionale de circa 20%. Interesant este faptul că singurul predictor al persistenței hipertensiunii este substratul patologic al hiperaldosteronismului primar: hiperplazia fiind asociată cu persistența postoperatorie a hipertensiunii arteriale.

Studii pe modele experimentale au dovedit efectul benefic al inhibitorilor de mineralocorticoizi, precum Spironolactona și Eplerenona, în doze mai mari decât cele uzuale din hipertensiune, pentru ameliorarea fibrozei endovasculare.

Cu toate acestea nu există un consens al superiorității vreuneia dintre opțiunile terapeutice. Prin urmare, atât tratamentul chirurgical cât și cel medicamentos sunt eficiente în scăderea/ normalizarea tensiunii arteriale, respectiv normalizarea kalemiei și a modificărilor funcționale renale. Același lucru este valabil și cu minimele alterări organice subclinice. Apariția alterărilor microangiopatice difuze limitează efectele benefice ale tratamentului, și în acest caz un diagnostic, și implicit, un tratament precoce scad semnificativ posibilitatea persistenței unui risc cardiovascular aditiv.

Excesul de catecolamine

Hiperplazia celulelor cromafine, fie sub forma de feocromocitom sau de paragangliom, este o tumoră neuroendocrină rară, observată la circa 0.1-0.6% dintre pacienții hipertensivi. Regula de 10% se aplică în cazul excesului de catecolamine în ceea ce privește substratul malign, bilateral sau extra adrenal, practic marea majoritate a tumorilor fiind adenoame adrenale unilaterale. Clasic, se suspicionează un exces patologic de catecolamine în cazul unor paroxisme hipertensive însoțite de cefalee, grețuri, vărsături, transpirații, cu paloare sau roșeața tegumentelor. Paroxismele pot fi declanșate de alimente bogate în tiramină, de uzul anumitor medicamente, substanțe de contrast radioopace, efort fizic, palpate abdominală profundă, s.a.m.d. Atunci când sunt prezente, paroxismele cresc în intensitate și frecvență odată cu creșterea volumului tumoral. Excesul de adrenalină determină hipertensiune, 45% cu paroxisme, cel de noradrenalină 40% cu hipertensiune stabilă, iar excesul de dopamină susține normotensiune.

Cu toate acestea, paroxismele nu sunt universale, spectrul afectării cardiovasculare în excesul de catecolamine fiind mult mai larg, asociind și hipertensiune stabilă, nonparoxistică, miocardite, cardiomiopatie, aritmii, respectiv alterarea echilibrului glicemic, până la apariția unui diabet recent.

Catecolaminele au un efect direct, vascular și miocardic de promovare/accelerare a aterosclerozei.

Agenții simpaticolitici ameliorează hipertrofia musculară și ateroscleroza, superior efectelor induse strict de controlul hipertensiunii.

Mecanismul miocarditei este independent de valorile tensionale, fiind indus de creșterea calcemiei intramiocitare. Catecolaminele în exces se oxidează, generând radicali oxid, care facilitează spasm coronarian, aritmii și

disfuncție cardiacă. Astfel, injectarea direct intraarterială de catecolamine, determină, după un efect inițial pasager de vasodilatație, un efect de durată vasoconstrictor, cu creșterea rezistenței coronariene. Acesta este posibilul mecanism care determină alterarea metabolismului miocardic cu scăderea ofertei de oxigen.

Riscul cardiovascular este crescut, adițional, și prin efectele protrombotic indus de excesul de catecolamine, creșterea nivelelor de trombo-modulină, marker al disfuncției endoteliale, respectiv facilitarea agregării plachetare, ADP mediate. Acest mecanism stă la baza disfuncției endoteliale, prin alterarea balanței tendințelor protrombotice și aterotrombotice. Practic excesul de catecolamine induce agregarea plachetară preferențială.

Catecolaminele cresc PAI 1 la nivel vascular, prin stimularea beta-adrenoreceptorilor, menținând hipercoagulabilitatea prin hiperfibrinoliză. Excesul de catecolamine determină creșterea factorului tisular glicoproteic, activarea, în prezența calciului a Factorului X, IX și VII. Urmează activarea plachetară, formarea de fibrină și apariția trombului. Mecanismelor antemenționate se mai adaugă și pierderea în exces a AT III, observată la cazurile cu glomerulopatie secundară feocromocitomului. De menționat faptul că activarea coagulării apare înaintea manifestărilor vasculare ale disfuncției endoteliale.

Modele animale relevă un efect direct al catecolaminelor asupra peretelui vascular, efect independent de valorile tensionale sau de cele ale colesterolului, de accelerare a aterosclerozei.

Nu în ultimul rând feocromocitomul asociază secreție de diverse alte substanțe, precum neuropeptidul Y, adrenomodulina sau factorul natriuretic atrial, substanțe care agravează rezistența periferică arterială și potențează efectele vasoconstrictoare ale catecolaminelor.

Tratamentul chirurgical al feocromocitomului reduce mortalitatea și morbiditatea la un nivel comparabil cu a populației generale, din aceeași grupă de vârstă.

Incidentalomul suprarenalian trebuie menționat în primul rând din cauza formelor subclinice de Cushing, dar mai ales datorită numărului mare de cazuri de hiperaldosteronism subclinic. Astfel, orice incidentalom suprarenalian trebuie să beneficieze de screeningul funcțional activ prin dozarea, *universală*, indiferent de prezența sau absența vreunor simptome sugestive, a următoarelor parametrii: cortizol liber urinar din urina de 24 de ore, aldosteron plasmatic și activitate renină plasmatică, cu calculul raportului dintre acestea, respectiv normetanefrine plasmatică libere/fracționată. Evaluarea oricăror alți parametrii nu asociază sensibilitate și specificitate diagnostică suficientă și va determina un rezultat fals NEGATIV al incidentalomelor.

STEROIZII SEXUALI

Efectele estrogenilor condiționează funcțiile cardiovasculare, funcțiile vasculare, răspuns inflamator, sensibilitatea la insulină respectiv facilitarea dezvoltării și hiperplaziei celulare.

Estrogenii se leagă de receptorii estrogeni alpha și beta, receptori poziționați intranuclear, cu afectare directă a ADN-ului celular, membranari și mitocondriali, asigurând sinergismul între alterarea transcripției genice, semnalizarea kinazelor, cu controlul exercitat la mai multe nivele. Un exemplu al acestui control complex/coordonat este efectul asupra oxidului nitric: crește expresia NO sintetazei stimulează fosforilarea și activarea acesteia. Receptorii estrogenici alpha și beta au efecte diferite în aceleași structuri: efect discordant la nivelul țesutului muscular neted asupra expresiei NO sintetazei (alpha crește expresia, beta reduce expresia) sau la nivel plachetar (transportul complex de electroni).

De asemenea distribuția acestor receptori este diferită în diverse tipuri de celule, diferite și pe gen, respectiv de vârstă: diferențe femei versus bărbați, pre- versus postmenopauză. Expunerea de durată la estrogeni: în premenopauză faza foliculară asociază expresia receptorilor alpha cu 30% mai puțin comparativ cu faza foliculară tardivă, respectiv în postmenopauză expresia receptorilor scade cu 33% față de cel mai mic nivel din perioada fertilă. Tocmai această variabilitate a expresiei receptorilor, cu proporționalitate directă între estrogenemie și nivelul receptorilor explică variabilitatea efectelor tratamentului cu estrogeni, respectiv diferențele între administrarea substitutiv estrogenic- continuitate versus administrare după o perioadă de pauză, asociată cu un downgrade al receptorilor, respectiv cu dispariția efectelor benefice vasculare.

Efectele estrogenilor asupra sistemului cardiovascular cuprind: influențează repolarizarea celulară, crește expresia exchangerului sodiu – calciu, respectiv scade expresia canalelor de calciu de tip L, modificând contractilitatea cardiacă, respectiv susceptibilitatea pentru aritmii. Efectele benefice ale estrogenilor asupra funcției vasculare de ameliorare a aterosclerozei sunt binecunoscute, cu efect protector endotelial, mediat de către receptorii alpha, respectiv efect reparator endotelial, mediat de ciclooxigenază și NO sintetază, cu stimularea relaxării vasculare și facilitarea revascularizației endoteliale.

La nivel miocardic, expunerea la estrogeni fiziologici încetinește hipertrofia cardiacă dovedită pe modele animale, mediate de către receptorii estrogenici beta, efect observat preferențial la femei în premenopauză, unde estrogenul exercită un efect favorabil asupra remodelării miocardice.

Efectul benefic este exercitat asupra miocitelor, prelungeste supraviețuirea postischemie, asupra celulelor endoteliale, scăzând expresia citokinelor inflamatorii, respectiv de stimulare a celulelor stem, precursora ale celulelor endoteliale.

Efectul protrombotic

Incidența patologiei cardiovasculare și a evenimentelor coronariene acute au creștere semnificativă în postmenopauză. Efectele cardioprotective in vivo și in vitro sunt sugestive, concluzia fiind că estrogenoterapie poate fi utilizată pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare. Experiența studiilor WHI și HERS a dovedit contrariul, nu a putut demonstra ameliorarea outcomului cardiovascular, respectiv a dovedit creșterea evenimentelor tromboembolice neurologice. Problema majoră a acestor studii a fost însă vârsta înaintată a subiecților respectiv prezumția falsă că estrogenii pot fi utilizați ca formă de prevenție secundară. Explicațiile furnizate sunt scăderea capacității protective a estrogenilor, odată cu vârsta, secundar scăderii fiziologice a BH4, cofactor al NO sintetazei, creșterii nivelelor de 27 hidroxicolessterol, cu blocarea legării estrogenilor la nivel de receptor, respectiv modificarea fiziologică a expresiei receptorilor estrogenici. Acestea sunt doar unele dintre explicațiile oferite pentru studiile negative legate de estrogeni în profilaxia secundară cardiovasculară.

Nu în ultimul rând trebuie să amintim efectele estrogenilor asupra coagulării, cu creșterea sintezei fibrinogenului, factorului VIII, IX și XI, respectiv cresc riscul de tromboză prin facilitarea activității heparanazei. Creșterea nivelelor de heparinaza este descris și la anumite progestative, precum levonorgestrel și desogestrel, respectiv drospirenonă sau gestoden, mediată prin intermediul receptorilor estrogenici.

Dacă discutăm despre tratamentul substitutiv hormonal, trebuie să individualizăm: calea de administrare – administrarea transdermică sau transvaginală nu asociază creștere de risc, cea orală sau injectabilă asociază creștere de risc, administrarea strict estrogenică, versus estroprogesterică (cu efectul facilitator al progesteronului), respectiv a tipului de estrogen: estrogen conjugat/ estradiol.

Astfel calea de administrare nonorală, uzul izolat de estrogeni, permis doar la pacientele histerectomizate, respectiv vârsta pacientelor până la 55 de ani, absența fumatului și IMC-ul normal asociază un risc relativ de până la 0.93 comparativ cu uzul preparatelor orale, estroprogestative, peste 60 de ani, respectiv la supraponderale sau obeze.

Excesul de estrogeni este observat mai ales în tumorile cu secreție de steroizi sexuali, fie de precursori androgenici (ovariene sau suprarenaliene) fie de sorginte pur estrogenică (ovariene). Acest exces asociază un tablou cardiovascular particular.

Sumarizând, cauzele endocrinologice ale *hipertensiunii arteriale* sunt de sorginte:

- Adrenală: feocromocitom/paragangliom, hiperaldosteronism clinic și subclinic, hiperplazia adrenală congenitală prin defect de 11 beta hidroxilază- 17 alpha hidroxilază, sindromul rezistenței primare la cortizol, tumori producătoare de DOC (deoxicorticosteron), sindromul Cushing, excesul aparent de mineralocorticoizi, varianta genetică și cea dobândită în context de ingestie de carbenoxolon ,
- Tiroidiană: din hipo și hipertiroidismul patent, netratat
- Paratiroidiană în hiperparatiroidism
- Hipofizară: în acromegalie, boala Cushing, secreția ectopică de CRH sau ACTH.
- Ovariană secundară hiperestrogenemiei tumorale sau indusă de tratamentul de substituție estrogenic

Aritmiile sunt sugestive pentru distiroidie, hipertiroidie cel mai frecvent, diselectrolitemie, preponderent hipercalcemie și hipopotasemie, respectiv hiperestrogenemia fie ea relativă sau absolută.

Cardiomiopatia complexă se observă în acromegalii,exces de glucocorticoizi, hiperparatiroidism, hiperaldosteronism si exces tumoral de catecolamine.

Riscul tromboembolic cu toate fațetele complicațiilor posibile, este facilitat de expunerea îndelungată la steroizi, sexuali estrogeni la femei, androgeni la bărbați, respectiv de excesul de glucocorticoizi endogeni sau exogeni, tumoral sau iatrogen.

BIBLIOGRAFIE

1. Soo S Rhea, Elisabeth Pearce. The endocrine system and the heart: a review. Revista Espanola de Cardiologia. 2011. 64 (3): 220
2. David Aron, Trevor Howlett. Pituitary incidentalomas. Endocrinology and metabolism Clinics of North America. 2020. 29 (1): 205

3. Jae Sang Oh, Hyun Jung Kim, Hoo Jae Hann, et al. Incidence, mortality and cardiovascular disease in pituitary adenoma in Korea: a nationwide population based study. *Pituitary* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01084-6>
4. Jahnichen S, Horowski R, Retz HH et al. Agonism at 5HT2B receptor is not a class effects of the ergolines. *Eur J of Pharmacol.* 2005. 513:225
5. Suriemma RS, Pivonello R, Perone Y et al. Safety long ter treatment with Cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. 2013. 169(3): 360
6. Khrare S, Lila A, Rishikesh P, et al. Long term cardiac (valvulopathy) safety in prolactinoma. *Indian J Endocrinol Metab* 2017. 21 (1): 154
7. Nachtigall LB. CAbergolin for hyperprolactinemia: getting to heart of it. *Endocrine.* 2017, 57: 3
8. Budayr A, Tan T, Lo JC, et al. Cardiac valvular abnormalities associated with use and cumulative exposure of Cabergoline for hyperprolactinemia: the CATCH study. *BMC Endocrine disorders.* 2020, 25: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0507-8>
9. PETrossians P, Daly AF, NAtchev E, et al. Acromegaly at diagnostic in 3173 patients from Siege Acromegaly Survey (LAS) database. *Endocrine Related Cancer* 2017. 24:504
10. Lavrentaki A, PALuzzi A, Wass JA et al. Epidemiology of acromegaly: reviewof population studies. *Pituitary.* 2017. 20:4
11. Sacca L, Napoli R, Cittadini A. GH, acromegaly and heart failure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003. 59(6): 660
12. Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular disease and slpeep disordered breathing in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016. 103:75
13. Calao A, Marzullo P, et al. Growth hormone and heart. *Clin Endocirnal (Oxf)* 2001; 54: 137
14. Calaa A, Baldelli R, Marzullo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab, Volume 85, Issue 1, 1 January 2000, Pages 193–199, <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6318>*
15. Kartal I, Alagol F. Early aterosclerotinc changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract.* 2010. 64 (1): 39
16. Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular disease and slpeep disordered breathing in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016. 103:75
17. CAlao A; Ferone D, MARzullo P et al. Systemic complications of acromegaly. *Endocrine Reviews.* 2004. 1:102
18. Mestron A, Webb S, Astroga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on Spanih Acromegaly Registry. *EUr J Endocirnal.* 2004. 151:439:39
19. Mizera L, Bolanowski M. Cardiovascular complications of acromegaly. *Acta Encocri* 2018. 14(3):365
20. Orme S, Belchtez Pet al. Mortality and cancer incodence in acromegaly. *JCEM.* 1998, 83(1):2730
21. Kuhn e et al. Long term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2015. 173(5):693
22. Drake WM. Insulin sensitivity and glucose tolerance in patients with acromegaly from octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocirnal* 2003 149:521.
23. Briet C et al. Data From the Bicetre cohort. *Endocrine* 2019. 63:348

24. Ferreira AM, Van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, Van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:71
25. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3196 □
26. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J.* 1989;62:185 □
27. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dages N, Ose C, et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:201–7. □
28. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J.* 1992;13:51
29. Fatti LM, Scacchi M, Lavezzi E, Pecori Giraldi F, De Martin M, Toja P, et al. Effects of treatment with somatostatin analogues on QT interval duration in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:626
30. Akgul E, Kes A. et al. Evaluation of the impact of treatment on endothelial function and cardiac performance in acromegaly. *Echocardiography* 2010. 27(8):990
31. Brevetti et al. Vascular alteration in Acromegaly. *J Clin Metab.* 2002. 87(7):3174
32. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine.* 2015. 48:25
33. V. Markussis, S. Beshyah, C. Fisher, P. Sharp, A. Nicolaidis, D. Johnston, Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. 1992. *Lancet* 340, 1188
34. F. Borson-Chazot, A. Serusclat, Y. Kalfallah, X. Ducottet, G. Sassolas, S. Bernard, F. Labrousse, J. Pastene, A. Sassolas, Y. Roux, F. Berthezene, Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. 1999. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:1329
35. M. Pfeifer, M. Verhovec, B. Zizek, J. Prezelj, P. Poredos, R.N. Clayton, Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. 1999. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:453
36. Pechenino AS, Lin L, Mbai FN, Lee AR, He XM, Stallone JN, Knowlton AA Impact of aging vs. estrogen loss on cardiac gene expression: estrogen replacement and inflammation. *Physiol Genomics.* 2011 Sep 22; 43(18):1065
37. Haynes MP, Sinha D, Russell KS, Collinge M, Fulton D, Morales-Ruiz M, Sessa WC, Bender JR. Membrane estrogen receptor engagement activates endothelial nitric oxide synthase via the PI3-kinase-Akt pathway in human endothelial cells. *Circ Res.* 2000 Oct 13; 87(8):677-82.
38. Novensa L, Selent J, Pastor M, Sandberg K, Heras M, Dantas AP Equine estrogens impair nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase transcription in human endothelial cells compared with the natural 17β-estradiol. *Hypertension.* 2010 Sep; 56(3):405
39. Pechenino AS, Lin L, Mbai FN, Lee AR, He XM, Stallone JN, Knowlton AA Impact of aging vs. estrogen loss on cardiac gene expression: estrogen replacement and inflammation. *Physiol Genomics.* 2011 Sep 22; 43(18):1065

40. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev* 2015. 10(3): CD002229
41. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002. 360:2001
42. Clarkson TB, Anthony MS, Jerome CP. Lack of effect of raloxifen on coronary artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *JCEM*, 1998. 83:721
43. Zimmermann MB. Efficacy and safety of iodine fortification. Chapter 22. *Food fortification in globalised world*. 2018 Elsevier. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802861-2.00022-5>
44. Vanderpump MPJ, Braverman LE, Utiger RD. The epidemiology of thyroid diseases, Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 2005 9th edn Philadelphia JB Lippincott-Raven: 398
45. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of malignancy, *Ann Intern Med*, 1968, vol. 69:537
46. Cappola AR, Desai AS, Cooper LS, et al. Thyroid and cardiovascular disease. *Circulation*. 2019.139:2892
47. Bakker O, Hundig F, Meijssen S. et al. Effects of triiodothyronine and amiodarone on promoter of the human LDL receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;249:517
48. Sinha Ra, Singh BK, Yen P, et al. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipidic mechanism. *Nar Tev Endocrinol*. 2018;14:259
49. Tan KC, Shiu SW, Kung AW. Effect of thyroid dysfunction on high density lipoprotein substrate metabolism: roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *JCEM*. 1998;83:2921
50. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *JCEM*. 2012.97:326
51. Ruggie IB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction an evidence review for the US Preventive Task Force. *Ann Internal Med*. 2015;162:35
52. Zhou Y, Chen Y, Cao E, et al. Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7:4544
53. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular risk function and disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1781
54. Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, et al. Thyroid studies collaboration. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *JCEM*, 2014;99:3362
55. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Thyroid status collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 cohorts. *Circulation*. 2012; 126:1040
56. Holt E, Sjaastad I, Lunde PK, et al. Thyroid hormone control of concentration and the Ca²⁺-ATPase phospholamban complex in adult rat ventricular myocytes. *J Moll Cell Cardiol* 1999; 31:645
57. Holt BD, Khouty SF, Shao Y, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation*, 1997;96: 592

58. Bachman ES, Hampton TG, Dhillon H et al. The metabolic and cardiovascular effects of hyperthyroidism are largely independent of beta-adrenergic stimulation. *Endocrinology* 2004; 145:2767
59. Imal T, Hirata Y, Iwashina M, et al. Hormonal regulation of rat adrenomedullin gene in vasculature. *Endocrinology*. 1995; 138: 1544
60. Lewicki JA, Protter AA. Physiological studies of the natriuretic family, in Laragh H, Brenner BM eds. *Hypertension*. New York Raven Press. 1994: 1029
61. Goldman S, Olajos M, Morkin E. Control of cardiac output in thyrotoxic calves, evaluation of changes in systemic circulation. *J Clin Invest* 1984;73: 358
62. Biondi B. Mechanism in endocrinology, heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2002;87:968
63. Davis FB, Mousa SA, O Connor L, et al. proangiogenic action of the thyroid hormones in fibroblast growth factor dependent and is initiated at the cell surface. *Vir Res* 2004; 94: 1500
64. Al Hussein A, Bagnato G, Farkas L, et al. Thyroid hormone is highly permissive in angioproliferative pulmonary hypertension in rats. *Eur Resp J*. 2013;41:104
65. Le Bouter S, Demolombe S, Chambellan A, et al. Microarray analysis reveals complex remodeling of cardiac ion channel expression with altered thyroid status: relation to cellular and integrated electrophysiology. *Circ Res*, 2003; 92:234
66. Nadkarni PJ, Sharma M, Zinsmeister B, et al. Thyrotoxicosis induced ventricular arrhythmias, *Thyroid* 2018; 18: 498
67. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:39
68. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk and mortality in older adults. *JAMA*, 2006; 295:1033
69. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. The coronary heart disease and mortality. *ARcj Inn Med* 2012;172:799
70. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. *Metabolic bone disease: Gardner DG, Shoback D. Greenspan's: basic and clinical endocrinology: 9th Ed. New York, NY, The Mac Graw Hill Companies, 2011:227*
71. Schlutter KD, Piper HM. Cardiovascular action of parathyroid hormone and parathyroid related peptide. *Cardiovasc res*. 1998.37;1:34
72. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *Eur Heart J*. 2004.20:1776
73. Vlachakis ND, Fredericks R, Valasquez M, et al. Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients. *Hypertension*. 1982; 43:452
74. Brown J, de Boer IH, Robinson Cohe C, et al. Aldosterone, parathyroid hormone and the use of RAAS inhibitors: a multiethnic study of atherosclerosis. *JCEM*. 2015; 2:240
75. Yao L, Folsom AR, Pankow JS. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension - the Atherosclerosis Risk on Communities study. *J Hypertens*, 2016;20:1776
76. Zaheer S, Borown JM, Connors M, et al. Angiotensin Converting enzyme inhibition and Parathyroid hormone secretion. *Int J of Endocrinol*. 2017 ID 4138783
77. Walker MD, Fliescher MR, Tullio MR, et al. Cardiac Structure and Diastolic Function in mild primary hyperparathyroidism. *JCEM*. 2010.95 (5):2172

78. Beysel S, Caliskan M, Kizigul M, et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019. 19;106
79. Kiernan TJ, OFlynn Am, Dermott JH, et al. Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system. *INT J Cardiol*. 2006; 113:3
80. Spandana JB, Ruppe M, Tabatabai L. The parathyroid gland and heart disease. *Methodist DeBAkey Cardiovasc. J* 2017; 13 (2):49
81. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, Pavan D, Piazza R, Huang G, Nicolosi GL. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* . 2003;91:99
82. Stefanelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med* .1993;1995:197
83. Iwata S, Walker MD, Tullio MR, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *JCEM*. 2012; 97 (1): 132
84. BAnsal B, Bansal M, Bajpal P, et al. Hypocalcemic cardiomyopathy –different mechanisms in adult and peridiareic cases. *JCEm*, 2014. 99;8:2627
85. Nana M, Morgan H, Shrikrishnapalasureiyar A. Primary hyperparathyroidism: Comparing Cardiovascular Morbidity and Mortality in patients with parathyroidectomy versus conservative management. *JCEM*. 2019;9 (4):95
86. Cakerri L, Husi G, Minxuri D, Roko E, Vyshka G. Primary hypoparathyroidism presenting with heart failure and ventricular fibrillation. *Oxf Med Case Reports*. 2014;2014:77
87. Rhee HS, Lee SW, Jung YK, Jeon U, Park SH, Lee SJ, 321 Sin WY, Jin DK. Takotsubo cardiomyopathy associated with severe hypocalcemia secondary to idiopathic hypoparathyroidism. *Korean Circ J* 2013;43: 573
88. Rentoukas E, Lazaros G, Sotiriou S, Athanassiou M, Tsiachris D, Deftereos S, Stefanadis C. Extreme but not life-threatening QT interval prolongation? Take a closer look at the neck! *J Electrocardiol*. 2013;46:128
89. Lishmanov A, Dorairajan S; Pak Y, et al. Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease, *Int Urol Nephrol*. 2012.44;2:541
90. Niculescu DA, Capatina AM, Dusceac R, et al. Seasonal variations of serum vitamin D levels in Romania. *Arch Osteoporosis*. 2017; 12 (1):113
91. Chirita Emandi A, Socolov D, Haivas C, et al. Vitamin D status: a different story in the very young versus the very old romanian patients. *Plos One*. 2015. Doi:10.1371/journal.pone.0128010
92. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular disease. From NHANES 2001 to 2004. *A; J Cardiol*.2008;102:1540
93. Hsia J, Heiss G, ren H, et al. Calcium and vitamin D Supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007;115:846
94. Giovannucci Y. Liu Y, Hollis BW, et al. 25OH D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *JAMA*. 2008;168(11):1174
95. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine*. 2012; 60:870
96. Amer M, Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol*. 2012; 109:226

97. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, Toprak A, Yazici D, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:4023
98. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, Kavtaradze N, Uphoff I, Hooper C, Tangpricha V, Alexander RW, Brigham K, Quyyumi AA. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58:186
99. Karohl C, Vaccarino V, Veledar E, Goldberg J, Tangpricha V, Bellasi A, Raggi P. Vitamin D status and coronary flow reserve measured by positron emission tomography: a co-twin control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:389
100. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, Harris RA, Keeton D, Huang Y, Li K, Bassali R, Guo DH, Thomas J, Pierce GL, White J, Holick MF, Zhu H. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4584
101. Yiu YF, Chan YH, Yiu KH, Siu CW, Li SW, Wong LY, Lee SW, Tam S, Wong EW, Cheung BM, Tse HF. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:E830
102. Molinari C, Uberti F, Grossini E, Vacca G, Carda S, Invernizzi M, Cisari C. 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2011; 27:66
103. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6:621
104. Vaidya A, Forman JP, Hopkins PN, Seely EW, Williams JS. 25-Hydroxyvitamin D is associated with plasma renin activity and the pressor response to dietary sodium intake in Caucasians. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011; 12:311
105. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2011; 29:636
106. Schmidt N, Brandsch C, Kühne H, Thiele A, Hirche F, Stangl GI. Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS One.* 2012; 7:e35316
107. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18,791 participants. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:423
108. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, Aganna E, Price CP, Boucher BJ. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM.* 2002; 95:787
109. van de Luijngaarden KM, Voûte MT, Hoeks SE, Bakker EJ, Chonchol M, Stolke RJ, Rouwet EV, Verhagen HJ. Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease. *Eur J Vas Endovasc Surg.* 2012; 44:301
110. Wong YYE, Flicker L, B YB, A MK, Hankey GJ, Norman PE. Is hypovitaminosis D associated with abdominal aortic aneurysm, and is there a dose-response relationship? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45:657
111. Kosecik M, Ertas T. Dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Int.* 2007; 49:397

112. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomised controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010; 3:195
113. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Int Med.* 2008; 168:1174
114. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32:2794
115. Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol.* 2013; 73:38
116. Michaelsson K, Melhus H, Warensjo Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2013;346:f228
117. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 1997;126:497
118. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336:262
119. Bolland MJ, avenell A, Baron JA. Effect of calcium supplementns on rosk of myocardial infarction and cardiovascular events. *BMJ.* 2010;321:3691
120. Jakobsen MU, Trolle E, Outzen M, et al. Intake of diary products and associations with major atherosclerotic cardiovascular diseases: a systematic review and metanalaysis of cohort studies. *SCi Re* 2021. 14(11):1303
121. Pana TA, Dehghani M, Baradaran hr, et al. Calcium intake, calcium supplementation and cardiovascular disease and mortality in the british populationŞ EPIC Norfolk prospective ohort study and meta analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020. doi.org/10.1007/s10654-020-00710-8
122. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the Vitamin D Assessment Study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:608-616.
123. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: a systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One* 2017;12(7):e0180512-e0180512.
124. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD007470-CD007470
125. Manson JA, Cook NR, Lee MI, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine.* 2019.380:33
126. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushings syndrome. *Endocrine Metab Clin North Am.* 2005;34:327
127. Calao A, Pivonelo R, Speiza S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushings disease after five years of succesfull cure. *JCEM,* 1999;84:2664

128. Faggiano A, Pivonello R, Spiezza S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *JCEM*. 2003;88:2527
129. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide population. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351
130. Muoiesan ML; Lupia M, Salvetti M, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2275
131. Pereira AM, Deldago V, Romijn JA, et al. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:331
132. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology*. 2010;92:50
133. Ermetici F, Malavos AE, Corbetta S, et al. Soluble adhesion molecule levels in patients with Cushing's syndrome before and after cure. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:400
134. Boscaro M, Sonino N, Scadra A, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's Syndrome. *JCEM*. 2002; 87:3662
135. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar; 89(3):1045-50.
136. Gaddam KH, Pimento E, Husain S, et al. S. Aldosterone and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol*. 2009. 34;2:51
137. Rossi G, Bernini G, Caliumi C, et al., "A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients," *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. 48; 11: 2293
138. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996;27:1039.
139. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmüller C, Hillebrand U, Albermann L, Schäfer C, Shahin V, Schillers H. Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension*. 2004 May; 43(5):952
140. McCurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Mar 24; 350(2):256
141. Chang YY, Chen A, Chen YH, Hung CS, Wu VC, Wu XM, Lin YH, Ho YL, Wu KD, TAIPAI Study Group. Hypokalemia correlated with arterial stiffness but not microvascular endothelial function in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015 Jun; 16(2):353
142. Wu X, Yu J, Tian H. Cardiovascular risk in primary hyperaldosteronism. *Medicine*. 2019;98;26:e15985
143. Savard S, Amar L, Plouin PF, et al., Cardiovascular complications associated with primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2013;63;2:331
144. Catena C, Colussi GL, Nadalini E, et al., "Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. 2; 4: 722
145. Sechi LA, Fabio AD, Bazzocchi M, et al., "Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. 94; 4: 1191

146. Funder JW. "Mineralocorticoid receptor activation and oxidative stress," *Hypertension*, 2007. 50;5: 840
147. Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, et al., "Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. *Circulation*.2011. 123; 4: 400
148. Letavernier E, Peurard S, Amamr L, et al. Blood pressure outcome af adrenalectomy in patinets with primary hyperladosteronsism wit of without unilateral adenoma. *J Hypertens*. 2008;29.6:1816
149. Brilla C, Matsubara LS, Weber KT. Antialdosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J of Mol and Cell Cardiology*. 1993.25;5:563
150. Tresallet C, Salepcioglu H, Godiris-Petit G, et al. Clinical outcome after laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism: the role of pathology. *Surgery*.2010.148;1:129
151. Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al.Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism," *Hypertension*, vol. 50, no. 5, pp. 911–918, 200
152. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89; 3: 1045
153. Colussi G, Sechi L. Treatment of primary Aldosteronism and organ protection. *Int J Endocrinol* 2015, ID 597247
154. Catena C, Colussi GL, di Fabio A, et al. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism," *Hormone and Metabolic Research*, 2010. 42;6:440.
155. Sinclair AM. Isles CG, Brown I, et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med*. 1987.147:1289
156. Stolc RF, Mulder J, Timmers HJ, Lenders JW. Is excess cardiovascular morbidity in pheochroocytoma relates to bood pressure or to catecholamines? *JCME*. 2013.98:110
157. Mc Neil AR, Block BH, Burke MP, et al. Phaeocromocytomas discoivered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne, Auckland. *Aust Nz J med*, 2000.30:648
158. Brouwers FM, Eisenhofer G, Lenders JW, et al. Emergencies caused by pheocromocytoma, nerublastoma or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:699
159. Timmers HJ, Brouwers FM, Hermus AR, et al. Metastases bit not cardiovascular morality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheocromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2008. 15:1127
160. Amar L, Servais A, Gimenez Roqueplo A, Zinzidohouse F, et al. Year of diagnosis, features at presentation and rik of recurrence in patients with pheocromocytoma or secreting paragangliona. *JCEM*. 2005.90:2110
161. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, et al. Cardiovascular manifestations of phaeocromocytoma. *J Hypertens*, 2011. 29:2049
162. Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS. Roles of extensive amounts of circulations catecholamines and flucocorticoids in stress indices heart disease. *Cn J Physiol Pharmacol*. 2009.87:493
163. Dhalla NS, Adameova A, Kaur M. role of catecholamine oxidation in sudden cardiac death. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010. 24:539

164. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:353
165. Pauletto P, Scannepieco G, Pessina AC. Sympathetic drive and vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Hypertension*, 1991. III:75
166. Pettersson K, Bejne B, Sjork H, et al. Experimental sympathetic activation causes endothelial injury in rabbit aorta via beta1 adrenoreceptor activation. *Circ Res*, 1990;67:1027
167. Ablad B, Bjorkman JA, Gusafsson D, et al. The role of sympathetic in atherosclerosis: effects of beta blockade. *Am Heart J* 1988. 116:322
168. Pedram A, Razandi M, Wallace DC, Levin ER. Functional estrogen receptors in the mitochondria of breast cancer cells. *Mol Biol Cell.* 2006; 17:2125–2137
169. Lindberg MK, Movérare S, Skrtic S, Gao H, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA, et al.. Estrogen receptor (ER)-beta reduces ERalpha-regulated gene transcription, supporting a “ying yang” relationship between ERalpha and ERbeta in mice. *Mol Endocrinol.* 2003; 17:203–208.
170. O’Lone R, Knorr K, Jaffe IZ, Schaffer ME, Martini PG, Karas RH, et al.. Estrogen receptors alpha and beta mediate distinct pathways of vascular gene expression, including genes involved in mitochondrial electron transport and generation of reactive oxygen species. *Mol Endocrinol.* 2007; 21:1281–1296.
171. Gavin KM, Seals DR, Silver AE, Moreau KL. Vascular endothelial estrogen receptor alpha is modulated by estrogen status and related to endothelial function and endothelial nitric oxide synthase in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3513–3520
172. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, et al.. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis.* 1990; 10:1051–1057
173. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science.* 2005; 308:1583–1587
174. Wu Q, Chambliss K, Umetani M, Mineo C, Shaul PW. Non-nuclear estrogen receptor signaling in the endothelium. *J Biol Chem.* 2011; 286:14737–14743
175. Skavdahl M, Steenbergen C, Clark J, Myers P, Demianenko T, Mao L, et al.. Estrogen receptor-beta mediates male-female differences in the development of pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288:H469–H476.
176. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1057–1065
177. Sbarouni E, Iliodromitis EK, Bofilis E, Kyriakides ZS, Kremastinos DT. Estrogen alone or combined with medroxyprogesterone but not raloxifene reduce myocardial infarct size. *Eur J Pharmacol.* 2003; 467:163–168
178. Hamada H, Kim MK, Iwakura A, Li M, Thorne T, Qin G, et al.. Estrogen receptors alpha and beta mediate contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells to functional recovery after myocardial infarction. *Circulation.* 2006; 114:2261–2270
179. Brinckmann M, Kaschina E, Altarache-Xifró W, Curato C, Timm M, Grzesiak A, Dong J, Kappert K, Kintscher U, Unger T, Li J. Estrogen receptor alpha supports cardiomyocytes indirectly through post-infarct cardiac c-kit+ cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2009; 47:66–75

180. White RE, Gerrity R, Barman SA, Han G. Estrogen and oxidative stress: A novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women. *Steroids*. 2010; 75:788–793
181. Yang YM, Huang A, Kaley G, Sun D. eNOS uncoupling and endothelial dysfunction in aged vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297:H1829–H1836.
182. Umetani M, Shaul PW. 27-Hydroxycholesterol: the first identified endogenous SERM. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22:130–135
183. Treger S, Ackermann S, Japlan V, Nador Y. Progestin type affects the increase of heparanase level and procoagulant activity mediated by estrogen receptor. *Human Reprod* 2021. 36(1):61-69

CAPITOLUL 4

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ LA PACIENTUL CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI ÎN STADIUL FINAL

Adrian Apostol, Viviana Ivan

Toate studiile ultimilor ani au arătat o legătură strânsă între patologia cardiovasculară și cea renală, implicațiile deosebite prognostice și importanța abordării în ansamblu a problemei: patologie cardiovasculară, renală, metabolică, neurologică, toate cu impact uriaș asupra evoluției bolnavului.

În ceea ce privește bolnavul dializat, riscul cardiovascular este unanim recunoscut. Prognosticul acestor bolnavi este determinat de patologia cardiacă asociată și de eventualele infecții care pot apare în această situație complexă. Terapia ridică probleme deosebite de farmacocinetică și farmacodinamică, dincolo de particularitatea comorbidă.

Scenariile clinice cele mai frecvente cu care se confruntă cardiologii la pacienții renali sunt sindroamele coronariene acute, valvulopatiile cu evoluție rapidă cu modificări degenerative ample, potențate de alterarea metabolismului fosfocalcic, calcificările endomiocardice care pot reprezenta sursă de aritmii și care precipită evoluția spre insuficiență cardiacă. Rezultatele din studiile retrospective și trialurile clinice reprezintă baza recomandărilor actuale, din cauza lipsei studiilor prospective pe pacienți cu boală cronică de rinichi (BCR). Cercetarea efectelor metabolice ale disfuncției renale va putea aduce informații noi despre țintele terapeutice și de diagnostic pentru pacienții renali cu patologie cardiovasculară. Boala hipertensivă este de asemenea o problemă la pacienții renali putând reprezenta atât cauza – nefroangioscleroza hipertensivă cu evoluție către BCR, stadiul terminal, dar, tot atât de adevărat și patologia renală primară poate determina hipertensiune arterială secundară, sau HTA malignă, sau HTA rezistentă cu reacție camerală amplă și cu precipitarea insuficienței cardiace. Terapia bolii hipertensive la bolnavul cu patologie renală reprezintă o încercare pentru cardiolog și trebuie individualizată în acord cu evoluția deteriorării funcției renale și a modificărilor morfofuncționale vasculare.

Uremia, hiperpotasemia și tulburările mineral osoase contribuie ca factori de risc pentru aritmiile atriale sau ventriculare, modificând durata

potențialului de acțiune și caracteristicile electrofiziologice atât în țesutul excitoconductor cât și în miocardul de lucru. Mai mult apar modificări în conducerea anizotropă a impulsului electric, a vitezei de conducere cu apariția unor circuite de macro și microreintrare, precum și alterări de automatism. Având în vedere substratul patologic de hipertrofie ventriculară stângă, dilatare ventriculară, insuficiență cardiacă și boală valvulară, incidența aritmiilor este mai mare la pacienții cu BCR, inclusiv bradiaritmii și blocurile atrio-ventriculare. La pacienții renali este necesară ajustarea dozelor de medicamente antiaritmice, în funcție de eliminarea renală a acestora. Mai mult, prezența BCR poate cauza creșterea pragului de defibrilare, ceea ce poate duce la eșecul terapiei prin defibrilator cardiac implantabil, precum și a pragului de stimulare și respectiv al gradului de fibroză la cei cu stimulator cardiac. Pacienții cu BCR au risc crescut de moarte subită cardiacă, dar și risc de deces hemodinamic semnificativ mai mare.

Boala cronică de rinichi determină modificări la nivelul inimii și vaselor cu implicații extinse asupra prognosticului și asupra tratamentului. Cardiopatia uremică, hipertensiunea arterială, anomaliile valvulare, aritmiile recunosc o etiopatogenie complexă și precipită evoluția către insuficiența cardiacă.

EPIDEMIOLOGIE

Abdel R Omran de origine Egipteană, în 1971 profesor de epidemiologie la Școala de Sănătate Publică a Universității Chapel Hill (California de Nord), a elaborat și publicat Teoria Tranziției epidemiologice, o teorie a schimbării epidemiologice globale. Conform acestei teorii, epoca marilor epidemii și a bolilor infecțioase apune (la începutul secolului trecut) și datorită creșterii nivelului de viață, a populației globului, precum și progreselor făcute de cercetarea medicală (regulile de asepsie/antisepsie, vaccinării, sulfamidelor și antibioticelor) marile epidemii au fost învinse, durata medie de viață crește de la 45 de ani (începutul secolului trecut) la 70 de ani, numărul populației crește de la 1,15 miliarde de locuitori la 7,3 miliarde și mortalitatea scade. Bolile contagioase ca și factor dominant de mortalitate sunt înlocuite de bolile cronice și degenerative și ulterior vor fi înlocuite de noi boli legate și de progresia tehnologică.

Tranziția epidemiologică impune o nouă abordare a patologiei, apar astfel conceptele de continuum al bolilor cronice (factori de risc care generează o boală cronică ce progresează până la forme terminale și duce astfel la deces). Evident că această abordare a problemelor presupune și o strategie terapeutică și o alocare a resurselor diferită. Depistarea și

combaterea factorilor de risc, diagnosticul precoce de boală cronică, identificarea și combaterea factorilor de risc, al progresiei bolii și în final tratarea formelor avansate și a complicațiilor.

Cardiologia și grupul de la Framingham „The Framingham Heart Study” (FHS) sunt primii care recunosc și adoptă acest sistem de abordare a bolilor cronice cardiace și studiile elaborate de FHS identifică factorii de risc ai „Continuumului bolii cardiovasculare”.

Conceptul și continuumul „Bolii cronice de rinichi” (BCR) este adoptat în 2002 și în România și este foarte greu acceptat de lumea medicală și academică. Primele studii sunt publicate la sfârșitul deceniului trecut (Covic A, Schiller A.) și ele definesc dimensiunile problemei. Aproximativ 8-10% din populația României prezintă BCR în stadiul 3 (sau mai mare). Sunt ulterior elaborate de alte specialități studiile epidemiologice ale hipertensiunii arteriale (Doro trece numele studiului), ale diabetului zaharat (Studiul PREDATORR) etc.

Tot în 2002 grupul de lucru „The Kidney Disease Outcome Quality Inițiativa(K/DOQI) introduce termenul de ” Boală cronică de rinichi” BCR și este definit ca fiind scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sub 60 ml/min/1,73 mp suprafață corporală, persistentă mai mult de 3 luni, cu/fără leziune renală sau că fiind prezența unei afectări renale mai mult de 3 luni, demonstrată prin modificări morfopatologice sau prin prezența markerilor de leziune cum ar fi albuminurie/proteinurie, sediment urinar patologic sau modificări renale decelabile imagistic.

Boala cronică de rinichi (BCR) prin prevalența mare (6-18%, în registrele anuale renale din Europa, America, Asia), prin costul ridicat al tratamentului, prin comorbidități și în special cele cardiovasculare este la ora actuală o problemă de sănătate publică.

Și în prezent atenția majoră a politicilor de sănătate, a finanțatorilor sistemului este atrasă de partea terminală a continuumului BCR, epurarea extrarenală, și nu de prevenția BCR. Drept consecință EER (și mai ales hemodializă cronică) se dezvoltă exploziv. De la 424 de bolnavi care dializau în 6 centre de stat în 1991 la peste 13.000 de bolnavi în peste 150 de centre private și de stat cu o rată anuală de creștere a numărului de bolnavi de aproximativ 7%. În realitate maschează lipsa unor strategii, programe și finanțări de prevenție.

Societățile de specialitate recunosc interacțiunea dintre BCV, DZ, BCR, Boală pulmonară cronică în conceptul de interdisciplinaritate în mânuirea bolnavilor cronici.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI CARDIOMIOPATIA UREMICĂ

Cardiomiopatia uremică este responsabilă de rata ridicată de morbiditate și mortalitate la pacienții cu boală cronică de rinichi (CKD) sau boală renală în stadiul final (ESRD), deși începerea precoce a dializei sau transplantul renal pot stopa evoluția acesteia. Primii care au descris o afectare miocardică în context uremic au fost Bailey et al. în 1967. Ei au evidențiat, la patru pacienți cu niveluri crescute ale creatininei și ureei tratați conservator, prezența unei cardiomegalii și rolul dietei hipoproteice în inversarea acesteia. 10 ani mai târziu, Lanhez et al. au raportat șapte pacienți cu CKD cu cardiomiopatie și pericardită care s-au ameliorat după dializă și transplant. Riscul cardiovascular ridicat la acești bolnavi pare să se datoreze interacțiunii sinergice dintre factorii de risc tradiționali (vârstă, hipertensiune, sex, dislipidemie, diabet, obezitate, sedentarism, fumat, antecedente familiale), factori de risc cardiovasculari netradiționali (homocisteină, lipoproteină a, fibrinogen, proteină C reactivă, hipercoagulabilitate), modificați în CKD, și noii factori de risc legați de boala cronică de rinichi (toxine uremice, stres oxidativ, inflamație, anemie, hipervolemie, rezistență la insulină, tulburări minerale și osoase) care determină o progresie rapidă a bolii cardiovasculare.

Anomaliile cardiovasculare cel mai des întâlnite la pacienții cu CKD sau ESRD sunt hipertrofia ventriculară stângă (HVS), dilatarea ventriculului stâng, disfuncția sistolică și diastolică a ventriculului stâng. Studiile epidemiologice, în special cele care au folosit rezonanța magnetică și ecocardiografia, au arătat că principala manifestare a cardiomiopatiei uremice este HVS. Evaluarea ecocardiografică seriată a pacienților dializați a demonstrat că evoluția HVS a fost asociată cu creșterea mortalității și a evenimentelor cardiovasculare, indiferent de masa ventriculară de bază sau alți factori de risc cardiovascular – astfel, pacienții cu o creștere a masei ventriculare au avut un prognostic mai prost (Zoccali et al. 2004). Cardiomiopatia uremică este rezultatul supraîncărcării de presiune (datorită hipertensiunii arteriale, aterosclerozei și valvulopatiilor), supraîncărcării de volum (anemiei, hipervolemiei, fistulei arteriovenoase) și stării uremice. Încărcarea de volum și de presiune duc la apariția hipertrofiei ventriculare stângi, inițial ca răspuns adaptativ, ulterior persistența supraîncărcării VS duce la modificări ale cardiomiocitelor și la moartea acestora prin diminuarea perfuziei, la care se adaugă uremia și hiperparatiroidismul, ducând în final la dilatarea VS și la disfuncție sistolică. La aceasta se adaugă și fibroza miocardică, aceasta ducând la disfuncție diastolică. Cu alte cuvinte, în stadii

avansate, cardiomiopatia uremica se prezintă ca dilatare de VS cu disfuncție sistolică, diastolică și fracție de ejeție scăzută.

În fiziopatologia cardiomiopatiei uremice sunt implicate tulburările mineral osoase (CKD-MBD). Fosfotoxicitatea fiind considerată principala cauză a mortalității cardiovasculare. Calcificarea vasculară este un proces activ în care are loc depunerea sărurilor de calciu și fosfat, în special în tunica musculară a vaselor (coronare și sistemice) și valvelor cardiace. În plus, hiperfosfatemia are efect toxic asupra celulelor endoteliale ducând la disfuncție endotelială, acțiune procoagulantă puternică și determină apoptoza celulelor endoteliale.

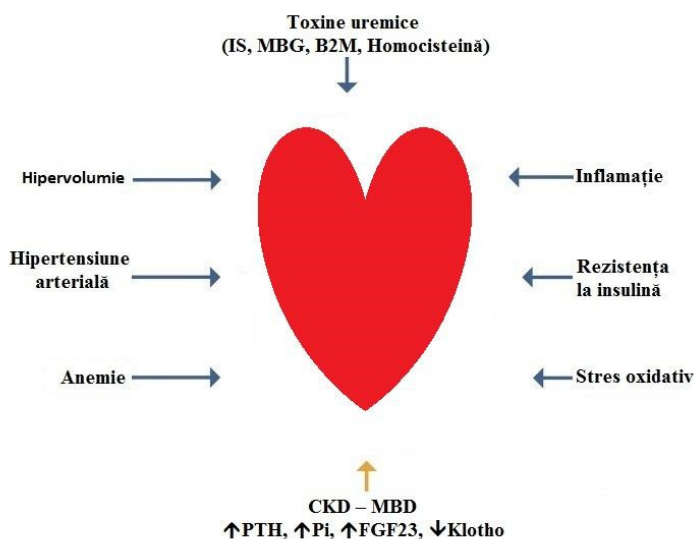


Figura 1 Schema fiziopatologiei cardiopatiei uremice

Factorii legați de cardiomiopatie uremică:

Dincolo de toxinele uremice, cum ar fi sulfatul de indoxil, marionobufagenina, β 2-microglobulina și homocisteina, și alți factori legați de CKD, cum ar fi hipervolemia, hipertensiunea arterială, anemia, rezistența la insulină, inflamația și stresul oxidativ. Tulburarea mineral-osoasă asociată bolii cronice de rinichi (CKD-MBD) a fost remarcată recent ca principal jucător legat de cardiomiopatie uremică. IS, sulfat de indoxil; MBG, Marionobufagenin; P, fosfat; B2M, β 2-Microglobulin; PTH, hormon paratiroidian; FGF23, factorul de creștere a fibroblastului 23, toți fiind implicați în apariția și dezvoltarea cardiopatiei uremice.

Un rol important în remodelarea de tip hipertrofie ventriculară stângă la bolnavii cu boală cronică de rinichi, în afara încărcării de volum și presiune, îl are acumularea de substanțe hipertrofice asociate uremiei: endotelina 1, hormonul paratiroidian, factorul de necroză tumorală alfa, leptina, interleukina 1 și 6, steroizii cardiotonici (Oubain, Marinobufagenin) care se găsesc în concentrații ridicate la bolnavii cu BCR. Un alt mecanism patologic implicat în cardiomiopatia uremică este rezistența la insulină pe calea Akt, aceasta fiind un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare la pacienții cu BCR.

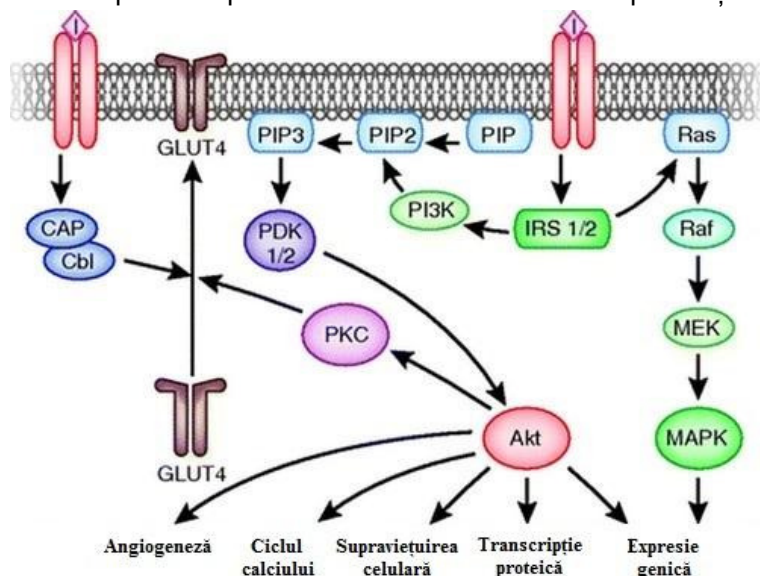


Figura 2: Schema simplificată care demonstrează cele 3 brațe principale ale transducției semnalului de insulină intracelulară: CAP-Cbl lipid raft, axa PI3K-Akt și sistemul mitogen activat al proteinei kinazei (MAPK). Se poate observa că Akt deține un punct pivot în distribuirea semnalului către efectorii acțiunilor pleiotropice ale insulinei. Adaptat după Semple et al.

În ultimii ani au fost identificate două noi componente ale tulburărilor minerale și osoase din cadrul bolii cronice de rinichi (CKD-MBD): hormonul FGF23 și α Klotho. FGF23 este un hormon fosfaturic primar în homeostazia fosforului, secretat în special de osteocite, și care acționează la nivelul tubului proximal, reducând absorbția fosforului și crescând fosfaturia. În plus, blochează 1 alpha-hidroxilaza, îmbunătățește activitatea 24-dihidrozoivitaminei D și crește rata degradării acesteia, ceea ce duce la scăderea absorbției fosforului intestinal. Reduce nivelul PTH seric și blochează secreția sa, ceea ce are ca rezultat scăderea reabsorbției osoase și eliberarea fosforului în circulație. Hormonul FGF23 are efect dăunător asupra miocardului, în timp ce α Klotho are efect protector.

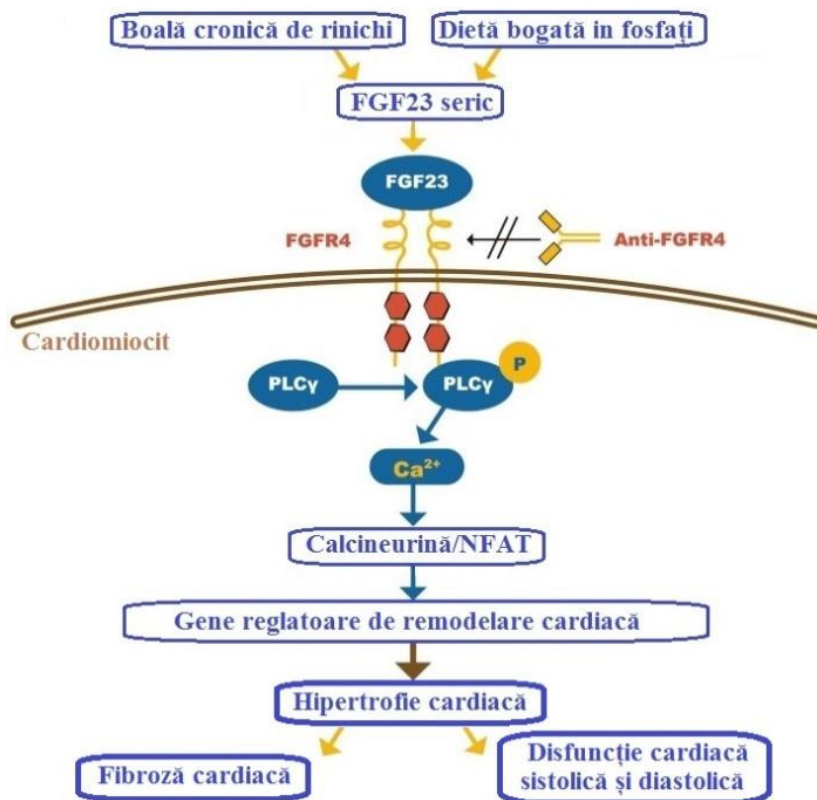


Figura 3: Reprezentarea schematică a modului în care FGF23 poate induce hipertrofie de cardiomiocite. Nivelurile ridicate de FGF23 în circulație la pacienții cu CKD pot activa FGFR4 în miocitele cardiace și, prin calea de semnalizare calcineurină/NFAT, activează genele de remodelare cardiacă, ceea ce duce la hipertrofie și fibroză. Pe de altă parte, blocarea FGFR4 de către anti-FGFR4 poate atenua hipertrofia cardiacă. FGF23, factorul de creștere a fibroblastului 23; FGFR4, tip 4 receptor al factorului 23 de creștere a fibroblastului; PLCγ, fosfolipază Cy; NFAT, factorul nuclear al celulelor T activate. Adaptat după Grabner et al.

Hipertrofia ventriculară stângă este manifestarea principală și timpurie a cardiomiopatiei uremice, cu un mecanism fiziopatologic complex și nu în totalitate cunoscut, fiind un puternic predictor independent de supraviețuire la bolnavul cu boală cronică de rinichi, iar regresia HVS reduce riscul cardiovascular și îmbunătățește supraviețuirea. Hemodializa convențională este cel mai frecvent tratament pentru cardiomiopatia uremică și poate reduce HVS, poate îmbunătăți funcția sistolică și fracția de ejeție. Unele studii recente atrag atenția asupra dializei neconvenționale adică dializa nocturnă, zilnică care s-a dovedit net superioară.

Prin urmare, cardiomiopatia uremică se caracterizează prin disfuncție diastolică, hipertrofie ventriculară stânga marcată cu fibroză semnificativă. În evoluția și progresia cardiomiopatiei uremice sunt implicate supraîncărcarea de volum, alterarea metabolismului fosfocalcic, insulinorezistența, toxinele uremice și stresul oxidativ, ceea ce determină în final dilatare camerală, alterarea funcției sistolice și accentuarea fenomenelor de insuficiență cardiacă congestivă.

Tot efortul terapeutic trebuie concentrat în direcția remodelării pozitive și conservării rezervei funcționale miocardice, coronare și vasculare. Transplantul renal s-a dovedit a avea acest efect de remodelare pozitivă inversând cardiomiopatia uremică. Desigur, până la transplant, care ridică uriașe probleme de disponibilitate, trebuie să utilizăm judicios medicația, în așa fel încât să putem obține control hemodinamic: inhibitorii enzimei de conversie sunt eficienți chiar și la pacienții normotensivi aflați în dializă, prin mecanism de control al tensiunii arteriale dar și prin mecanisme neuroendocrine.

Viitorul terapiei medicamentoase a cardiomiopatiei uremice pare să fie în medicamentele care acționează asupra mecanismelor celulare care stau la baza fiziopatologiei cardiomiopatiei uremice, cum ar fi calea rezistenței la insulină. În acest sens, medicația „nouă” în controlul glicemiei pare a avea și aici un rol favorabil. Rapamicina care vizează mTOR în aval de Akt reduce hipertrofia și fibroza la șoarecii uremici și, de asemenea, Tioglitazonele utilizate în tratamentul diabetului par să fie o terapie eficientă pentru cardiomiopatia uremică. Reducerea speciilor reactive de oxigen și corectarea stresului oxidativ, nu numai printr-o dializă eficientă ci și prin medicație specifică, reprezintă alte căi de reducere a remodelării negative.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Rinichii joacă un rol central în reglarea presiunii arteriale și controlează presiunea intraglomerulară prin mecanisme de autoreglare. Injuria glomerulară activează o serie de mecanisme care duc la creșterea presiunii sanguine, aceasta, la rândul ei, cauzând afectare glomerulară și tubulointerstițială, întreținând cercul vicios.

Există o relație biunivocă între evoluția bolii cronice de rinichi și boala cardiovasculară, cheia fiziopatologică fiind reprezentată de disfuncția endotelială. Aceasta apare precoce în evoluția bolii renale. Se produce reducerea clearance-ului inhibitorului asimetric al sintetazei endoteliale de oxid nitric, ceea ce reduce disponibilul de oxid nitric endotelial, se activează angiotensina II cu inducerea stresului oxidativ și vasoconstricție. În același timp se generează și

auto-întreține inflamația cronică într-un mediu dislipidemic și cu deficit de factori de creștere endoteliali. Disfuncția endotelială contribuie semnificativ la inițierea și progresiunea bolii cardiovasculare la bolnavul renal și precipită decompensarea renală, antrenând un cerc vicios. Se exacerbează îngustarea lumenului arterial, reducerea elasticității peretelui vascular cu modificarea intimă-medie, hipertrofia mediei și calcificare ulterioară. O dată cu progresiunea bolii renale, pacientul uremic prezintă hipertensiune arterială, anemie, creșterea stiffness-ului arterial, circulație hiperactivă secundară fistulei arteriovenoase, hipertrofie ventriculară stânga, dilatare camerală ca răspuns la încărcarea de presiune și volum. În plus, se produce îngroșarea arterelor coronare intramiocardice, se reduce densitatea capilară miocardică și crește fibroza interstițială miocardică. Toate aceste modificări sunt caracteristice miocarditei uremice și sunt răspunzătoare de apariția insuficienței cardiace, cardiopatiei ischemice în absența bolii coronariene, aritmiilor și morții subite cardiace.

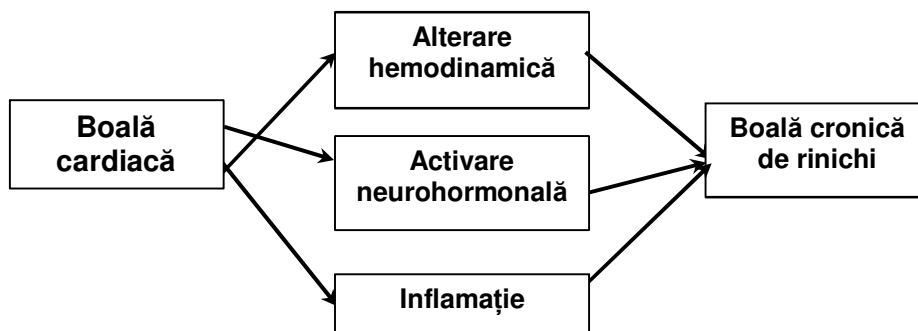


Figura 4 : Evoluția bolii hipertensive la bolnavul cu patologie renală

Evoluția bolii hipertensive la bolnavul cu patologie renală recunoaște câteva particularități tocmai datorită alterării profunde endoteliale. Boala hipertensivă este mai dificil de tratat, și cu evoluție cardio-renală mai dificilă. Apare, așa cum am văzut anterior, hipertrofia ventriculară stângă semnificativă, alterarea vasculară cu hialinizări intraparietale, modificări valvulare, fie funcționale, fie structurale degenerative.

Ca și în orice situație în care crește postsarcina, crește prin varii mecanisme periferice tensiunea arterială, prima reacție morfologică camerală fiind hipertrofia ventriculară stângă. Aceasta poate fi obiectivată prin modificarea traseului electric de suprafață de tip încărcare de presiune și modificări ecocardiografice. Se constată hipertrofierea parietală, cu creșterea masei ventriculului stâng, inițial cu diametre intracavitare normale. Depășirea hipertrofiei și instalarea dilatării recunoaște mai multe mecanisme:

- Creșterea wall-stresului parietal și creșterea presiunii telediastolice;
- Modificarea raportului miocit/fibră;
- Hialinizarea și modificarea structurii vasculare la nivelul vaselor mici, creșterea rezistenței periferice;
- Rarefierea capilară în miocardul hipertrofiat.

La acestea se adaugă calcificările endomiocardice, calcificările valvulare cu apariția modificărilor degenerative și regurgități secundare, care determină în plus încărcare de volum. Controlul tensiunii arteriale la bolnavul dializat este obligatoriu, și are, evident, particularități legate de farmacodinamie, nivel de încărcare de volum, tolerabilitate, răspuns elastic sau nu al vasului remodelat negativ, profilul circadian al valorilor tensionale.

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale relevă alterarea profilului circadian la marea majoritate a pacienților dializați cu aspect de curbă plată – valori tensionale medii diurne și nocturne fără diferențe notabile - și chiar invers deeper – valori tensionale medii nocturne mai mari decât cele diurne - ceea ce expune riscului de hipertrofie ventriculară stângă semnificativă, chiar la valori tensionale moderat crescute, știut fiind că triggerul hipertrofiat cel mai important este valoarea tensiunii nocturne.

Există însă un stadiu de stres hemodinamic, în care hipertensiunea arterială necontrolată are consecințe funcționale obiectivate ecocardiografic prin explorarea umplerii ventriculare. Nu se înregistrează încă modificări structurale, dar creșterea presiunii intracavitare, prin creșterea postsarcinii, alterează umplerea ventriculară, generând modificări ale Doppler-ului pulsatil cu deficit de relaxare – profil Appleton 1. Se înregistrează pe traseul electric standard 12 canale, apariția forțelor terminale ale unde P în V_1 tot ca expresie a creșterii presiunii telediastolice în atriul stâng, secundar creșterii presionale în ventriculul stâng [89]. De notat că alterarea regimurilor presionale depinde de momentul dializei, eficacitatea dializei, disciplina și complianța pacientului.

Creșterea presiunilor de umplere poate fi și cauza unui episod de fibrilație atrială paroxistică, ca expresie a dilatării funcționale a atriului, cu apariția microcircuitelor de reintrare.

Cu alte cuvinte, controlul tensional la bolnavul dializat este o problemă deosebită, ce depășește simplul control valoric al tensiunii.

Arsenalul terapeutic inițial restrâns la medicația cu eliminare alta decât renală se poate și trebuie să fie utilizat la bolnavul renal. Inițierea dializei la un pacient cu boală cronică de rinichi de stadiu avansat realizează o netă îmbunătățire hemodinamică, ceea ce determină nu de puține ori întreruperea medicației.

Pacienții dializați se împart, din acest punct de vedere, în 4 categorii:

1. Pacienți fără patologie cardiacă. De obicei, pacienți tineri, cu o boală renală care reclamă dializă și care nu a determinat modificări cardiovasculare. Acești pacienți necesită supraveghere cardiovasculară cu monitorizarea tensiunii arteriale și urmărirea ecocardiografică la 2 ani. Este de dorit ca evaluarea tensiunii arteriale să se facă și prin monitorizare ambulatorie pe 24 ore în perioada interdialitică.
2. Pacienți cu evoluție a bolii renale în paralel cu interesarea cardiovasculară, cu complicații cardiovasculare controlate sub tratament și complianți la tratament.
3. Pacienți cu patologie cardiovasculară severă preexistentă, la care impactul terapeutic este modest.
4. Pacienți la care dializa reușește să controleze tensiunea arterială și care abandonează, cu sau fără acord medical, total sau parțial, medicația cardiotropă.

Desigur că eforturile de evaluare și tratament trebuie orientate către ultimele trei categorii de pacienți. Un bolnav controlat hemodinamic se poate însă decompensa prin supraîncărcare cu lichide, infecție, decompensare metabolică, toate acestea punând probleme ulterioare de control.

Există situația, deloc rară la hipertensivii dializați, în care, în timp, prin pierderea elasticității vasculare, controlul hemodinamic se obține dificil și este volum dependent. În intervalul interdialitic prezintă valori tensionale crescute, iar în timpul dializei acestea scad. Pe de o parte se suspendă medicația cardiotropă ignorându-se modificările vasculare care, evident, persistă, sau pacientul își autoadministrează sincopat medicația, în funcție de valorile tensiunii arteriale măsurate nesistematic. Pe de altă parte, însă, reducerea prea marcată a tensiunii arteriale poate compromite fistula. Desigur, soluția ar fi prevenția acestor modificări și menținerea în timp a medicației cu efect de remodelare pozitivă. Asocierea hipertrofiei ventriculare stângi, cu alterarea elasticității vasculare, cu modificarea pre și postsarcinii, cu dilatare camerală și fenomene de insuficiență cardiacă expun pacientul unui risc cardiovascular semnificativ și îi agravează prognosticul.

Tensiunea arterială optimă este definită ca fiind sub 120/80 mmHg. Majoritatea pacienților cu boală cronică de rinichi și HTA necesită trei sau mai multe clase pentru a atinge ținta de 130/80 mmHg.

Bolnavii dializați prezintă uneori hipertensiune arterială rezistentă, adică valori tensionale necontrolate în pofida administrării a peste trei clase de medicamente hipotensoare. Trebuie luată în considerare posibilitatea existenței stenozei de artere renale, în special la pacienții fumători, cu boală

arterială periferică, decompensarea metabolică cu diabet zaharat dezechilibrat – hiperglicemii constante având efect în plus de deteriorare a populației de nefroni precum și efecte aterosclerotice și de instabilitate a plăcii de aterom, hipoglicemiile determina reacție simpatic mediată de vasoconstricție cu creșterea semnificativă a postsarcinii, precum și lipsa complianței la tratament.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI BOALA CORONARIANĂ

Afectarea vasculară se realizează în ansamblul patului vascular și nu se poate separa discuția despre hipertensiune arterială, modificările vasculare periferice și presiunea central aortică care întrețin și cresc severitatea bolii hipertensive, de modificările la nivelul patului vascular coronarian. Este adevărat că cele două teritorii au manifestări clinice diferite dar etiopatogenia lor este de fapt aceeași.

Numeroase studii au evidențiat corelația directă între reducerea ratei filtrării glomerulare și încărcarea cu calciu a vaselor, precum și alterarea vasomotricității. Calcificările de la nivelul mediei vasculare determină creșterea rigidității arteriale, hipertensiune arterială, reducerea perfuziei coronare și, evident, progresiune către insuficiența cardiacă, inițial cu fracție de ejeecție păstrată, apoi cu reducerea fracției de ejeecție. Pacienții dializați cu calcificări vasculare răspund mai greu la terapia standard cu hipotensoare și statine și sunt expuși unui risc mai mare.

Explorarea vaselor bolnavilor prin imunohistochimie a permis evaluarea calcificărilor vasculare, degradarea laminei elastice interne, a α actinei fibrei musculare netede (α SMA), de fapt a structurilor elastice în ansamblul lor, accentuarea apoptozei și a injuriei oxidative. Afectarea vasculară prin α SMA redusă, exprimare accentuată a caspazei 3 și a transferazei dezoxinucleotidil indică pierderea funcției contractile a fibrelor musculare netede, iar injuria oxidativă întreține procesele procalcifice.

Mediul circulant uremic declanșează stresul oxidativ vascular, care deteriorează progresiv lamina internă elastică. Aceasta reprezintă calea determinantă care perturbă mecanismele de apărare în celulele fibrei musculare netede vasculare și induce un influx de calciu în structura peretelui vascular. Această injurie oxidativă apare precoce în boala cronică de rinichi, și alterează iremediabil vasul.

Evaluarea încărcării cu calciu la nivelul coronarelor se poate evalua imagistic și oferă date în plus pentru stratificarea riscului.

Scorul de calciu coronarian este o metodă care aduce informații despre încărcătură aterosclerotică a peretelui arterelor coronare și se realizează la pacienții asimptomatici cu factori de risc coronarian. Este o metodă non-invazivă, realizată cu ajutorul tomografiei computerizate multislice. Scorul de calciu măsoară vârsta arterelor coronare, cu alte cuvinte un bărbat diabetic de 50 de ani poate avea coronarele unuia de 80 de ani, în timp ce o femeie de 75 de ani fără factori de risc cardiovascular poate avea coronarele uneia de 45 de ani. Scorul de calciu se interpretează în funcție de vârstă, sex, etnie, pentru a determina riscul de a face infarct sau de a deceda din cauza bolii coronariene în următorii 10 ani. Cel mai utilizat este scorul Agatston, care este calculat în funcție de întinderea și densitatea leziunilor cu conținut de calciu.

Nu putem să nu descriem aici scorul de calciu valvular. Așa cum am văzut că nu putem separa atingerea vasculară periferică de cea coronară, și încărcarea cu calciu la nivelul valvelor recunoaște un același mecanism, iar evaluarea acestor calcificări se face, de asemenea, prin tomografia computerizată multislice, foarte utilă pentru cuantificarea cu acuratețe a calcificărilor valvulare. Este foarte importantă pentru stabilirea diagnosticului de stenoză aortică strânsă la pacienții care ecografic prezintă un flux transvalvular scăzut și gradient scăzut (low flow low gradient) în plus aduce informații importante asupra anatomiei valvulare (valvă bicuspidă sau tricuspidă), calcificări ale inelului și asupra aortei ascendente.

Tabel 1: Scor de calciu valvular evaluat prin CT multislice

	Bărbăți	Femei
Stenoza aortică severă este foarte probabilă	>3000 UA	>1600 UA
Stenoza aortică probabilă	>2000 UA	>1200 UA
Stenoza aortică improbabilă	<1600 UA	<800 UA

În plus această metodă non-invazivă de scanare a cordului, CT multislice, are mai multe aplicații, pe lângă determinarea scorului de calciu:

- angiografia coronariană CT pentru detectarea bolii coronariene ischemice, evaluarea bolilor congenitale complexe, evaluarea vaselor mari.
- CT cardiac de evaluare a cavităților inimii, bolilor pericardului, mapping .

Importanța calcificărilor vasculare, valvulare și intramiocardice frecvente la bolnavii dializați prin însăși mecanismele de evoluție ale bolii au determinat utilizarea extensivă a metodelor de explorare la aceștia.

Nu e mai puțin adevărat că American College of Cardiology și American Heart Association atrag atenția că scanarea cordului nu e recomandată și nici utilă la următorii pacienți :

- bărbați sub 40 ani și femeii sub 50 ani cu funcție renală normală, pentru că este puțin probabil ca acest calciu să fie detectat la vârste tinere.
- pacienți cu risc scăzut dacă nu au antecedente familiale de infarct miocardic la vârstă tânără.
- pacienți cunoscuți cu risc crescut (marii fumători, diabetici, marii dislipidemici) deoarece scanarea cordului nu aduce informații suplimentare pentru stabilirea tratamentului.
- pacienți cu simptome sau cu diagnostic de boală coronariană, pentru că procedura nu ajută mai mult doctorul să înțeleagă evoluția bolii sau riscul
- pacienți care au un scor de calciu anormal.

Severitatea rigidității arteriale și calcificările vasculare uremic determinate se corelează direct cu morbimortalitatea cardiovasculară, motivele fiind intricate: anomaliile mineral osoase, efectele proinflamatorii și prooxidante ale toxinelor uremice, terapiile cu compuși ce conțin calciu, procesele active de osteogeneză în celulele musculare netede și depunerile pasive în matricea extracelulară.

Procesele care contribuie la ateroscleroza accelerată includ o dislipidemie caracterizată de scăderea activității lipoprotein lipazei, reducerea HDL colesterolului, creșterea trigliceridelor și valori normale ale fracțiunii LDL. Apare, așa cum am văzut, o calcificare accelerată vasculară cauzată de hipercalcemie, hiperpotasemie și valori crescute ale PTH accentuate de acidoză cronică și mobilizarea calciului din oase. Valori crescute de homocisteină care apar atunci când eGFR scade sub 60 ml/min/1.73 mp intensifică oxidarea fracțiunii LDL colesterol și astfel progresia procesului de ateroscleroză. Disfuncția renală reprezintă o stare inflamatorie constantă asociată cu rate crescute de ruptură de placă aterosclerotică și evenimente cardiovasculare. Activarea în exces a sistemului nervos simpatic pe cale renală și dezechilibrul dintre endotelină, un puternic vasoconstrictor, și oxidul nitric, un vasodilatator local autocrin, pot accentua hipertensiunea arterială și stresul parietal vascular, ceea ce va crește riscul evenimentelor cardiovasculare.

Mecanismele ischemiei miocardice la pacienții dializați cuprind:

1. Mecanismul clasic al bolii coronariene aterosclerotice cu dinamică mai accelerată prin profilul dislipidemic caracteristic.
2. Rarefierea coronară întâlnită la bolnavii cu patologie renală.
3. Hipertrofia ventriculară stângă care accentuează imbalanța oferta-cerere de oxigen în condițiile circulației coronare de tip termino-terminal.
4. Anemia prezentă la un număr mare de bolnavi renali și care accentuează această imbalanță.

Aceste particularități ale fenomenului ischemic la dializați determină o frecvență mai mare a ischemiilor difuze de tip subendocardic. Desigur că și sindroamele coronariene clasice se întâlnesc la bolnavul renal, dar tratamentul va trebui să fie individualizat tipului ischemic. Vasele coronare de structură gracilă cu calcificări moniliforme și cu arborizatie periferică rarefiată vor fi dificil de cateterizat iar răspunsul la terapie invazivă de reperfuzie va fi mult mai modest .

De altfel, indicația pentru evaluare invazivă rămâne rezervată situațiilor de urgență, când bolnavul dezvoltă sindrom coronarian acut cu supradenivelare de ST.

Tratamentul bolii coronariene în cazul bolnavilor dializați are câteva particularități. Corecția factorilor precipitanți este în acest caz de o importanță extremă, putând fi cea mai importantă verigă în tratament. Refacerea echilibrului necesar - oferta de oxigen presupune controlul frecvenței cardiace, controlul anemiei în condițiile de reologie caracteristice și care indică o valoare a hemoglobinei serice de 11-12g/dl – corecția la valoarea normală s-a dovedit că nu reușește să reducă mortalitatea, controlul dezechilibrelor metabolice și menținerea greutateii uscate.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI PATOLOGIA VALVULARĂ

Explorarea ecocardiografică sistematică a bolnavilor dializați a pus în evidență faptul că severitatea disfuncției renale se corelează aparent cu scleroza valvulară aortică și calcificarea de inel mitral. Îngroșarea progresivă a valvelor cardiace și calcificarea au fost observate la pacienții cu BCR în stadiul final.

Nu există studii care să identifice boala renală ca și cauză izolată de afectare valvulară. Totuși, existența BCR prin afectarea metabolismului fosfo-calcic poate accelera degenerarea țesutului valvular cu o dinamică susținută

a modificărilor valvulare și o reacție camerală pe măsură. Trebuie ținut seama de modificările presionale de o parte și de alta a valvelor, ceea ce determină dilatări camerale la nivelul camerelor cu presiune mică, respectiv atri, precum și hipertrofie ventriculară stângă atunci când interesarea valvulară este predominant de tip stenoză aortică cu gradient semnificativ. În plus, modificările la nivelul inelului mitral caracterizate prin calcificări la nivelul inelului valvei posterioare, cordajelor, pot determina regurgitare mitrală semnificativă accentuând încărcarea de volum. Hipertrofia ventriculară stânga, asocierea cu boala coronariană, cu alterare de cinetică la nivelul pilierilor – mai ales la nivelul pilierului posterior, pot accentua o regurgitare mitrală inițial la limita semnificației hemodinamice, pe care să o transforme însă în leziune semnificativă. Mecanismul regurgitării mitrale la bolnavii cu boală renală stadiul final este deosebit de complex: remaniere valvulară degenerativă prin calcificări și fibroze rapid progresive, alterare de cinetică parietală cu alterarea cineticii pilierului, încărcare volum și modificarea regimurilor presionale de o parte și de alta a valvei mitrale. La acestea se adaugă impactul depunerilor de calciu la nivelul endocardului și miocardului.

Fibroza și calcificările de la nivelul valvelor aortice sunt de asemenea frecvent întâlnite și pot recunoaște o dinamică alertă precipitată de profilul lipidic și de alterarea metabolismului fosfocalcic. Apare astfel frecvent regurgitare aortică, ea putând deveni semnificativă hemodinamic.

Regurgitarea mitrală și regurgitarea aortică reprezintă fiecare în parte, și cu atât mai mult împreună, o încărcare semnificativă de volum la nivelul ventriculului stâng. Acest fapt determină într-o primă etapă creșterea fracției de ejeție - parametru sistolic valoros care este considerat standard de aur în aprecierea riscului și pentru evaluare prognostică. Această creștere inițială aparentă a fracției de ejeție a ventriculului stâng nu reprezintă din păcate o ameliorare funcțională și prognostică, ci doar adaptarea la încărcarea de volum. Putem avea situația în care alterarea cineticii parietale prin mecanism ischemic la nivelul vaselor epicardice – boală coronariană clasică sau la nivelul vaselor mici – secundară cardiomiopatiei uremice metabolice cu alterare subendocardică difuză, ar determina reducerea fracției de ejeție, dar componenta de încărcare de volum contrabalansează acest efect, până la un punct, și conservă aparent fracția de ejeție determinată noninvaziv. De aceea interpretarea fracției de ejeție a ventriculului stâng se face numai în contextul evaluării ecocardiografice morfofuncționale generale, a consemnării corecte a funcției valvulare și mai ales în dinamică luând pacientul ca și propria referință. În această situație își găsește valoarea determinarea strain-ului global longitudinal, care apreciază mai fidel funcția globală sistolică a ventriculului stâng.

O caracteristică specială a bolnavilor hemodializați este riscul crescut de endocardită infecțioasă, atât la cei care efectuează dializa pe fistula matură cât și la cei obligați să o facă pe cateter permanent sau temporar. Toți bolnavii hemodializați pot ajunge în situația de a avea un pat vascular dificil de abordat, fistula dificil de refăcut cu tromboze frecvente în fistulă, regim presional crescut, lipsa elasticității vasculare, afectarea endotelială subjacentă cu hialinizare vasculară și care precipită compromiterea fistulei. Fistula precum și cateterul pot reprezenta poarta de intrare pentru germeni patogeni cu bacteriemie secundară.

Endocardita cu germeni patogeni comuni cum ar fi Staphylococcus, Streptococcus și Enterococcus pe valve aortică sau mitrală este asociată cu o rată a mortalității mai mare de 50%. Dificultatea tratamentului este dată și de nevoia unui abord vascular continuu pentru dializă, temporizarea unui abord permanent chirurgical, ca și de condițiile specifice de utilizare a antibioticelor la bolnavii dializați. Mortalitatea asociată chirurgiei de protezare valvulară în prezența endocarditei și a BCR este extrem de mare. Astfel încât infecțiile, și mai ales endocardita, reprezintă o cauză majoră de deces la această categorie de pacienți .

ARITMIILE ȘI BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Toate mecanismele clasice incriminate în apariția aritmiilor se regăsesc în cazul bolnavilor dializați.

Bolnavul ajunge pe dializă fie ca urmare a unei patologii extra renale – cardiovasculare, metabolice, congenitale, fie ca urmare a evoluției către stadiul final al unei boli renale cronice. Indiferent de etiologie, bolnavul dializat are condițiile de uremie, hiperpotasemie și tulburările metabolismului fosfocalcic, care reprezintă factori de risc pentru aritmiile atriale sau ventriculare. Mai mult, are alterări membranare miocardice determinate de evoluția lungă a bolii, modificări care sunt dificil de evidențiat și și mai dificil de controlat, deoarece simpla dializă, controlul hemodinamic al tensiunii arteriale și menținerea greutății uscate nu reușesc să le refacă.

Diselectrolitemia aproape definiție în cazul bolnavului dializat, demască focare ectopice, generează aritmii prin alterare de automatism și alterarea potențialului de acțiune în fiecare din fazele sale. Nivelul natriemiei modifică panta fazei 0, viteza acesteia; alterarea dinamicii ionului de calciu, alături de sodiu, generează modificări ale fazelor 2 și 3 de platou și de repolarizare inițială, ducând la modificarea duratei și amplitudinii potențialului de acțiune în celulele excitoconductive, dar și în miocardul de lucru. La

nivelul acestuia din urmă se modifică viteza de depolarizare, durata și căile de conducere, creându-se astfel condiții pentru reintrare.

Calcificările endomiocardice pot induce focare de ectopie, inflexiune de depolarizare cu modificarea traiectului de depolarizare și respectiv alterarea anizotropiei. Modificările structurale majore întâlnite, hipertrofia ventriculară stângă, dilatățile camerale secundare regurgităților sau secundar ischemice, modificări structurale valvulare, toate pot genera singure sau împreună tulburări de ritm și de conducere.

Hipertrofia ventriculară stângă, la fel ca și în cazul bolii hipertensive, reprezintă factor de risc pentru aritmii, atât prin modificarea în sine a căii de conducere, modificarea punților de actina miozina și respectiv modificarea cuplării excitației cu contracția, cât și prin rarefierea microcirculației cordului hipertrofic cu ischemie secundară. De aceea, orice resursă terapeutică, care contribuie la reducerea hipertrofiei și la remodelare pozitivă, va avea impact asupra reducerii morții subite aritmice și a reducerii progresiunii către insuficiența cardiacă. Aritmiile amenințătoare de viață – fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, pot apărea și în condițiile unui miocard structural normal, dar evident că ele apar mai frecvent la pacienți cu cardiomiopatia uremică. Aceasta reprezintă substratul declanșator al aritmiilor fatale. În populația generală, cel mai important trigger pentru moartea subită este infarctul miocardic acut. În cazul bolnavilor dializați, însă, factorii declanșatori, predispozanți, și respectiv factorii de risc aritmici sunt: anemia, boala mineral osoasă (nivelele crescute de parathormon, hipo sau hipercalemia și hiperfosfatemia) diselectrolitemiile, supraîncărcarea cronică de volum, inflamația, boala coronariană, disfuncția autonomă – hipertonia simpatică, disfuncția baroreflexă, fibrilația atrială, hipertrofia ventriculară stângă și insuficiența cardiacă. Așa cum am văzut, afectarea mineral osoasă din boala cronică de rinichi așa numită CKD-MBD, are un rol esențial în apariția și progresia bolii cardiovasculare la bolnavii cu patologie cronică renală. Aceasta determină apariția calcificărilor endomiocardice dar și implicarea altor factori specifici, cel mai important fiind factorul de creștere fibroblastică 23 (FGF23) asociat cu remodelarea cardiacă. Deși cardiomiopatia asociată tulburării mineral osoase este caracterizată prin progresie lentă cu calcificări endomiocardice și vasculare, aritmiile fatale pot fi precipitate de QT lung care apare în cursul tratamentului – fie prin reducerea calciului în soluția de dializă, sau utilizarea de calcimimetice, cum ar fi cinacalcetol, pentru scăderea PTH-ului.

Cu alte cuvinte, avem o pleiadă de factori care reprezintă de fapt o condiție cronică, permanentă, și oricând unul sau mai mulți factori pot declanșa aritmie. Schematic putem reprezenta substratul aritmiilor astfel:

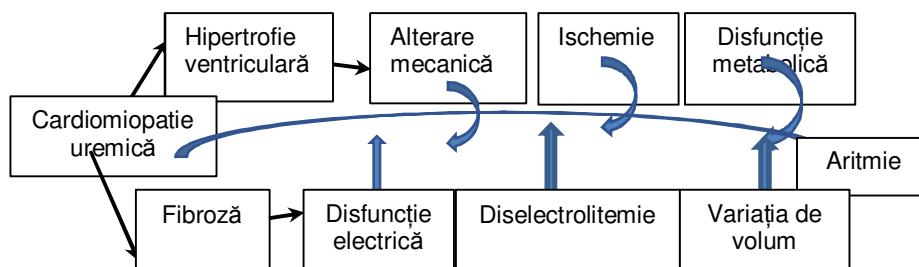


Figura 5: Reprezentarea schematică a substratului aritmiilor în boala cronică de rinichi

Remodelarea morfologică și/sau funcțională reprezintă suportul fiziopatologic al aritmiilor.

Calcificările frecvente de la nivelul crux cordis pot determina apariția blocului total atrioventricular. Managementul acestuia la bolnavul dializat ridică mari probleme de abord vascular și de prag de stimulare. Implantul de stimulator cardiac pe calea venei cefalice sau venei subclaviculare anulează practic fistula arteriovenoasă de partea respectivă și obligă adaptarea tehnicii de implant cu grijă pentru zestia vasculară a pacientului. Încărcarea de volum a cordului drept prin fistula și respectiv hipertensiunea pulmonară semnificativă pot crea probleme de poziționare și fixare a electrodului de stimulare. În plus, modificările structurale miocardice cu modificarea raportului miocit/fibroblast pot crește pragul de stimulare. De aceea, în cazul acestor bolnavi, explorarea ecocardiografică trebuie să ofere răspuns la toate aceste probleme.

În plus, la acești bolnavi trebuie ajustată medicația antiaritmică și dozele administrate în concordanță cu proprietățile electrofiziologice speciale.

Având în vedere substratul patologic de hipertrofie ventriculară stângă, dilatare camerală, boală valvulară, insuficiență cardiacă și diselectrolitemie, incidența aritmiilor este mai mare la pacienții cu BCR, inclusiv bradiaritmii și blocurile atrio-ventriculare.

Dilatarea atrială va atrage după sine dezvoltarea fibrilației atriale. Această aritmie este deosebit de frecventă în rândul bolnavilor dializați, conversia la ritm sinusal este dificilă pentru că modificarea structurală de dilatare atrială se menține, iar încărcarea de volum în perioadele interdialitice e o realitate a bolii. Din acest motiv, în cazul bolnavilor dializați opțiunea de control al frecvenței în dauna conversiei este de multe ori preferată, cu toate dificultățile legate de tratamentul anticoagulant. Desigur că apare indicația anticoagulării cronice pentru profilaxia accidentelor vasculare cerebrale, în primul rând, ceea ce ridică în plus probleme de farmacocinetică și farmacodinamică în utilizarea antivitaminelor K. Din ce în ce mai mult, se

conturează indicația selectivă pentru utilizarea de anticoagulante directe, dar lipsa unor studii randomizate face în continuare dificilă alegerea, marea majoritate a datelor actuale restricționând indicația la o RFG peste 30 ml/min. Deocamdată utilizarea antivitaminelor K rămâne de elecție pentru pacientul hemodializat, cu atât mai mult cu cât principala problemă, aceea a controlului INR, se poate surmonta deoarece acești pacienți sunt în permanentă supraveghere medicală ritmică de 3 ori pe săptămână .

Fibrilația atrială poate apărea în toate formele ei paroxistice, persistentă, îndelung persistentă și permanentă. Fibrilația atrială paroxistică se declanșează, așa cum am văzut în condițiile încărcării tranzitorii de volum, fie prin încărcare lichidiană, fie prin regurgitare mitrală. Saltul tensional cu creșterea presiunii telediastolice poate fi o altă cauză a fibrilației atriale paroxistice. Aceasta se poate remite prin control presional: dializă eficientă, control al greutateii, control al tensiunii arteriale. În cazul episoadelor repetate se poate proceda la administrare de betablocante sau digoxin – cu precauțiile de rigoare legate de supradozaj, pentru controlul frecvenței. Deoarece în cazul cardiopatiei hipertensive la dializați umplerea ventriculară are o componentă atrială foarte importantă, restabilirea și menținerea ritmului sinusal poate fi esențială pentru control hemodinamic. În această situație se poate opta pentru administrare de amiodaronă în același regim ca și pentru bolnavul cu funcție renală normală. De notat că administrarea acesteia pentru conversia la ritm sinusal nu trebuie să depășească 3 luni datorită efectelor adverse multiple: fibroză pulmonară și retroperitoneală, toxicitate hepatică, apariția depozitelor corneene. Trebuie subliniat însă că aceste efecte adverse apar în timp, la utilizarea peste 2 ani a amiodaronei, și se cuvine să se aprecieze corect riscul aritmic și speranța de viață a pacientului.

Este important de asemenea controlul frecvenței cardiace în ritm sinusal. Ultimele studii, mai ales după BEAUTIFUL și SHIFT, identifică frecvența cardiacă drept factor de risc independent pentru moarte subită și progresie spre insuficiență cardiacă. Bolnavul dializat este anemic, are hipersimpaticotonie, deci este tahicardic în absența oricărei patologii cardiace. Desigur că frecvența cardiacă crescută poate precipita apariția tahicardiomiopatiei prin același mecanism ca și la pacientul nedializat sau cel cu disfuncție tiroidiană. Frecvența cardiacă crescută alterează echilibrul aport/nevoie de oxigen și respectiv creează condiții de ischemie chiar și în absența bolii coronariene, știut fiind că remodelarea negativă presupune și rarefiere capilară la bolnavul dializat, și mai ales la cel cu hipertrofie ventriculară stângă.

În funcție de profilul hemodinamic al pacientului nostru, controlul frecvenței cardiace este obligatoriu și se poate realiza cu betablocant, dacă

tensiunea arterială permite, sau cu asociere betablocant și ivabradină sau ivabradină singură. Ivabradina reprezintă un blocant selectiv al receptorilor I_f de la nivelul nodului sinusal care reduc panta fazei 4 a potențialului de acțiune, cu alte cuvinte reduc panta depolarizării lente diastolice, reducând singular frecvența cardiacă fără reducerea tensiunii arteriale. Controlul frecvenței cardiace la bolnavul dializat reușește să reducă remodelarea vasculară și miocardică negativă cu conservarea elasticității vasculare și reducerea vitezei unde pulsului.

Nu se poate obține controlul frecvenței în lipsa controlului anemiei.

În ceea ce privește administrarea betablocantului, există uneori rezerve în utilizare, mai ales în cazul pacienților cu arteriopatie obliterantă sau vasculite de diverse etiologii. Se preferă administrarea bisoprololului – beta selectiv cu raport de selectivitate β_1/β_2 de 18:1, impus de studiile CIBIS, studii care au documentat reducerea mortalității cu 35%, reducerea riscului de decompensare cardiacă cu 38% și reducerea riscului de moarte subită cardiacă cu 25%. Mai mult, acest beneficiu se obține cu doză maxim tolerată inclusiv cea de 2,5 mg/zi. Se poate de asemenea utiliza cu succes nebivololul, betablocant înalt selectiv cu raport de selectivitate β_1/β_2 de 328:1, preferat la pacienții tineri și la cei cu arteriopatie obliteranta deoarece are efect dublu de betablocare și de eliberare de oxid nitric – vasodilatator.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace congestive (ICC) la pacienții cu BCR reprezintă o provocare particulară. Pacienții cu BCR, și mai ales cei cu afectare renală în stadiul terminal, prezintă trei mecanisme principale care contribuie la dezvoltarea ICC: supraîncărcarea presională, secundară hipertensiunii arteriale și creșterii rezistenței periferice totale, supraîncărcarea de volum prin supraîncărcare cu lichide și asocierea valvulopatiilor și cardiomiopatia concomitentă. Aproape 30% dintre pacienții în stadiul predializa sunt diagnosticați cu ICC. Ambele mecanisme, supraîncărcarea cronică de volum secundară bolii renale și disfuncția sistolică și diastolică, contribuie la evoluția către insuficiență cardiacă.

Mecanismele descrise în amănunțime la capitolul cardiomiopatie uremică, hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, valvulopatii și aritmii, concură toate spre remodelare negativă și dezvoltarea insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată inițial, și apoi, odată cu afectarea progresivă a contractilității ventriculului stâng, către insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă.

Metodele diagnostice ale insuficienței cardiace sunt clinice, electrice, ecocardiografice – standard de aur în obiectivarea diagnostică, și de laborator, evident cu particularități la bolnavul dializat. Aprecierea simptomelor și discriminarea etiologică a fatigabilității, dispneei, tahicardiei inadecvate la bolnavul dializat necesită o anamneză și examen clinic obiectiv amănunțite. Modificările electrice de hipertrofie, încărcare de volum, trebuie deosebite de modificările de repolarizare secundare diselectrolitemiei. Determinarea seriată atât a electrocardiografiei cât și a datelor ecocardiografice reprezintă cheia diagnostică și oferă premisele individualizării corecte a terapiei.

Prezența BCR influențează nivelul seric de peptid natriuretic de tip B (BNP), test seric diagnostic pentru insuficiența cardiacă. În general când eGFR este sub 60 ml/min/1.73 mp se recomandă utilizarea unei valori prag de diagnostic mai mare și anume peste 200 pg/ml. Rata de filtrare glomerulară poate fi scăzută și prin reducerea fluxului sangvin renal cauzat de debitul cardiac scăzut. Studii multiple pe pacienți cu IC NYHA II și III, în care nu era prezent sindrom de debit scăzut, au demonstrat o rată de supraviețuire redusă proporțional cu stadiul bolii renale. O explicație acceptată pentru această observație este anemia secundară renală cauzată de deficitul de producție de eritropoietină, care accelerează hipertrofia ventriculară stângă și o remodelare cardiacă patologică. Studii observaționale mici au sugerat că tratamentul anemiei cu eritropoietină exogenă și suplimente de fier la pacienții cu BCR și ICC îmbunătățește simptomatologia, consumul maxim de oxigen și clasa funcțională.

Evaluarea ecocardiografică poate fi și ea sursă de eroare. Aprecierea performanței cardiace se face, prin definiție, prin calculul fracției de ejeție. De notat că bolnavul dializat va avea parametri de umplere și diametre diferite, în funcție de momentul dializei și respectiv interdialitic. Nu există studii sau ghiduri care să stabilească cu exactitate care este valoarea de referință sau un protocol anume de determinare, dată fiind situația dinamică a pacientului dializat. Determinarea seriată și la finalul dializei ar reprezenta cu cea mai mare acuratețe valoarea corectă a performanței sistolice. În cazul încărcării cu lichide, diametrul telediastolic al VS și diametrele atriilor vor fi mai mari, la fel și fluxurile de regurgitare mitrală. Aprecierea în dinamică, ținând seama de asocierea cu leziuni valvulare semnificative, oferă date reale privind performanța sistolică și diastolică a ventriculului stâng.

Tehnicile ecocardiografice care evaluează deformarea miocardică și dinamica tisulară pot aduce date suplimentare în evaluarea performanței VS atunci când se asociază leziuni valvulare semnificative hemodinamic.

PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI STADIU FINAL

Amploarea modificărilor la nivel cardiovascular pe care le dezvoltă un bolnav ajuns în dializă face necesară o terapie susținută care să țină în vedere antecedentele cardiovasculare, cumulul comorbid și remodelarea negativă, toate într-un mediu uremic, cu o farmacocinetică și farmacodinamie aparte.

De foarte multe ori, terapia cardiotropă la dializatul cu boală cardiovasculară cunoscută se întrerupe o dată cu instituirea dializei, sau se diminuează. Medicația urmată până la momentul dializei întotdeauna restricționează utilizarea medicamentelor din grupul blocați ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, limita utilizarea betablocantelor iar calciul blocantelor nu reușea să controleze valorile tensionale. Aceasta împreună cu mecanismele cardiomiopatiei uremice crează modificări ireversibile la nivelul vaselor și inimii cu HVS severă, rigidizarea vaselor cu pierderea răspunsului elastic normal. Începerea epurării eficiente a toxinelor uremice scade valorile tensiunii arteriale, ameliorează diselectrolitemia, contribuie la controlul eficient al dismetabolismului, îmbunătățește calitatea vieții.

Controlul valorilor tensionale trebuie să se realizeze eficient cu medicație ritmic administrată și având în vedere că ținta terapeutică trebuie să fie, pe lângă controlul tensional, reversarea remodelării negative, reducerea inflamației și a stresului oxidativ.

ICC și BCR concomitentă reprezintă o provocare pentru cardiologi. IECA sau blocați ai receptorului de angiotensină (BRA), betablocantele, diureticele de ansă și cele economisitoare de potasiu reprezintă soluții de tratament acceptabile. Contraindicațiile clasice pentru utilizarea IECA/BRA sunt reprezentate de creșterea creatininei serice și leziunea acută de rinichi suprapusă, fenomene care au un risc crescut de a apărea dacă pacientul este deshidratat sau există un grad de stenoză bilaterală de arteră renală (stenoză unilaterală la pacienții cu rinichi unic). Inițierea tratamentului cu IECA este recomandat să se facă dacă tensiunea arterială sistolică este stabilă, și peste 90 mmHg, sau la o stare de euvolemie, și pacientul să nu urmeze scheme de tratament cu potențial nefrototoxic. Se recomandă utilizarea medicamentelor care blochează SRAA până la un eGFR de 15 ml/min/1.73 mp. Sub aceste valori, studii de caz sugerează un risc crescut al incidenței hiperpotasemiei, și riscul de accelerare a BCR. Dar pacientul cu BCR aflat în program de hemodializă nu mai prezintă restricții valoarea eGFR dar reclamă atenție pentru a nu scădea prea mult valorile tensionale și prin aceasta să compromită fistula. Utilizarea de blocați ai sistemului renină-angiotensină-

aldosteron scade mortalitatea la bolnavul dializat – studiul cu perindopril a documentat o reducere a mortalității cu 80% și a decompensării cardiace cu 82%. Apare așadar nefirească reținerea de a administra un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA) la pacientul dializat.

Pentru controlul tensiunii arteriale putem utiliza orice clasă de hipotensor, sub rezervă eficacității terapeutice.

Betablocantele își găsesc o largă utilitate cu impact deosebit asupra morbimortalității. Contribuie la controlul tensiunii, controlează frecvența cardiacă. De notat că nebivololul își păstrează calitatea de supraselectivitate cu un raport β_1/β_2 de 328:1 cu eliberare de oxid nitric și efect favorabil vasodilatator, împreună cu reducerea stresului oxidativ. Bisoprololul are de asemenea un raport favorabil β_1/β_2 de 28:1 și efect bradicardizant semnificativ. Efectele favorabile de reducere a morbimortalității au fost extensiv documentate de studiile CIBIS. Metoprololul succinat este probabil cel mai studiat betablocant, și cu cea mai îndelungată utilizare; sarea succinat, spre deosebire de tartrat, este de preferat în terapie, ca și în cazul pacienților cu funcție renală normală, asigurând concentrația plasmatică stabilă pe 24 ore și cu efecte antiaritmice prin efect stabilizator de membrană. Carvedilolul este betablocantul de preferat pentru control tensiunii și pentru terapia insuficienței cardiace. Are efecte de blocare α și β fără β selectivitate; această îl face valoros în controlul insuficienței cardiace (US carvedilol study a arătat o reducere a mortalității cu 65%) dar impune precauție la bolnavii cu boală arterială periferică simptomatică. Dincolo de efectele de stabilizare a membranei celulare miocardice cu reducerea riscului aritmic, betablocantele controlează frecvența cardiacă în ritm sinusal și reduc frecvența ventriculară în fibrilația atrială, reducând prin aceasta consumul de oxigen miocardic și contribuind la remodelare pozitivă prin reducerea ischemiei și a riscului tahicardiomiopatiei.

În condițiile miocardului ischemic, vulnerabil, trebuie acordată o atenție deosebită controlului frecvenței cardiace atât în situația ritmului sinusal cât și a fibrilației atriale. În ritm sinusal controlul suplimentar al frecvenței cardiace se poate obține cu ivabradină – inhibitor de canale I_f care reduce panta depolarizării lente diastolice fără alte efecte hemodinamice. Acest lucru permite administrarea ivabradinei și la pacienții cu tensiuni sistolice mici sub 90 mmHg. Reducerea frecvenței cardiace ameliorează umplerea ventriculară și umplerea coronară.

Digoxinul poate fi utilizat în controlul frecvenței cardiace la pacientul aflat în fibrilație atrială precum și pentru efectul inotrop pozitiv la cei cu fracție de ejeție redusă. A se ține seama de toxicitatea digitalică și de adaptarea la

condiția renală a pacientului cu ajustarea dozelor în funcție de prezența sau nu a unei diureze reziduale.

Tratamentul anticoagulant la bolnavul dializat cu fibrilație atrială reprezintă o provocare. Defectul primar al trombozei din uremie este atribuit prezenței trombinei în exces și a agregării plachetare reduse. Astfel, pacienții cu BCR prezintă concomitent o incidență crescută de evenimente trombotice și un risc de sângerare crescut. La pacienții cu disfuncție renală există un risc crescut de sângerare accentuat de utilizarea aspirinei, a heparinei nefracționate, a heparinei cu greutate moleculară mică, a tromboliticelor, a inhibitorilor de glicoproteină IIb/IIIa și a a tienopiridinelor. Motivul principal pentru acest risc crescut, pe lângă riscul cauzat de tratamentul medicamentos, este disfuncția plachetară cauzată de uremie.

Anticoagulatele directe sau inhibitorii orali de factor Xa și inhibitorii direcți de trombină rămân încă în stadiu de evaluare a eficacității și siguranței în administrare. Anticoagulatele antivitamină K, utilizate cu mare succes de-a lungul timpului, trebuie administrate cu precauția cunoscută privind riscul hemoragic și respectiv nevoia continuă de ajustare a dozelor. Trebuie ținut de asemenea cont de faptul că bolnavul dializat primește o doză anticoagulantă la începutul dializei, iar echilibrul hemostatic trebuie să mențină patența fistulei.

Un beneficiu suplimentar în terapia bolnavului dializat cu patologie coronariană îl aduce trimetazidina, inhibitor de 3 CAT care inhibă beta-oxidarea acizilor grași liberi și realizează shift metabolic de generare a ATP via piruvat, reducând Ph-ul acid și respectiv stresul oxidativ. Efectele metabolice fără efecte hemodinamice o fac valoroasă în terapia acestor bolnavi, la care mediul uremic creează probleme deosebite.

Conservarea diurezei poate facilita administrarea de furosemid, diuretic de ansă. Celelalte diuretice nu își găsesc utilitatea la bolnavul dializat.

În general, terapiile acceptate pentru ICC ar trebui implementate în paralel cu dializa cronică și acută. De fapt, creșterea nivelului seric de creatinină la bolnavul cu deteriorare hemodinamică severă reprezintă motivul pentru utilizarea tratamentului inotrop pozitiv. Nu există studii care să arate efectul pozitiv al utilizării Dobutaminei la bolnavul dializat, dar se cunoaște efectul proaritmogen manifestat indiferent de valoarea funcției renale. O alternativă este utilizarea de nesiritide intravenos cu efect venodilatator și natriuretic. Studiile au sugerat beneficii egale la pacienții cu BCR tratați cu nesiritide, dar efectul global este asemănător cu utilizarea intravenoasă a nitroglicerinei. Pacienții cu ICC avansată au un flux renal redus, rata de filtrare glomerulară redusă, reabsorbție accentuată de fluide la nivel glomerular proximal și o reducere globală a ratei de excreție a apei. Mai mult, un volum

arterial efectiv redus reprezintă un stimul pentru secreția de hormon antidiuretic, fenomen cu rol major în retenția crescută de apă. Semnele clinice ale deteriorării sunt retenția azotată crescută, hiponatremia, supraîncărcarea volemică și setea excesivă. Scopul tratamentelor ar trebui să fie îmbunătățirea funcției ventriculare stângi.

În ceea ce privește corectarea anemiei, sunt necesare studii aprofundate pentru a confirma premisa că anemia corectată prin suplimentare cu eritropoietică și fier poate reprezenta o strategie favorabilă la această categorie de pacienți. Pacienții dializați, chiar dacă beneficiază de reducere volemică prin procedura de hemodializă, ar trebui să urmeze tratament cu IECA sau BRA, betablocante și alte terapii antihipertensive suplimentare necesare.

Alegerea unei terapii individualizate pentru bolnavul dializat coronarian poate impune uneori explorare invazivă cu substanță de contrast. Utilizarea substanței de contrast poate fi necesară și în stabilirea unui diagnostic cu potențial vital, cum ar fi disecția de aortă sau embolia pulmonară. Atunci când funcția renală este afectată, apare rezerva de a efectua aceste investigații.

Nefropatia de contrast, definită ca o creștere tranzitorie a creatininei serice cu 25% peste valoarea de bază sau o creștere cu 0,5 mg/dl față de valoarea inițială, apare la 13% din pacienții non-diabetici și la 20% din cei diabetici care sunt supuși unei PTCA. Este esențial să înțelegem că apariția nefropatiei de contrast este legată de RFG printr-o caracteristică neliniară. Din fericire, dintre pacienții care necesită PTCA, numărul celor care ajung la dializă este scăzut. Cu toate acestea, când este necesară inițierea hemodializei survin complicații catastrofale, cum ar fi o mortalitate intraspitalicească de 36% și o rată de supraviețuire la 2 ani de doar 19%. Toxicitatea directă asupra nefronilor cauzată de substanța de contrast pe bază de iod a fost dovedită și pare a fi legată de osmolaritatea acesteia.

În 50% din intervențiile percutanate au loc microdusuri cu emboli de colesterol în momentul în care ghidul cateterului trece prin aortă, majoritatea neavând un impact clinic. Totuși, în 1% din cazurile cu risc crescut, microdusurile cu emboli de colesterol cauzează leziune acută de rinichi, ischemie mezenterică, scăderea microcirculației în periferie și în unele cazuri AVC embolic. Având în vedere că insuficiența renală acută apare cu aceeași frecvență în intervențiile de by-pass ca și în cele de PTCA cu administrare de substanță de contrast, ateroembolismul renal este considerat un factor patogen în ambele circumstanțe. Vasoconstricția intrarenală ca un răspuns fiziopatologic la administrarea de substanță de contrast și posibil și la ateroembolismul renal reprezintă încă o leziune, hipoxic-ischemică, asupra

rinichiului, care se întâlnește în PTCA. Hipoxia renală declanșează triggeri care activează sistemul nervos simpatic, astfel ducând la o scădere adițională a perfuziei renale. La persoanele fără afectare la nivelul vascularizației renale, substanța de contrast probabil determină vasodilatație și stimulează diureza prin creșterea osmolarității. Când există afectare la nivel vascular, disfuncție endotelială și leziune glomerulară, substanțele de contrast și cumulul de factori care provoacă injurie renală determină vasoconstricție și ischemie. Cel mai important predictor pentru nefropatia de contrast îl reprezintă afectarea renală preexistentă. Teoria nefronului patologic ("remnant nephron") susține că, în momentul în care afectarea cronică renală este prezentă și RFG este sub 60 ml/min/1,73 m², masa de nefroni restantă trebuie să preia funcția de filtrare adițională. Nefronii restanți au necesarul de oxigen crescut și sunt mai vulnerabili la injuria ischemică și oxidativă. Acest risc dispare în situația pacientului aflat deja pe dializă, când deteriorarea funcției renale este ireversibilă și dincolo de arsenalul terapeutic conservator, iar investigația se impune fără tăgadă pentru a identifica și respectiv înlătura un factor de risc sau o situație cu potențial de risc major, pacientul fiind protejat prin dializă de efectul potențial nefrototoxic al substanței de contrast.

În concluzie, BCR și patologia cardiovasculară conturează un scenariu particular plin de provocări, atât pentru clinician, cât și pentru pacient. Monitorizarea constantă și utilizarea strategiilor de protecție renală și cardiacă sunt elemente critice care pot influența dramatic prognosticul.

BIBLIOGRAFIE

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127–e248.
2. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;19(2):213–216.
3. Uremic Vascular Calcification Is Correlated With Oxidative Elastic Lamina Injury, Contractile Smooth Muscle Cell Loss, Osteogenesis, and Apoptosis: The Human Pathobiological Evidence -Jia-Feng Chang, Shih-Hao Liu, Kuo-Cheng Lu, Shuk-Man Ka, Chih-Yu Hsieh, Chun-Ta Ho, Wei-Ning Lin, Li-Li Wen, Jian-Chiun Liou, Shu-Wei Chang, Chang-Chin Wu, Ting-Ming Wang and Yen-Yao Li – *Front Med* 2020; 7:78
4. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality - Gérard M London, Alain P Guérin, Sylvain J Marchais, Fabien Métivier, Bruno Pannier, Hasan Adda *Nephrol Dial Transplant* 2003 Sep;18(9):1731-40

5. Vascular calcification in chronic kidney disease- Adrian Covic, Mehmet Kanbay, Luminita Voroneanu, Faruk Turgut, Dragomir N Serban, Ionela Lacramioara Serban, David J Goldsmith - Clin Sci (Lond) -2010 Apr 28;119(3):111-21.

6. The antioxidant tempol ameliorates arterial medial calcification in uremic rats: important role of oxidative stress in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease - Shunsuke Yamada 1, Masatomo Taniguchi, Masanori Tokumoto, Jiro Toyonaga, Kiichiro Fujisaki, Takaichi Suehiro, Hideko Noguchi, Mitsuo Iida, Kazuhiko Tsuruya, Takanari Kitazon - J Bone Miner Res 2012 Feb;27(2):474-85

7. Uremic Cardiomyopathy: A New Piece in the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder Puzzle - Paulo G. de Albuquerque Suassuna, Helady Sanders-Pinheiro and Rogério B. de Paula - Front Med 2018; 5:206

8. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol. 2007;49:378–402

9. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2017; 30:372–392. doi: 10.1016/j.echo.2017.02.009.

10. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Aroz PA, Michelena HI, Cueff C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. J Am Coll Cardiol. 2013; 62:2329–2338. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1621.

11. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(2):529–538.

12. Charytan DM, Stern NM, Mauri L. CKD and coronary collateral supply in individuals undergoing coronary angiography after myocardial infarction. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2012;7(7):1079–1086

13. Seddon M, Curzen N. Coronary revascularisation in chronic kidney disease part 1: stable coronary artery disease. Journal of Renal Care. 2010;36(1):106–117

14. Z. Samad, J.A. Sivak, M. Phelan, et al. Prevalence and outcomes of left-sided valvular heart disease associated with chronic kidney disease. J Am Heart As 135. Y. Ahmad, M.F. Bellamy, C.S.R. Baker. Aortic stenosis in dialysis patients Semin Dial, 30 (2017), pp. 224-231

15. M. Abd Alamir, V. Radulescu, M. Goyfman, et al. Prevalence and correlates of mitral annular calcification in adults with chronic kidney disease: Results from CRIC study. Atherosclerosis, 242 (2015), pp. 117-122

16. Y. Abramowitz, H. Jilaihawi, T. Chakravarty, et al. Mitral annulus calcification J Am Coll Cardiol, 66 (2015), pp. 1934-1941

17. D. Massera, M.G. Trivieri, J.P.M. Andrews, et al. Disease activity in mitral annular calcification. *Circ Cardiovasc Imaging*, 12 (2019), Article e008513soc, 6 (10) (2017)pii: e00604
18. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Jiang L, Song JK, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Levine RA. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997;96:1999-2008.
19. Jono S, McKee MD, Murray CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. . Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* (2000) 87:E10–7. 10.1161/01.RES.87.7.e10
20. Amann K, Tornig J, Kugel B, Gross ML, Tyralla K, El-Shakmak A, et al. . Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int.* (2003) 63:1296–301. 10.1046/j.1523-1755.2003.00864.x
21. Iijima K. [Hyperphosphatemia and cardiovascular diseases: impact of vascular calcification and endothelial dysfunction]. *Clin Calc.* (2012) 22:1505–13
22. Skov Dalgaard L, Nørgaard M, Jespersen B, Jensen-Fangel S, Østergaard LJ, Schønheyder HC, Søgaard OS: Risk and prognosis of bloodstream infections among patients on chronic hemodialysis: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 10: e0124547, 2015pmid:25910221
23. L.U. Ludvigsen, L.S. Dalgaard, H. Wiggers, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: a 21-year observational cohort study in Denmark *Am Heart J*, 182 (2016), pp. 36-43
24. Hsueh CH, Chen NX, Lin SF, Chen PS, Gattone VH 2nd, Allen MR, et al. Pathogenesis of Arrhythmias in a Model of CKD. *Am Soc Nephrol* 2014;25:2812-21.
25. Deo R, Katz R, de Boer IH, Sotoodehnia N, Kestenbaum B, Mukamal KJ, et al. Fibroblast growth factor 23 and sudden versus non-sudden cardiac death: the cardiovascular health study. *Am J Kidney Dis* 2015;66:40-6.
26. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, et al.; Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators*. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015;132:27-39
27. Tang WH, Wang CP, Chung FM, Huang LL, Yu TH, Hung WC, et al. Uremic retention solute indoxyl sulfate level is associated with prolonged QTc interval in early CKD patients. *PLoS One* 2015;10:e0119545.
28. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, Lerma EV. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:173–181
29. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–3822.
30. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:157.
31. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016;134:24–36.

32. YangF, HellyerJA, ThanC, UllalAJ, KaiserDW, HeidenreichPA, HoangDD, WinkelmayerWC, SchmittS, FrayneSM, PhibbsCS, TurakhiaMP. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart* 2017;103:818–826.
33. PotparaTS, JokicV, DagesN, MarinF, ProstranMS, Blomstrom-LundqvistC, LipGY. Cardiac arrhythmias in patients with chronic kidney disease: implications of renal failure for antiarrhythmic drug therapy. *Curr Med Chem* 2016;23:2070–2083.
34. WeirMA, DixonSN, FleetJL, RobertsMA, HackamDG, OliverMJ, SuriRS, QuinnRR, OzairS, BeyeaMM, KitchluA, GargAX. beta-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:987–996
35. UllalAJ, ThanCT, FanJ, SchmittS, PerinoAC, KaiserDW, HeidenreichPA, FrayneSM, PhibbsCS, TurakhiaMP. Amiodarone and risk of death in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF study. *Am Heart J* 2015;170:1033–1041.
36. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1449–1454
37. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol.* 2002; 57: 327– 335.
38. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 1918– 1927
39. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke. The Rotterdam study. *Stroke*
40. Lutz J, Jurk K, Schinze H, et al. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:135–143.
41. N Koziolova, I Kolegova, A Chernyavina. Nephroprotective effect of Trimetazidine in patients with ischemic heart failure and chronic kidney disease *European Heart Journal, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018.*
42. Hinson J, Al J, Ehmann M, Klein E. Acute kidney injury following contrast media administration in the septic patient: A retrospective propensity-matched analysis. *J Crit Care.* 2019;51:111-116
43. A, APOSTOL Particularități ale managementului bolilor cardiovasculare în populația tratată prin hemodializa-utilizarea parametrilor echocardiografici în evaluarea intervențiilor terapeutice. Decembrie 2020

CAPITOLUL 5

AMILOIDOZA CARDIACĂ

Adrian Apostol

Amiloidoza cardiacă este o formă a cardiomiopatiei restrictive, o boală infiltrativă gravă și progresivă, care este cauzată de depunerea fibrilelor amiloide la nivelul miocardului. Deși până nu demult considerată o boală rară, și oarecum echivalentă cu moartea sigură, datorită progreselor diagnosticelor precoce neinvazive, în special ale tehnicilor imagistice dar și noilor metode terapeutice, amiloidoza cardiacă este o boală mai des diagnosticată decât se considera în mod tradițional, și cu un prognostic și o supraviețuire mai bună.

La ora actuală sunt cunoscute mai mult de 30 proteine capabile să formeze amiloidul, dar dintre acestea doar 9 proteine amiloidogene se acumulează în miocard. Aproximativ 98% din amiloidoza cardiacă diagnosticată în prezent îl reprezintă amiloidoza AL (compusă din lanțuri ușoare de imunoglobulină monoclonală) și amiloidoză ATTR, care apare secundar unui defect al transtiretinei, ca și consecință a unei mutații dobândite, ducând la apariția amiloidozei ATTRwt (wild type) sau a unei mutații moștenite - amiloidoza familială ATTRm (mutant).

Tabel 1: Subtipuri de amiloidoză care afectează inima.

Tip amiloidoză	Proteina	Ereditate	Frecvența afectării cardiace	Media supraviețuirii în luni
AL	Lanțuri ușoare imunoglobulină	NU	70%	24 6 (cu ICC)
ATTRwt	Transiterina	NU	100%	57
ATTRm	Transtiretina	Da	30-100% Depinde de mutație	31 69
AA	Amiloid A seric	Nu	5%	133
AFib	Fibrinogen α	Da	Rar	180
AApoAI	Apolipoproteina A-I	Da	RAR Depinde de mutație	Nu sunt date Posibil>120
AApoAII	Apolipoproteina A-II	Da	RAR Depinde de mutație	Nu sunt date

AApoAIV	Apolipoproteina A-IV	NU	Necunoscut	79
A β 2M	β 2-microglobulina	Nu	80%	Nu sunt date
AGel	Gelsolin	Da	5%	

Amiloidoza AL este o afecțiune monoclonală în care lanțuri ușoare de imunoglobuline se depun difuz la nivelul inimii dar și la nivelul altor organe și sisteme. Este o afecțiune rară, cu o incidență de aproximativ 2500-5000 de cazuri noi pe an în America, cu o incidență și o prevalență mai mari în rândul persoanelor cu vârste între 18-64 ani.

Amiloidoza ATTR ereditară este cauzată de o mutație genetică ce determină instabilitatea structurii tetramerică a transtiretinei. Transtiretina este o proteină sintetizată în ficat care transportă hormonul tiroidian și Vitamina A (retinol), fără a exista dovezi că ar exista o legătură între boala tiroidiană și amiloidoză. La ora actuală au fost identificate mai mult de 120 de mutații ale transtiretinei, unele variante fiind endemice în anumite regiuni geografice specifice sau la anumite grupuri etnice. În România există o aglomerare de cazuri de amiloidoză ATTR, asociată cu mutația Glu54GLN (14 pacienți până în prezent) în nord, în estul Județului Suceava, în jurul localității Todirești, unde subiecții au o vârstă medie de 46 ani la diagnosticare și au un istoric bogat familial de afectare cardiacă și neurologică.

Diferite mutații ale transtiretinei se asociază cu vârsta diversă de debut și cu riscul de cardiomiopatie. Cea mai frecventă mutație a transtiretinei este varianta Val30Met, în timp ce variantele Ile68Leu și Leu111Met se asociază cu un fenotip predominant cardiac.

Amiloidoza cardiacă conduce la creșterea grosimii și rigidității pereților ventriculari, în absența tensiunii sau a unei valvulopatii (cardiomiopatie restrictivă) cu simptome și semne de insuficiență cardiacă predominant dreapta (cu edeme în membre inferioare, distensia venelor jugulare, congestie hepatică, ascită, dispnee), infiltrarea pereților atriali crește riscul de fibrilație atrială și de asemenea infiltrarea atrială cu amiloid poate duce la disociația electromecanică atrială, cu riscul de formare de trombi la acest nivel, chiar și în ritm sinusal. În plus, pacienții pot prezenta tulburări de ritm și de conducere prin infiltrarea cu amiloid a sistemului de conducere. În amiloidoza AL amiloidul se poate depune în interiorul și în jurul arterelor din microcirculația coronariană, ceea ce poate determina angină și chiar infarct.

Singura modalitate de a diagnostica amiloidoza este de a lua în considerare diagnosticul. Acesta depinde de un grad mare de suspiciune

clinică și de cele mai multe ori este întârziat din lipsă de conștientizare a bolii și a heterogenității simptomelor la prezentare.

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici până într-un stadiu târziu al bolii și uneori și atunci simptomele pot fi nespecifice.

Tabel 2: Criterii diagnostice pentru amiloidoza cardiacă

		Insuficienta cardiaca >65 ani
		Stenoza aortica >65 ani
		Hipo sau normo TA la Hipertensivi
		Afectare senzorială
		Polineuropatie periferica
Grosimea peretelui Vs > 12 mm	+ ≥ 1 din	Proteinurie
		Vânătăi piele
		Sindrom tunel carpian bilateral
		Ruptura tendon biceps
		Reducerea strain-ului longitudinal fără afectarea apicală
		Reducerea voltajului QRS
		Pseudo unda Q pe ECG
		Tulburări conducere AV
		Posibile antecedente familiale

Suspicionăm amiloidoza cardiacă atunci când avem pacient cu HVS inexplicabilă, cu sau fără fenomene de insuficiență cardiacă sau sincopă; pacienți cu fenomene de insuficiență cardiacă și semne de amiloidoză cum ar fi: sindromul de canal carpian bilateral, neuropatie periferică, afectare renală; pacienți cu stenoză aortică și caracteristici ecocardiografice de amiloidoză: stenoză aortică cu flux și gradient scăzut, spumante granulare miocardice, modificări longitudinale globale ale VS.

DIAGNOSTICUL AMILOIDOZEI CARDIACE

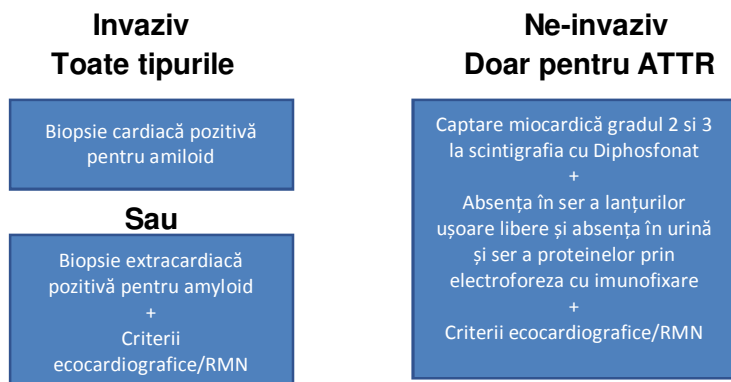


Figura 1: Metode de diagnostic amiloidoză

În vederea diagnosticării amiloidozei au fost propuse criteriile de diagnostic invazive cât și non-invazive. Criteriile invazive se aplică tuturor formelor de amiloidoză cardiacă, în timp ce criteriile non-invazive se aplică doar pentru amiloidoza ATTR.

În ciuda progreselor tehnicilor imagistice, biopsia endomiocardică ce demonstrează prezența depozitelor de amiloid după colorarea roșu de Congo rămâne standardul de aur în diagnosticul amiloidozei, indiferent de gradul de grosime al VS. Identificarea amiloidului trebuie să fie urmată de clasificarea proteinei amiloide fibrilice prin spectroscopie de masă, imunohistochimie sau microscopia imuno-electronică. Diagnosticul de amiloidoză poate fi confirmat de asemenea dacă depozitele de amiloid găsite în cazul unei biopsii extracardiace (aspirat din țesutul celular subcutanat abdominal) se asociază cu criteriile ecocardiografice sau RMN pentru amiloidoză.

Criterii ecocardiografice:

Grosime VS inexplicabilă >12mm plus 1 sau 2

Rezultate ecocardiografice caracteristice (mai mult de 2 criterii din cele de mai jos trebuie să fie prezente)

- disfuncție diastolică de gradul 2 sau mai mare
- viteza redusă a undelor s', e' și a' (<5cm/s)
- reducerea strain-ului global longitudinal al VS

Tabel 3: Scor multiparametric ecocardiografic

Scor multiparametric ecocardiografic > 8 puncte	
grosimea relativă a VS (SIV+PP)/DTDVS >0,6	3 puncte
raportul E/e	1 punct
TAPSE <19 mm	2 puncte
valoarea absolută a strain-ului global longitudinal VS<-13%.	1 punct
raport strain longitudinal sistolic între vârf și bază >2,9	3 puncte

Depunerea miocardică de amiloid determină o creștere a volumului extracelular și duce la o acumulare de substanță de contrast pe bază de gadolinium, din acest motiv identificarea încărcării tardive cu gadolinium este extrem de importantă pentru diagnosticul de amiloidoză cardiacă.

Criteriile RMN (A și B trebuie să fie prezente)

- A. Încărcare tardivă cu gadolinium difuz subendocardic sau transmural
- B. Cinetica gadoliniului anormală
- C. Volum extracelular >0,40%

Amiloidoza cardiacă ATTR poate fi diagnosticată în absența biopsiei dacă îndeplinește criteriile ecocardiografice sau RMN specifice, plus scintigrafia arată captare miocardică de grad 2 sau 3 conform scorului lui Perugini și discrazia clonală este exclusă prin următoarele teste: absența lanțurilor ușoare libere (FLC) în ser și absența proteinelor din urină (UPIE) și ser (SPIE) la electroforeza cu imunofixare. Combinația dintre SPIE, UPIE și FLC are o sensibilitate de 99% pentru identificarea precursorului anormal pro-amiloidotic în amiloidoza AL. Nivel scăzut sau creșteri ușoare în raportul Kappa/Lambda (raportul FLC) pot fi întâlnite la bolnavii cu BCR sau cu gamapatie monoclonală.

Izotopii pe bază de radicali fosfați au o aviditate înaltă pentru depozitele de amiloid de tip ATTR. Se observa captarea de traser radioactiv și aprecierea vizuală a scorului Perugini: 1 - captare slabă de intensitate subcostală, 2 - captare semnificativă de intensitate costală, 3 - captare importantă de intensitate supracostală la nivelul cordului.

În ceea ce privește electrocardiograma acestor pacienți, un aspect clasic întâlnit este traseul electric microvoltat în neconcordanță cu HVS identificată la examenele imagistice, de asemenea fibrilația atrială este frecventă la acești pacienți, tulburări de conducere de tipul blocurilor atrioventriculare și aspect de pseudoinfarct în special la cei cu amiloidoză AL. Astfel putem găsi teste anormale de laborator ale funcției renale și hepatice. Biomarkarii cardiaci (peptidul natriuretic și troponinele cardiace) sunt frecvent crescute. Creșterea acestor biomarkeri cardiaci la pacienții asimptomatici evidențiază rolul lor ca markeri de boală. În funcție de cei doi biomarkeri cardiaci s-a făcut o stadializare a bolii în: stadiul 1 în care și troponina și BNP-ul sunt negative, stadiul 2 în care sau troponina sau BNP sunt pozitive, și stadiul 3 în care amândoi markerii sunt pozitive. Iar dacă la acestea adăugăm și diferența dintre lanțurile ușoare implicate și neimplicate (FLC-diff), avem o stadializare în 4 stadii.

Tabel 4: Stadii amiloidoză

Stadiu	Scor
<i>Stadiu 1</i>	0 puncte
<i>Stadiul 2</i>	1 punct
<i>Stadiul 3</i>	2 puncte
<i>Stadiul 4</i>	3 puncte

Media de supraviețuire este de aproximativ 12 luni în stadiul 4 și 112 luni în stadiul 2. Odată ridicată suspiciunea de amiloidoză cardiacă, trebuie obținut un diagnostic definitiv în timp util, deoarece rezultatele pacientului depind în mare măsură de inițierea precoce a terapiei. Pentru că, așa cum spuneam la început, majoritatea cazurilor de amiloidoză cardiacă - peste 95% - sunt AL și ATTR, Societatea Europeană de Cardiologie, grupul de lucru pentru afecțiunile miocardice și pericardice a propus următorul algoritm :

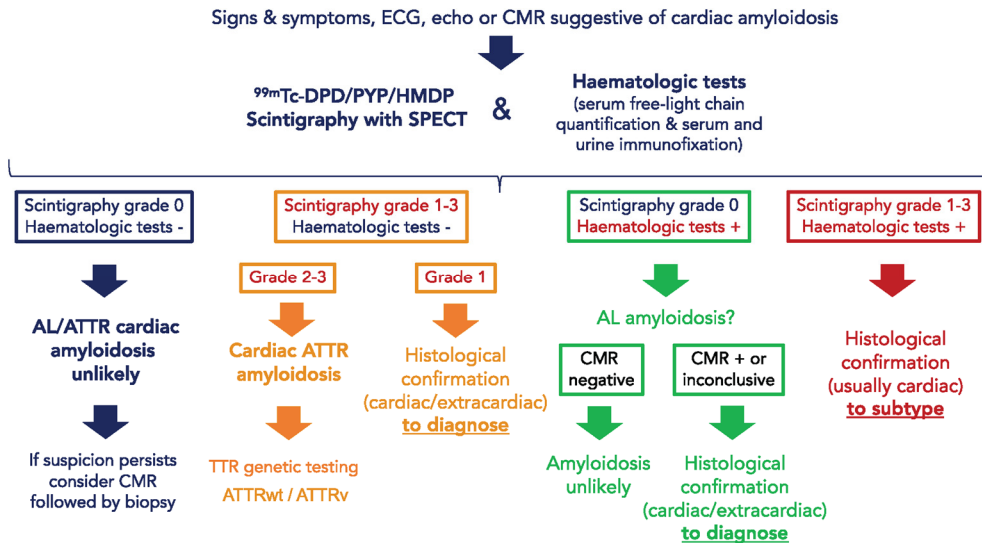


Figura 2: Algoritm diagnostic

În ceea ce privește tratamentul, acesta implică două domenii: tratamentul și prevenirea complicațiilor (tratamentul insuficienței cardiace, aritmiilor, tulburărilor de conducere, tromboembolismului) și tratamentul specific de stopare și întârziere a producției de amiloid.

Tratamentul medicamentos al insuficienței cardiace din amiloidoză constă în administrarea de diuretice, de obicei o combinație de diuretic de ansă cu unul antialdosteronic. Această terapie poate fi limitată însă sever datorită hipotensiunii ortostatice dată de afectarea sistemului nervos autonom, la care se adaugă și efectul toxic al chimioterapiei. Tratamentul standard cu beta blocante și inhibitori ai sistemului – renină, angiotensină, aldosteron - este limitat și conduce și el la hipotensiune și fatigabilitate, limitând folosirea acestora la acești pacienți. Să nu uităm că asemenea pacienți depind în mare măsură de frecvența cardiacă și de contractilitate pentru a-și menține debitul cardiac, iar betablocantele interferă cu aceste mecanisme. Pot fi tolerate în doze mici, mai ales pentru controlul alurei ventriculare în tahiaritmiile supraventriculare. Atenție - tolerarea unor doze mari de betablocant poate sugera alt diagnostic sau o afectare ușoară. Blocantele canalelor de calciu folosite în controlul frecvenței cardiace sunt prost tolerate și, în plus, se pot lega de fibrilele de amiloid, crescând toxicitatea acestora și agravarea insuficienței cardiace. În caz de apariție a fibrilației atriale, amiodarona este bine tolerată. În ceea ce privește ablația aceasta poate fi făcută atât în fibrilație cât și în flutter, dar cu rată de recurență crescută. De asemenea, riscul crescut de evenimente tromboembolice impune administrarea terapiei anticoagulante. În ceea ce privește

defibrilatorul implantabil, nu există un ghid care să ofere o indicație clară în amiloidoza cardiacă și nu are un beneficiu semnificativ asupra mortalității. Majoritatea morților subite din amiloidoză au loc prin disociație electro-mecanică și prin hipotensiune, în consecință nu trebuie montat un defibrilator, de asemenea defibrilatoarele implantabile de obicei eșuează în conversia ritmului, și chiar atunci când reușesc conversia, pacienții rămân în activitate electrică fără puls. În concluzie, ele se folosesc doar pentru profilaxia secundară la pacienții care au suferit un stop cardiorespirator resuscitat prin TV sau FV. Este drept că toate studiile pe implant de defibrilator implantabil au fost făcute înainte de apariția noilor regimuri de chimioterapie și a transplantului de celule stem hematopoietice. Nici în cazul transplantului de cord datele nu sunt foarte bune, pacienții murind din cauza disfuncției multiorganice dată de infiltrarea cu amiloid. Au fost descoperite depozite de amiloid recurent în grefă nouă, prognostic mai prost decât transplanturile de cord la pacienții fără amiloidoză, și se pare că bărbații cu amiloidoză au o supraviețuire mai bună posttransplant decât femeile.

Terapia specifică ar trebui să vizeze producerea de proteine precursorale ale amiloidului sau asamblarea fibrilelor amiloide. Pentru aceasta ar trebui să existe echipe multidisciplinare care implică specialiști cardiologi, oncohematologi și bineînțelese centre specializate. Implicarea multiorganică a pacienților cu amiloidoză AL îi face fragili și susceptibili la toxicitatea tratamentului. Abordarea terapeutică depinde de evaluarea riscului, a gradului de afectare cardiacă, iar răspunsul cardiac depinde de răspunsul hematologic.

Principalele modalități de tratament în amiloidoza AL sunt chimioterapia și transplantul de celule stem, având ca scop remisiunea hematologică completă în cazul amiloidozei AL. Ca scheme de chimioterapie se folosesc combinații de ciclofosamidă, dexametazonă, melfalan, bortezomib.

În amiloidoza ATTR, terapia cu tafamidis - care stabilizează tetramerul de transtiretină - care duce la scăderea formării de amiloid, este eficientă, acesta reducând mortalitatea și durata spitalizărilor cardiovasculare, și îmbunătățește calitatea vieții. De asemenea, cei cu formă ereditară de ATTR pot beneficia de transplant hepatic (deoarece sursa proteinei amiloidogene este ficatul) acesta nefiind indicat la cei cu amiloidoză ATTR de tip sălbatic. Patisiran și Inotersen sunt terapii îndreptate către ARN, și interferează cu sinteza transtiretinei, reducând în acest mod formarea de depozite de amiloid.

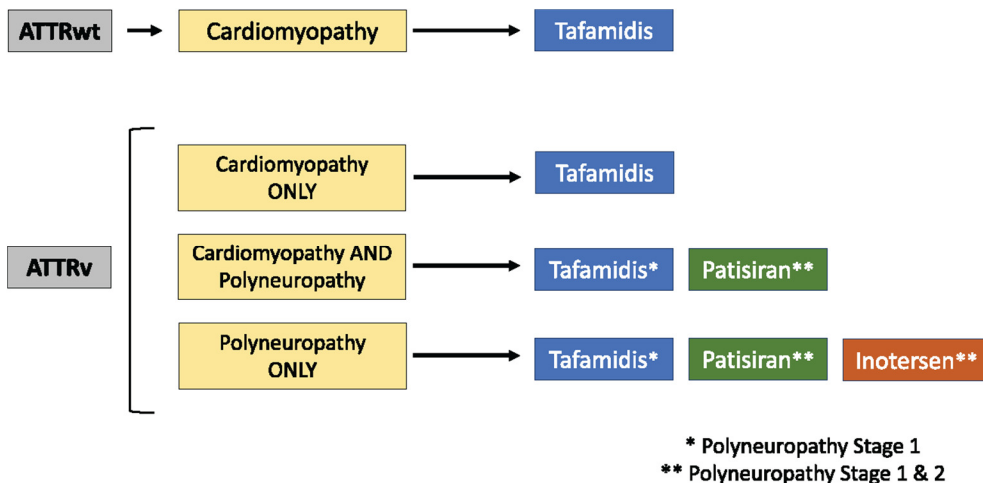


Figura 3: Algoritm terapeutic

Și terapia cu anticorpi monoclonali are potențialul de a acționa direct asupra depozitelor de amiloid, și ultimele studii cu Mu11-1F4 și NEOD001 au arătat o bună siguranță și tolerabilitate și o îmbunătățire cardiacă.

Cu aceste descoperiri în domeniu, care au dus la o creștere a supraviețuirii și a prognosticului acestei boli, sunt foarte convins că amiloidoza cardiacă va capta atenția cardiologilor, oncohematologilor, hepatologilor, neurologilor și nefrologilor în următorii ani, și că se vor găsi noi terapii de ameliorare și chiar vindecare a bolii.

În acest context, ar trebui să ne gândim la amiloidoză, să o diagnosticăm, să știm că e important să determinăm subtipurile în vederea unei terapii corespunzătoare, că există chimioterapie și imunoterapie adecvate, transplant de celule stem cu rezultate foarte bune și care trebuie început cât mai repede, că răspunsul hematologic este cheia pentru a controla această boală, că amiloidoza nu mai este echivalentă cu moartea sigură, și să conștientizăm necesitatea existenței de echipe multidisciplinare în clinici specializate.

BIBLIOGRAFIE

1. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med* 2015;372:21-9.
2. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:214–20. [PubMed] [Google Scholar]
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21:221 [PubMed] [Google Scholar]

4. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112:2047–60. [PubMed] [Google Scholar]
5. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203–12. [PubMed] [Google Scholar]
6. Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:155-64.
7. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;11:186-93.
8. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2015;277:388–97. [PubMed] [Google Scholar]
9. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:488-97.
10. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:126-38.
11. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-17.
12. Falk RH. Pondering the prognosis and pathology of cardiac amyloidosis: answers breed questions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:139-41.
13. Amyloidosis -ESC Clinical Practice Guidelines.

CAPITOLUL 6

MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE ÎN BOLILE REUMATICE MEDIATE IMUN

Denise-Ani Mardale, Andra-Rodica Bălănescu

Bolile reumatice mediate imun reprezintă o categorie de afecțiuni inflamatoare sistemice în patogenia cărora mecanismele imunității înnăscute și pe cele ale imunității dobândite, scapă mecanismelor fiziologice de control conducând la un răspuns imun patologic, inflamație cronică și distrucții tisulare¹. Relația dintre aceste boli și afectarea cardiovasculară este complexă: inflamația cronică ce caracterizează aceste suferințe reprezintă un important factor de risc cardiovascular non-tradițional, prin caracterul lor sistemic pot afecta în mod complex inima și vasele, iar medicamentele antireumatice pot avea efecte cardiovasculare variate^{2,3}.

În comparație cu populația generală pacienții cu boli reumatice mediate imun au un risc crescut de a dezvolta comorbidități, cele cardiovasculare fiind cele mai numeroase și reprezentând una dintre principalele cauze ale mortalității crescute în rândul acestor pacienți⁴. Expresia riscului cardiovascular crescut din bolile reumatice mediate imun este incidența crescută a evenimentelor cardiovasculare (infarct miocardic acut - IMA, boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral), o prevalență crescută a sindromului metabolic (obezitate, hipertensiune arterială, toleranță alterată la glucoză, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie) și o speranță de viață mai mică decât a populației generale, determinată îndeosebi de mortalitatea de cauză cardiovasculară⁵. Astfel, față de populația generală, rata standardizată a mortalității (RSM) este de 1.3 – 2.3 ori mai mare în poliartrita reumatoidă (PR), de 1.6 – 1.9 ori mai mare în spondilita anchilozantă (SA), iar în artrita psoriazică este de 0.8 – 1.6 ori mai mare^{3,6-8}.

ATEROSCLEROZA, INFLAMAȚIA, AUTOIMUNITATEA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR ÎN BOLILE REUMATICE MEDIATE IMUN

Afectarea cardiovasculară este consecința inflamației sistemice, a influenței factorilor de risc tradiționali (fumat, hipertensiune arterială, sedentarism, profil lipidic, gen, vârstă, diabet zaharat), dar și a efectelor tratamentelor utilizate în bolile reumatice³.

Stabilirea importanței patogeniei și consecințele inflamației crescute în bolile cardiovasculare a evidențiat faptul că inflamația sistemică din bolile autoimune poate accelera ateroscleroza, ducând astfel la creșterea riscului cardiovascular⁹.

Ultimii 20 de ani au adus informații asupra faptului că factorii de risc cardiovasculari determină aterogeneza prin intermediul unor procese inflamatorii sistemice și locale la nivelul peretelui vascular. Astfel inflamația, mai ales cea sistemică, ocupă un loc central în dezvoltarea aterogenezei și a complicațiilor aterotrombotice ale acesteia, cum sunt sindroamele coronariene acute, accidentul vascular cerebral sau ischemia periferică acută⁹.

Riscul cardiovascular reprezintă probabilitatea de a dezvolta un sindrom coronarian acut sau un accident vascular cerebral într-o perioadă definită de timp, luând în considerare mai mulți factori de risc în mod simultan¹⁰.

Ateroscleroza, considerată inițial o boală degenerativă, a fost intens studiată, astfel că ultimele 3 decenii ateroscleroza a fost reconsiderată ca o boală inflamatorie mediată imun, fiind asociată cu factori infecțioși și inflamatori și alterarea metabolismului lipoproteic, ceea ce în final conduce la formarea plăcii de aterom.

Procesele specifice bolilor inflamatorii mediate imun au impact la nivel osteoarticular, dar intervin și în procesul inițierii și dezvoltării plăcilor de aterom precum și în ruperea acestora, crescând riscul de tromboze. Astfel, procesele imune care au loc în formarea plăcii de aterom sunt similare celor din sinovita cronică¹¹. Etapa inițială presupune activare endotelială, consecința fiind creșterea exprimării moleculelor de adeziune celulară, aceasta apărând în stadiile precoce ale aterosclerozei, dar determină și stimularea celulelor inflamatorii. Formarea infiltratului celular inflamator, cu predominanță macrofagelor și a celulelor Th-1, este implicată în inițierea, progresia și ruperea plăcii de aterom. Același tip de celule alcătuiesc și infiltratul inflamator de la nivel sinovial, întâlnit în multe boli reumatice inflamatoare. De asemenea, neovascularizația dată de hipoxia tisulară și producerea de factor de creștere vasculară se asociază cu riscul de ruptură

al plăcii de aterom, iar angiogeneza de la nivel articular favorizează infiltrarea și proliferarea sinovială. O altă etapă presupune degradarea colagenului de către matrix-metallo-proteinaze (MMP), ceea ce determină eroziunea structurii fibroase cu ruperea plăcii de aterom și apariția trombozei, iar la nivel articular, MMP au un rol essential în degradarea cartilajului și apariția eroziunii osoase¹².

Impactul factorilor de risc cardiovascular tradiționali asupra pacienților cu boli reumatice mediate imun a fost investigat în numeroase studii. Astfel, fumatul reprezintă un factor predispozant pentru evenimente cardiovasculare și pentru PR seropozitivă, influențând totodată și severitatea și prognosticul acesteia¹³. Pacienții cu boli reumatice, dar mai ales cei afectați de PR, au o tendință spre sedentarism prin afectarea articulară însoțită de redoare matinală prelungită, ceea ce duce la amplificarea riscului cardiovascular¹⁴. Rolul hipertensiunii arteriale este stabilit prin utilizarea tratamentelor imunosupresoare (în special Leflunomid) sau antiinflamatoare nonsteroidiene sau a glucocorticoizilor ce pot avea ca reacție adversă creșterea tensiunii arteriale¹⁵. Profilul lipidic al pacienților cu artrită reumatoidă este unul proaterogenic prin tendința de a avea niveluri scăzute ale HDL colesterolului¹⁶.

Tabel 1: Factorii de risc cardiovasculari în bolile mediate imun-adaptat după ^{17,18}

Factori de risc tradiționali nemodificabili	Factori de risc modificabili	Factori de risc legați de bolile inflamatoare mediate imun
<ul style="list-style-type: none"> ● Vârsta ● Sex ● Teren genetic 	<ul style="list-style-type: none"> ● Dislipidemie ● Inflamație ● HTA ● Fumat ● Obezitate ● Sedentarism 	<ul style="list-style-type: none"> ● Auto-anticorpi (FR, ACPA) ● Polimorfism genetic ● Durata și activitatea bolii ● Tratamentul (AINS, GC)

Pentru calculul riscului cardiovascular există numeroase scoruri destinate populației generale (precum Framingham, Reynolds, SCORE, SMART), dar care deseori nu pot evalua cu acuratețe populații specific ¹⁹. Cu toate acestea, evaluarea riscului cardiovascular este recomandată pentru toți pacienții cu boli reumatice mediate imun, cel puțin la 5 ani. Pentru un calcul corect trebuie luate în considerare activitatea bolii și tratamentul. Atitudinea terapeutică trebuie să urmeze ghidurile naționale, iar în cazul în care acestea nu există ar trebui utilizat SCORE. Ghidul EULAR recomandă multiplicarea cu 1.5 a scorurilor de predicție ale riscului cardiovascular în cazul pacienților cu PR, dacă aceasta nu este inclusă în modelul de predicție ²⁰.

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală inflamatorie sistemică cronică, cu etiologie necunoscută și patogenie autoimună, caracterizată printr-o afectare articulară cu evoluție deformantă și distructivă și manifestări sistemice multiple, la care se adaugă numeroase comorbidități, îndeosebi cardiovasculare, metabolice, osoase, neoplazice sau psihologice¹.

Afectarea cardiacă în PR este frecvent întâlnită și reprezintă principala cauză de mortalitate²¹. Leziunile cardiace sau vasculare pot fi determinate de inflamație, vasculită, formare de noduli reumatoizi, amiloidoză, afectarea seroaselor sau a valvelor și fibroză.

Cel mai important aspect al afectării articulare în PR este faptul că, fiind o boală inflamatorie sistemică, reprezintă un factor de risc non-tradițional pentru procesul de ateroscleroză²². Ateroscleroza acesta se poate exprima clinic prin angină, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular cerebral. O metaanaliză care a inclus 41490 de pacienți cu PR a arătat în rândul acestora o incidență de 48% a evenimentelor cardiovasculare⁴. De asemenea, a fost descrisă o incidență crescută a riscului cardiovascular în rândul pacienților cu factor reumatoid (FR) sau anticorpi anti-peptide ciclice citrullinate (ACPA) pozitivi²³.

Recent au fost prezentate rezultatele unui studiu care a urmărit evenimentele cardiovasculare de-a lungul a 5 ani la pacienți cu PR precoce. Concluziile studiului au arătat că durata lungă a unei remisiuni reprezintă un factor protectiv pentru evenimentele cardiovasculare, iar o activitate înaltă a bolii în primul an poate determina creșterea riscului cardiovascular. Afectarea funcțională se asociază nu doar cu o activitate intensă și îndelungată a bolii, dar și cu o creștere a riscului cardiovascular²⁴.

Tabloul clinic este, de asemenea, complex. Pericardita este cea mai frecventă complicație cardiovasculară; ea poate fi asimptomatică, cu o cantitate mică/medie de lichid pericardic, iar tamponadă cardiac e rară²⁵. Caracteristicile lichidului pericardic sunt cele specifice unui exudat: proteine crescute, LDH crescută, celularitate bogată (în care domină mononuclearele), pH scăzut, dar concentrația de glucoză și complementul sunt scăzute, iar FR sunt prezenți²⁶. Incidența ei este mai mare în rândul pacienților seropozitivi, cu afectare articulară severă și noduli reumatoizi²⁷.

Localizarea nodulilor reumatoizi la nivelul miocardului poate determina tulburări de ritm sau de conducere, dar blocurile atrioventriculare sunt complicații rare, fiind mai des întâlnite în cazul pacienților cu autoanticorpi pozitivi²⁶.

Miocardita poate fi granulomatoasă sau interstițială, este de obicei asimptomatică și afectează rar dimensiunea sau funcția cardiacă. Funcția diastolică ventriculară stângă este mai des afectată, în ciuda funcției sistolice ventriculare stângi normale²⁸.

Inflamația de la nivelul endocardului poate afecta structura valvelor cardiace (îndeosebi a celei aortice) ducând la valvulopatii²².

Dacă procesul vasculitic interesează vasele coronare, acest lucru poate contribui la apariția anginei pectorale sau chiar a unui infarct miocardic.

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală sistemică inflamatorie mediată imun, heterogenă, caracterizată prin perturbări imune multiple și producție de autoanticorpi (auto-Ac), dintre care cei antinucleari sunt cei mai caracteristici, la care se adaugă manifestări clinice foarte variate²⁹.

LES poate determina o afectare pleiomorfă la nivelul tuturor structurilor cardiace, pericard, miocard, endocard, precum și la nivelul vaselor coronare și a sistemului excito-conductor. Pericardita este întâlnită la aproximativ 30%-40% din pacienți și clinic poate varia de la forme asimptomatice până la precordialgii, dispnee sau tuse și frecătură pericardică^{30,31}. Ca și în cazul PR, cantitatea de lichid este mică sau medie, iar tamponade cardiac este rară. Această manifestare a bolii a fost cuprinsă de-a lungul timpului în seturile de criterii de clasificare, iar ecografia reprezintă standardul de aur pentru diagnosticare, mai ales în cazurile asimptomatice. Lichidul pericardic poate fi exudat (în cazul unui puseu de activitate al lupusului, asocierea cu o infecție sau neoplazie) sau transudat (în caz de insuficiența cardiacă, sau sindromul nefrotic), iar evaluarea citologică și biochimică, culturile din lichid pot ajuta la stabilirea corectă a cauzei. De asemenea, în lichid se pot identifica anticorpi antinucleari (ANA), anticorpi anti ANDdc, niveluri scăzute ale complementului, complexe imune, dar nivelurile de glucoză sunt normale^{30,31}. În rarele cazuri când se complică cu tamponadă cardiacă sunt necesită doze crescute de glucocorticoizi în pulsterapie sau chiar pericardocenteza în cazurile foarte severe³¹.

Miocardita este întâlnită în aproximativ 10% din pacienți, însă biopsiile miocardice au aratat o afectare în aproximativ 50% din cazuri³⁰. Miocardita poate fi suspiciată în cazul apariției toracalgiei anterioare, semnelor de insuficiență cardiacă fără o altă cauză, cardiomegaliei, tahicardiei sau anomaliilor electrocardiografice inexplicabile. Paraclinic se decelează troponina și NT-proBNP crescute, iar ecocardiografic se observă disfuncție sistolică sau diastolică, chiar hipokinezie globală³².

Endocardita Libman-Sachs este o leziune endocardică inflamatoare aseptică, care poate interesa atât endocardul valvular, cât și pe cel parietal, cordajele și mușchii papilari. Consecințele hemodinamice sunt însă de cele mai multe ori minore³¹.

Ca și în cazul PR, aterosleroza este un factor important în evoluția bolii. Un studiu care a inclus 250 pacienți cu LES și 250 persoane sănătoase cu vârstă similară a arătat că după 15 ani, pacienții cu LES au prezentat un risc de 4 ori mai mare pentru evenimente cardiovasculare și mortalitate de toate cauzele în comparație cu grupul de control³³. Factorii legați de boală domină riscul cardiovascular în primele etape, în timp ce factorii tradiționali, parțial legați de tratamentul cu glucocorticoizi, joacă un rol semnificativ mai târziu în cursul bolii³³.

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este o afecțiune autoimună caracterizată prin asocierea trombozelor venoase sau arteriale sau patologiei specifice de sarcină, cu persistența unor anticorpi specifici numiți anticorpi antifosfolipidici: anticoagulantul lupic, anti-beta2-glicoproteina1 și anticardiolipina. SAFL poate fi de tip primar sau secundar, asociat altor patologii autoimune (de exemplu, LES)³⁴. Pentru a diagnostica un pacient cu sindrom antifosfolipidic nu există criterii de diagnostic, însă pot fi utilizate pentru orientare Criteriile de clasificare Sapporo ce cuprind cel puțin 1 criteriu clinic (tromboza venoasă sau arterială sau patologie specifică sarcinii) și determinarea unui anticorp specific la cel puțin 2 determinări făcute la o distanță de cel puțin 12 săptămâni³⁵.

Mecanismele prin care cordul poate fi afectat în SAFL sunt autoimune sau trombotice, ele determinând o mortalitate ridicată în rândul acestor pacienți. Afectarea cardiacă implică îngroșare valvulară (noduli valvulari ce pot determina endocardită aseptică Libman Sacks ca și în cazul LES), afectare coronariană, disfuncție miocardică, hipertensiune pulmonară, trombi intracardiaci³⁶. Boala valvulară cardiacă este cea mai frecventă manifestare cardiacă în SAFL și este definită de prezența leziunilor valvulare mai mari de 3 mm grosime sau prin îngroșarea porțiunii proximale sau mijlocii a cuspelor sau apariția unor noduli pe fața atrială a valvei mitrale sau fața vasculară a valvei aortice, în absența unui istoric de reumatism articular acut sau endocardită infecțioasă^{35,37}. Pentru un diagnostic cât mai precoce se recomandă efectuarea ecografiei cardiace, cea transesofagiană având o sensibilitate mult mai mare față de cea transtoracică³⁸.

Terapia anticoagulantă este de bază pentru profilaxia secundară a tromboembolismului în SAFL primar. Cu toate acestea efectul său asupra regresiei sau prevenirii vegetațiilor pare să nu aibă niciun beneficiu ³⁹. Anticoagularea pe termen lung trebuie utilizată la pacienții simptomatici cu valvulopatie pentru a reduce riscul de complicații tromboembolice, nu pentru tratamentul afectării valvulare, iar la cei asimptomatici poate fi luată în considerare profilaxia cu antiagregante plachetare⁴⁰.

Infarctul miocardic poate fi prima manifestarea a SAFL, fiind mai des întâlnit la femei ³⁶. Alături de ateroscleroza accelerată ce poate determina evenimente coronariene, anumite studii au demonstrat și o corelație între titrul de anticorpi anticardiolipină și anti beta-2-glicoproteina1 și creșterea incidenței sindroamelor coronariene acute^{41,42}. Tratamentul anticoagulant este indicat persoanelor cu istoric de eveniment trombotice, iar cel antiagregant plachetar se indică persoanelor vârstnice cu un titru scăzut de anticorpi antifosfolipidici⁴⁰. Statinele influențează regresia plăcilor aterosclerotice, reduc complicațiile cardiovasculare și nivelul anticorpilor anti beta-2-glicoproteina1 (care au rol proadeziv și inflamator la nivel endotelial)⁴³.

Tromboza intracardiacă necesită terapie anticoagulantă cu menținerea unui INR între 3-4, extragerea chirurgicală a trombului fiind necesară cât de repede posibil. Anticoagularea se face cu medicamente de tipul cumarinicelor. Rolul noilor anticoagulante este încă neclar, iar ghidul EULAR pentru managementul SAFL nu recomandă utilizarea Rivaroxabanului la pacienții cu triplă pozitivitate a anticorpilor sau evenimente arteriale^{36,44}.

Tabel 2: Manifestările cardiace în SAFL, adaptată după³⁷ (Gentian Danas, în Antiphospholipid syndrome and the heart: A case series and literature review)

	Manifestări clinice
Ateroscleroza accelerată	Ateroscleroza la nivelul aortei, carotidelor, arterelor iliofemorale, coronare Tromboza aortei sau arterelor axilare, carotidelor, iliofemorale, mezenterice, pancreatice, popliteale, splenice sau subclavii
Afectarea valvulară	Afectarea valvei mitrale frecvent prin insuficiență mitrală, rar prin stenoză mitrală Îngroșarea valvelor, vegetații, endocardită nonbacteriană
Afectarea miocardului	Hipertrofie ventriculară, disfuncție sistolică și diastolică, miocardită
Afectarea coronare	Angină, infarct miocardic, afectare microvasculară
Tromboembolism pulmonar	Emboli pulmonari, tromboză pulmonară arterială in situ, hipertensiune pulmonară cronică

APECTAREA CARDIOVASCLARĂ ÎN SCLEROZA SISTEMICĂ

Sclerodermia este o boală de țesut conjunctiv caracterizată prin alterarea microvascularizației și fibroză interstițială, asociate unor modificări imunologice, care interesează tegumentul precum și numeroase organe interne⁴⁵. Afectarea cutanată reprezintă o caracteristică importantă a bolii, dar afectarea viscerală majoră (cardiacă, pulmonară, renală, gastrointestinală) este cea care stabilește caracterul sistemic și gradul de severitate al bolii.

Prevalența afectării cardiace în sclerodermie este greu de estimat, fiind întâlnită în aproximativ 40-80% din cazuri, este un factor de prognostic negativ, iar alături de afectarea pulmonară reprezintă principalele cauze de mortalitate⁴⁶. Deși sclerodermia este întâlnită mai frecvent la femei, afectarea cardiacă este mai frecventă în rândul bărbaților⁴⁷.

Afectarea cardiacă poate fi atât de tip primar, prin mecanism direct, exprimată prin boală ischemică coronariană, afectare miocardică, fibroză cardiacă, insuficiență cardiacă, anomalii de conducere, afectare pericardică, dar și prin mecanism indirect, reprezentative fiind fenomenul Raynaud, hipertensiunea pulmonară sau criza renală sclerodermică^{46,48}.

În ultimul deceniu a fost demonstrată o incidență crescută a afectării cardiovasculare în scleroza sistemică, aceasta reprezentând 30% din cauzele de mortalitate⁴⁹. Astfel, un studiu din 2015 a arătat că ateroscleroza subclinică în sclerodermie este la fel de frecventă ca în PR, iar aceasta este independent asociată cu: vârsta, valorile crescute ale VSH-ului și hipertensiunea arterială pulmonară⁴⁹.

Alterarea microvascularizației este adesea consecința afectării arteriolelor mici, iar vasospasmul arteriolar coronarian reprezintă o etapă preclinică în afectarea miocardului⁵⁰. Clinic, acest tip de afectare poate rămâne asimptomatic sau poate determina durere tipică anginoasă, ceea ce va presupune o evaluarea de specialitate. Tratamentul nu este specific și cuprinde blocante ale canalelor de calciu, nitrați, statine și aspirină. Beta blocantele sunt mai puțin recomandate, deoarece accentuează fenomenul Raynaud, singurul acceptat fiind carvedilolul⁵¹.

Afectarea funcției ventriculului stâng a fost analizată într-un studiu comparativ a 129 pacienți cu sclerodermie ce au avut o fracție de ejeție mai mică de 55% și 256 de pacienți cu o fracție de ejeție normală, concluzia fiind că genul masculin, ulcerările digitale, miozita asociată și lipsa blocantelor canalelor de calciu din tratament au fost factori independenți în apariția disfuncției ventriculului stâng⁵².

Tulburările de conducere au fost descrise în 4-51% din cazuri, cel mai adesea fiind întâlnite blocurile intraventriculare sau blocurile atrio-ventriculare datorate fibrozei sistemului excito-conductor⁵³. Tahiaritmiile pot fi asimptomatice sau pot determina palpitații, scăderea toleranței la efort sau chiar stop cardiac. Astfel, toți pacienții necesită evaluare ECG și Holter ECG/24 h⁵⁴.

Pericardita clinic evidentă este mai puțin frecventă, dar evaluările ecocardiografice detectează efuziunile pericardice mult mai des, fapt demonstrat și într-un studiu controlat ce a constatat revărsat pericardic semnificativ în aproximativ 15% dintre pacienți comparativ cu 4% dintre subiecții martor⁵².

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN SPONDILARTRITE

Spondilartritele (SpA) reprezintă un grup de afecțiuni care au mecanisme etiopatogenice, elemente clinice și opțiuni terapeutice comune⁵⁵. Din această categorie fac parte spondilita anchilozantă, spondilartrita axială non-radiografică, artrita reactivă, spondilartrita asociată bolilor inflamatoare intestinale (boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică), artropatia psoriazică, spondiartrita nediferențiată și spondilartrita juvenilă⁵⁶.

Afectarea articulară interesează articulațiile sacroiliace, coloana vertebrală și ocazional articulațiile periferice.

Dintre manifestările extrascheletale, afectarea cardiacă este mai des întâlnită, ea putându-se manifesta prin insuficiență aortică (2% - 6%), tulburări de ritm (3% - 5%), disfuncție diastolică, pericardită sau boală cardiacă ischemică (30%), iar în cazuri foarte rare se poate întâlni inflamația aortei ascendente⁵⁷. Insuficiența aortică a fost întâlnită la 3.5% din pacienții cu o boală mai veche de 15 ani și la 10% din pacienții diagnosticați de peste 30 de ani, ceea ce demonstrează o creștere a incidenței concomitent cu durata îndelungată a bolii⁵⁸. Insuficiența aortică și tulburările de ritm sunt mai des întâlnite în cazul pacienților cu afectare periferică⁷.

Studiului CARDAS care a inclus 191 de pacienți cu SpA evaluați cardiologic a arătat o prevalență crescută a afectării cardiace: disfuncție diastolică, regurgitare a valvei aortice, regurgitarea valvei mitrale și hipertensiune arterială în rândul acestor pacienți⁵⁹.

Un alt studiu a evaluat riscului cardiovascular în SpA prin ultrasonografie și a demonstrat un risc crescut de formare a plăcilor de aterom la nivel carotidian la acești pacienți, chiar și la cei cu risc cardiovascular scăzut sau moderat, calculat conform SCORE, Framingham și Reynolds, iar

prezența sindesmofitelor a reprezentat un factor de prognostic negativ pentru formarea plăcilor de ateroscleroză⁶⁰.

Rigiditatea arterială la pacienții cu SpA tinde să fie mai mare comparativ cu subiecții sănătoși de aceeași vârstă și gen și se corelează cu activitatea bolii (BASDAI și ASDAS) și cu afectarea funcțională (BASFI)⁶¹.

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ

Artropatia psoriazică (APs) este o boală inflamatorie cronică care face parte din grupul SpA, cu care are în comun atât elemente clinice cât și aspecte genetice și patogenice, caracterizată prin afectare articulară, cutanată (psoriazis), entezită, dactilită și manifestări sistemice⁶².

Pacienții cu APs au un risc cardiovascular crescut. O metaanaliza a unor studii observaționale a arătat că pacienții cu APs au un risc de a dezvolta boli cardiovasculare cu 43% mai mare decât populația generală, au un risc cu 57% mai mare de a dezvolta un eveniment cardiovascular major, iar APs este un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare⁶³. Monitorizarea riscului cardiovascular la pacienții cu APs aplicând aceleași scoruri de risc ca și la populația generală va duce la compromiterea evaluării morbidității cardiovasculare reale, ceea ce arată că este nevoie de niște scoruri de evaluare a riscului cardiovascular dedicate acestei patologii⁶³. Riscul de evenimente cardiovasculare este mai mare la pacienții cu APs cu afectare poliarticulară și cu un număr mai mare de dactilite, iar acest lucru confirmă necesitatea combinării scorurilor de risc tradiționale cu scorurile care evaluează activitatea bolii⁶⁴. Factorii predictibili pentru dezvoltarea comorbidităților cardiovasculare în APs sunt: genul masculin, diabetul zaharat, hiperlipidemia și existența leziunilor cutanate extinse⁸.

Ecografia cardiovasculară este foarte importantă în evaluarea și monitorizarea pacienților cu APs, aceștia având o prevalență crescută a modificărilor ecocardiografice, în special disfuncția diastolică a ventriculului stâng, chiar în absența factorilor de risc cardiovasculari. De asemenea, se pot decela și modificări la nivelul elasticității aortei, insuficiență mitrală sau aortică sau se poate ridica suspiciunea unei hipertensiuni pulmonare⁶⁵. Afectarea subclinică a miocardului poate fi detectată precoce prin utilizarea ecocardiografiei prin Speckle Tracking⁶⁶.

De asemenea, pentru monitorizarea evoluției aterosclerozei se poate efectua ecografie carotidiană, iar prezența plăcilor aterosclerotice la acest nivel se asociază cu severitatea APs, cu vârsta înaintată și nivelul crescut al trigliceridelor⁶⁷. Managementul bolii trebuie să aibă în vedere toate

comorbiditățile și reducerea riscului cardiovascular. Un studiu recent a demonstrat că terapia cu agenți anti-TNF-alfa în rândul pacienților cu psoriazis a fost asociată cu o reducere a plăcilor carotidiene, precum și o reducere semnificativă a inflamației sistemice și cu ameliorarea leziunilor cutanate ⁶⁸.

AFFECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN SINDROMUL SJÖGREN PRIMAR

Sindromul Sjögren este o boală limfoproliferativă caracterizată prin infiltrarea cu celule mononucleare a glandelor exocrine, în special glandele lacrimale și salivare, asociate unor anomalii autoimune. Acesta poate fi primar sau poate fi asociat altor patologii mediate imun cum ar fi PR sau LES ⁶⁹.

În rândul pacienților cu sindrom Sjogren este întâlnit un risc crescut de evenimente cardiovasculare și infarct miocardic comparativ cu populația sănătoasă⁷⁰. Acest risc crescut se poate datora unei prevalențe crescute a hipertensiunii arteriale și a hipercolesterolemiei la pacienții cu sindrom Sjögren primar, în ciuda unei prevalențe mai mici a fumatului, obezității și diabetului zaharat⁷¹. Au fost efectuate studii de cohortă ce au demonstrat faptul că sindromul Sjogren este un factor de risc independent pentru dezvoltarea aterosclerozei subclinice, observată prin îngroșarea peretelui arterial, dar și pentru apariția evenimentelor cerebrovasculare, a infarctului miocardic și tromboembolismului venos^{71,72}. Autoimunitatea, prin anticorpii anti Ro și La, joacă un rol important în creșterea riscului cardiovascular la acești pacienți⁷³.

Afectarea cardiacă se poate manifesta prin pericardită sau miocardită, însă acestea se întâlnesc rar. Într-un studiu ecocardiografic pe 107 pacienți cu sindrom Sjogren primar, fără boli cardiace asociate evidențiabile clinic și un grup control format din 112 indivizi sănătoși, s-a observat o incidență crescută în rândul pacienților cu sindrom Sjogren a insuficienței valvulare, revărsatului pericardic silențios clinic, hipertensiunii pulmonare și indicele crescut de masă ventriculară stângă ⁷⁴.

Blocul cardiac congenital (CHB) asociat anticorpilor anti Ro este inclus printre manifestările induse de anticorpii materni împotriva Ro / La, autoantigene care traversează placentă. Acești autoanticorpi afectează țesuturile de conducere în timpul dezvoltării fetale a inimii, inducând inflamație, fibroză și calcificare, ceea ce duce la blocarea conducerii impulsului electric la nodul atrioventricular ⁷⁵. Prevalența dezvoltării unui bloc cardiac congenital complet la făt provenit din mame cu serologie pozitivă anti-Ro este de 2% ⁷⁶. Studii recente au sugerat că inima adultă, considerată inițial invulnerabilă la efectul anticorpilor anti-Ro, poate fi o țintă potențială pentru

dezvoltarea aritmiilor la pacienții purtători ai acestor autoanticorpi. Prolungirea intervalului QTc este cea mai frecventă anomalie observată la adulți, împreună cu un risc crescut de aritmii ventriculare cu potențial de severitate⁷⁷.

APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN VASCULITE

Vasculitele reprezintă un grup heterogen de suferințe caracterizate prin inflamația peretelui vascular, asociată pierderea consecutivă a integrității peretelui vascular, alterarea circulației în teritoriul afectat având drept consecință ulceratiile, ischemia și necroza în teritoriul vasului lezat și exprimată prin simptome și semne clinice variate, în funcție de organele sau sistemele interesate⁷⁸.

Prin însăși natura acestor suferințe, manifestările cardiovasculare sunt prezente în mod constant în tabloul clinic al acestor entități.

Arterita Takayasu (Boala fără puls)

Arterita Takayasu este o vasculită granulomatoasă în care procesul inflamator interesează tot peretele vascular (panarterită) și este localizat cu predilecție la nivelul aortei și ramurilor ei principale, lezarea vasului ducând frecvent la anevrisme, rupturi sau disecții. Boala este mult mai frecventă la femei, vârsta de debut fiind 10 și 40 de ani, iar incidența este crescută în Asia⁷⁹.

Manifestările cardiovasculare constau în: claudicație intermitentă cu durere la eforturi minime și impotență funcțională de diferite grade, hipertensiune arterială (în peste 50% din cazuri, datorată stenozei arterelor renale), angină pectorală, infarct miocardic (consecințe ale aortitei și arteritei coronare)⁷⁸. Examenul clinic poate arăta: diferență între tensiunea arterială la cele două brațe de cel puțin 10 mmHg, puls periferic scăzut sau absent, ulceratii sau gangrene în teritoriul afectat, sufluri la auscultația arterelor carotide, renale, axilare, femurale⁸⁰.

Arterita giganto-celulară (boala Horton, arterita temporală)

Arterita giganto-celulară (AGC) sau boala Horton este o vasculită de vas mare și mediu, ce afectează aorta, ramurile ei, precum și arterele craniale, care apare în general la vârstnici⁸¹. Pe lângă tabloul clinic tipic, cu cefaleea, de regulă temporală, neresponsivă la medicația antialgică uzuală, redoare matinală la nivelul centurilor și simptome constituționale nespecifice, afectarea vasculară mai poate determina: claudicația mușchilor feței cauzată de ischemia mușchilor masticatori, afectarea mușchilor limbii cu alterarea

gustului și a deglutiției, manifestări oculare (consecința ocluziei arterei ciliare posterioare, ramură din artera oftalmică, și mai rar a arterei centrale a retinei) cu afectarea acuității vizuale, care poate progresa în lipsa tratamentului către cecitate completă^{78,82}. Rar s-au descris scăderea sau absența pulsului arterial și fenomene de claudicație ale membrelor superioare anevrisme, fenomene Raynaud, disecții, ocluziile sau la nivelul unui vas mare.

Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasa (PAN) este o vasculită necrotizantă ce afectează de regulă vasele mici și medii, care apare în rândul populației adulte, cu o incidență ce crește cu vârsta și este de 2 ori mai frecventă la bărbați⁸³. Manifestările cardiace sunt expresia arteritei coronare sau a hipertensiunii arteriale necontrolate, infarctul miocardic fiind rar intalnit. Afectarea arterială poate fi mai bine pusă în evidență prin arteriografia mezenterică sau renală, când se pot identifica microanevrisme în circulația hepatică, mezenterică sau renală⁷⁸.

Boala Kawasaki

Boala Kawasaki sau sindromul cutaneo-mucos limfadenopatic este cea mai frecventă vasculită a copilului, fiind rară la adulți și având o prevalență crescută în țările asiatice⁸⁴. Boala este mai frecvent întâlnită la băieți, 90% din cazuri apărând între 6 luni și 5 ani⁸⁵. Cel mai adesea boala are un caracter autolimitant, cu remisiune spontană în maxim 2 săptămâni chiar în absența tratamentului⁸⁶. Totuși, 25% dintre copii pot prezenta complicații cardio-vasculare severe: miocardita, infarct miocardic produs de vasculita coronariană (care poate duce la necroza peretelui vascular, anevrisme, tromboze), pericardită⁸⁶. Pe electrocardiogramă pot fi puse în evidență: prelungirea intervalelor PQ și QT, unde Q patologice, tahicardie, tulburări de ritm și de conducere, modificări de fază terminală. Ecocardiografia și coronarografia evidențiază anevrismele coronariene⁸⁶.

Poliangiita microscopică

Poliangiita microscopică (PMA) este o vasculită de vas mic ce afectează cu precădere arteriolele, capilarele și venulele de la nivel renal (glomerulonefrita necrotizantă) și pulmonar, afectarea cardiacă fiind rară⁸⁷. PMA face parte din categoria vasculitelor ANCA asociate, anticorpilor anti-mieloperoxidază (pANCA) fiind prezenți la peste 70% din pacienți⁸⁸. Incidența bolii crește cu vârsta, cu maxim în decadele 5-6.

Granulomatoza cu poliangiită

Granulomatoza cu poliangiită (GPA) este o vasculită a vaselor medii și mici, granulomatoasă, necrotizantă, caracterizată prin afectarea predominantă a tractului respirator superior și inferior și rinichiului, care este încadrată conform Consensului Chapel Hill printre vasculitele ANCA pozitive⁸⁹. Manifestările cardiovasculare sunt rar identificate clinic (6-12%), dar mai frecvente la necropsii (30%), fiind datorate formării de granuloame la nivelul miocardului sau pericardului. Pericardita este cel mai des întâlnită, dar au mai descrise și ischemie miocardică până la IMA, miocardită, tulburări de ritm și de conducere, trombozei venoase profunde^{88,90}.

Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită

Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPa) (cunoscută anterior ca sindromul Churg-Strauss) este o vasculită de vas mic și mediu, caracterizată clinic prin prezența rinitei, astmului bronșic, în contextul unor valori crescute ale eozinofilelor⁹¹. Chiar dacă afectarea cardiovasculară este mult mai rară decât cea pulmonară, ea reprezintă principala cauză de deces în această boală⁹². Manifestările cardiovasculare apar, de regulă, la pacienții cu serologie negativă pentru ANCA, cele mai importante fiind: insuficiența cardiacă, pericardita, tulburările de ritm, evenimente trombotice⁹³. Prezența lor impune investigații suplimentare ca electrocardiograma, ecografia cardiacă, IRM.

MANIFESTĂRILE MUSCULOSCHELETALE ALE HIPERLIPIDEMIEI

Manifestările musculoscheletale în dislipidemie sunt rar întâlnite și pot consta în tendinopatii sau artrite, la care se adaugă consecințele tratamentului hipolipemiant asupra sistemului muscular.

Hipercolesterolemia familială este caracterizată de mutații ale alelelor sau absența receptorilor LDL, ceea ce determină o acumulare a particulelor LDL, inclusiv la nivelul tendoanelor, în special tendonul achilean. La acest nivel sunt metabolizate în LDL oxidat, care apoi este preluat de macrofage și formează xantomul în cadrul tendonului. Xantoamele sunt în general asimptomatice, fiind alcătuite din lipide și colagen, cu o structură asemănătoare plăcii de aterom. Totuși, un studiu a demonstrat o creștere a riscului cardiovascular la aceste persoane de 3.2 ori⁹⁴. Ultrasonografia este cea mai utilă în evaluarea și diagnosticul precoce, valoarea sa fiind susținută și de legătura între grosimii tendonului achilean măsurată ecografic și indicele

carotidian intimă-medie^{95,96}. Localizarea xanatoamelor de la nivelul tendonului achilean se poate manifesta prin durere sau tendinită, care poate fi uni/bilaterală, unii pacienți ajungând până la 12 atacuri/an⁹⁷. Hiperlipo-proteinemia tip II forma homozigotă poate determina febră și poliartralgii migratorii cu durată de aproximativ 2 săptămâni, autolimitate, asemănătoare reumatismului articular acut^{95,98}. Tipul III de hiperlipidemie determină xantoame în special la nivelul suprafețelor extensoare (mâini, coate, genunchi), precum și plantar și ridică probleme de diagnostic diferențial cu tofii gutoși sau nodulii reumatoizi^{95,98}.

În literatură sunt descrise cazuri de artite în cadrul hiperlipidemiei tip IV, atât la articulațiile mici cât și la cele mari. Artrita cu cristale de colesterol are o incidență mică, atacurile sunt asemănătoare gutei, afectând predominant articulațiile mari, iar paraclinic prezentând un nivel ridicat al reactanților de fază acută. Atacurile pot fi autolimitate, fără tratament de fond sau în unele cazuri mai severe spoate fi necesară administrarea de AINS, colchicină sau infiltrații locale cu glucocorticoizi.

Analiza lichidului sinovial în cazul unei artrite asociate unei dislipidemii poate fi asemănătoare cu cea din gută, cu leucocitoză cu predominanța neutrofilelor și cristale lipidice observate sub lumină polarizată ca sferule birefringenete asemănătoare “mingiilor de plajă”, 10% având aspect de “Cruce de Malta”⁹⁹.

EPECTELE CARDIOVASCULARE ALE MEDICAMENTELOR ANTIREUMATICE

Efectele medicației antireumatice simptomatice și remisive asupra riscului cardiovascular au o importanță deosebită, atât în privința mecanismelor patogenice care stau la baza acestor efecte, cât și în ceea ce privește datele clinice, pentru a nu fi incorect înțelese și interpretate, ceea ce ar putea duce la întreruperea nejustificată a tratamentului, cu consecințe majore asupra prognosticului pacienților¹⁰⁰.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt printre cele mai prescrise medicamente, ele reprezentând în bolile reumatice mediate imun o medicație simptomatică¹⁰¹.

Mecanismul exact de acțiune al AINS este legat în principal de capacitatea lor de a inhiba ciclooxigenaza (COX), enzimă implicată în metabolismul acidului arahidomic și care există sub forma a două izoenzime: COX-1 și COX-2. COX-1 este exprimată constituțional în majoritatea celulelor și participă la procese fiziologice precum menținerea funcției renale, apărarea mucoasei gastrice, hemostază. COX-2 este o enzimă inductibilă, care se

găsește doar pe celulele implicate în inflamație ¹⁰². Ambele sunt implicate în metabolizarea acidului arahidonic, proces care are drept rezultat sinteza unor produși ca: prostaglandine (H2, D2, E2, F2, I2 numită și prostaciclina) și tromboxani (TxA2) ¹⁰².

Astfel, AINS clasice sau neselective inhibă ambele COX și produc efecte anti-inflamatoare și antialgice, dar afectează perfuzia renală, eliminarea de Na și K și integritatea mucoasei gastrice (ca urmare a reducerii sintezei de prostaciclina și PGE2), putând determina reacții adverse la nivelul tractului gastrointestinal (eroziuni, ulcer, etc.) și a funcției renale ^{103,104}.

AINS selective inhibă COX2 (coxibii) și diminuează, de asemenea, inflamația și durerea, dar prin dezechilibrul produs în raportul dintre cele 2 izoenzime (în favoarea acțiunii COX1) au efecte multiple la nivel cardiovascular. Astfel, creșterea nivelului de TxA2 determină vasoconstricție, agregare plachetară, angiogeneza și crește riscul trombotic ¹⁰⁵. O metaanaliză cuprinzând 220000 de pacienți, a semnalat o creștere a evenimentelor coronariene majore în cazul ibuprofenului comparativ cu diclofenacul și coxibii, naproxenul având rata cea mai mică de astfel de reacții adverse ¹⁰³.

Datele legate de siguranța cardiovasculară a coxibilor au procvat numeroase controverse. Un studiu amplu, care a evaluat siguranța cardiovasculară a celecoxibului comparativ cu naproxen (considerat a avea cel mai bun profil de siguranță cardiovasculară dintre AINS) și ibuprofen, a arătat că cele trei medicamente au avut rezultate similare în ceea ce privește riscul cardiovascular ¹⁰⁶.

În ceea ce privește insuficiența cardiacă, un studiu din 2016 care a evaluat peste 92000 de pacienți spitalizați pentru această patologie, a arătat că 19% dintre acești pacienți aveau un risc crescut de spitalizare, risc asociat cu utilizarea AINS (diclofenac, indometacin, prioxicam, etoricoxib și rofecoxib) ¹⁰⁷.

În aceste condiții, organismele internaționale precum FDA (Food and Drug Administration) și EMA (European Medicines Agency) au lansat avertizări, precizând că toate AINS (clasice sau selective) au efecte adverse gastro-intestinale și cardiovasculare (HTA, infarctul miocardic, AVC, insuficiența cardiacă sau închiderea prematură a ductului arteriolar în cazul administrării în perioada sarcinii), iar toate recomandările de tratament al bolii artrozice stipulează prudența pe care utilizarea acestor medicamente o impune ¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Editorii American Journal of Cardiology publică un amplu consens care exprimă punctul de vedere al acestora în legătură cu utilizarea AINS ¹⁰⁹. Recomandările cardiologilor americani sunt următoarele:

1. aspirina este recomandată în prevenția primară cardiovasculară la pacienții cu risc; aspirina trebuie administrată cu 2 ore înaintea AINS neselective
2. AINS nu trebuie administrate timp de 3-6 luni după un eveniment cardiovascular acut
3. pacienții cu hipertensiune arterială, diabet zaharat, insuficiență renală sau cei care primesc medicamente precum inhibitori de enzimă de conversie, diuretice sau beta blocante trebuie atent monitorizați, mai ales în primele 3 luni
4. în prevenția cardiovasculară secundară, aspirina trebuie folosită la o doză de 81 mg/zi
5. pacienții tratați cu aspirină și AINS și au risc gastrointestinal crescut trebuie să asocieze un inhibitor de pompă protonică (IPP), iar opioidele trebuie avute în vedere
6. la pacienții cu funcție renală alterată trebuie atent monitorizate (la intervale mai mici de 2 săptămâni): TA, creatinina, potasemia
7. pacienții trebuie instruiți cu privire la beneficiile și riscurile acestei terapii ¹⁰⁹.

O altă categorie de medicamente foarte utilizate în reumatologie este reprezentată de **glucocorticoizi**. Efectele cardiovasculare ale acestora sunt: creșterea tensiunii arteriale, efectele asupra metabolismului glucidic (ce conduc la obezitate și diabet zaharat), efectele mineralocorticoide ce determină retenție hidrosalină (și prin aceasta creșterea tensiunii arteriale, agravarea insuficienței cardiace)¹¹¹. Pe de altă parte, prin scăderea inflamației apare o îmbunătățire a profilului lipidic, mai ales după utilizarea pulsterapieii, prin scăderea efectului proaterogenic al hiperhomocisteinemiei¹¹².

Medicația remisivă antireumatică este împărțită în două mari categorii: sintetice și biologice.

Metotrexatul (MTX) este încă “standardul de aur” pentru multe boli reumatice mediate imun. Prin interferarea cu metabolismul foliaților, MTX determina hiperhomocisteinemie, ceea ce are un risc potențial de efecte adverse cardiovasculare: stimulează proliferarea celulelor musculare netede din peretele vascular, scade producția endotelială de oxid nitric, afectează stresul oxidativ favorizând disfuncția endotelială, scade producția de collagen, reduce elasticitatea peretelui vascular ^{113,114}. Asocierea de acid folic sau folinic normalizează însă concentrația de homocisteină și în consecință, reduce riscul cardiovascular¹¹⁵. Efectele benefice ale MTX asupra riscului cardiovascular sunt susținute de numeroase studii¹¹⁶. Astfel, există date care arată că MTX: previne formarea celulelor spumoase, induce sinteza unor proteine

implicate în transportul colesterolului, reduce expresia moleculelor de adeziune de pe celulele endoteliale, reduce semnificativ nivelul lipoproteinei A serice (un important factor proaterogen) și E-selectinei, o moleculă de adeziune implicată în procesul de ateroscleroză, reducerea grosimii intimei^{117-119,120,121}. MTX are efecte complexe și asupra stresului oxidativ și stimulează apoptoza celulelor inflamatorii, cu beneficii atât asupra inflamației cât și asupra aterosclerozei, în condițiile în care acest medicament nu interferează cu metabolismul lipidelor sanguine, agregarea trombocitelor sau rezistența la insulină¹²². Studii clinice au arătat o reducere cu 21% a riscului cardiovascular global și cu 18% a riscului de IMA, creșterea supraviețuirii cu până la 70%, în principal prin reducerea mortalității de cauză cardiovasculară¹²³⁻¹²⁵.

Leflunomidul este imunosupresor cu efecte antiinflamatoare, care inhibă o enzimă mitocondrială necesară sintezei de novo a nucleotidelor pirimidinice, dar și calea de semnalizare intracelulară reprezentată de factorul NF-kB, cu rol major în inflamație și aterogeneză¹²⁶. În ciuda acestor efecte anti-inflamatoare și a capacității de a reduce activitatea bolilor reumatice mediate imun, nu există date privind influența leflunomidului asupra riscului cardiovascular. În plus, mai multe studii au arătat că tratamentul cu leflunomid poate favoriza apariția sau agravarea hipertensiunii la 10.6% din pacienți, 3.7% prezentând HTA nou descoperită¹²⁷. Componenta sistolică a prezentat o creștere de 2.3 mmHg după aproximativ o lună de tratament, iar componenta diastolică a prezentat o creștere de 1.9 mmHg, însă tardiv după începerea tratamentului^{127,128}.

Hidroxiclorochina (HQ), un antimalaric de sinteză, este folosită în tratamentul unor boli reumatice mediate imun, precum LES, dermatomiozita, SAFL sau PR¹⁰⁰. Există un număr din ce în ce mai mare de date care susțin efectul cardioprotector al HQ: reduce degradarea insulinei, scade sinteza colesterolului, poate crește catabolismul LDL-colesterolului, scade nivelul hemoglobinei glicozilate, are efecte antiagregante¹²⁹⁻¹³¹. Mai multe studii clinice au arătat o incidența mai mică a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boli reumatice mediate imun tratați cu HQ, rezultate care necesită confirmări aduse de studii viitoare¹³²⁻¹³⁴.

În ultimii ani, a apărut o nouă clasă de medicamente remisive sintetice, numite țintite, deoarece au un mecanism de acțiune care vizează o țintă precisă, o cale de semnalizare intracelulară numită calea Janus kinazelor (JAK). Până în prezent, trei reprezentanți ai acestei clase, **tofacitinib**, **baricitinib** și **upadacitinib**, au fost aprobați pentru tratamentul PR și APs, fiind în cercetare și pentru alte boli reumatice inflamatoare^{100,135-137}. Unul dintre semnalele de siguranță apărute în legătură cu aceste medicamente este legat de un potențial risc protrombotic, care este în curs de evaluare¹³⁸.

Terapia biologică apărută ca urmare a aprofundării înțelegerii mecanismelor patogenice ce stau la baza bolilor reumatice mediate imun, a schimbat profund evoluția și prognosticul în aceste boli. Mai mult, pe lângă eficacitatea dovedită în controlul bolilor de bază, unii agenți biologici au arătat și efecte cardiovasculare favorabile.

Agenții anti-TNF- α

În insuficiența cardiacă, stimuli precum supraîncărcarea hemodinamică, secreția de endotoxine sau stresul oxidativ declanșează căile de semnalizare intracelulară implicate în inflamație (de exemplu, NF κ B sau kinazele), ceea ce conduce la creșterea sintezei de TNF- α , citokină care produce disfuncție miocardică prin scăderea concentrației de calciu intracelular, favorizează apoptoza celulelor miocardice și crește sinteza de oxid nitric^{139,140}. Cu toate acestea, studiile care au evaluat eficacitatea agenților anti-TNF- α în insuficiența cardiacă au eșuat, ceea ce arată că implicarea TNF- α în această patologie este mult mai complexă^{141,142,143}. Consecința acestor date a fost faptul că utilizarea agenților anti-TNF- α este interzisă la pacienții cu boli reumatice inflamatoare și insuficiență cardiacă în clasele NYHA III-IV, putând fi utilizate însă în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă clasa I sau II¹⁴⁴.

Studiile clinice ulterioare, au arătat însă că în ceea ce privește riscul cardiovascular, prin reducerea inflamației sistemice și controlului mai bun al activității bolii la pacienții cu boli reumatice mediate imun (mai ales PR), blocanții TNF- α reduc riscul de a dezvolta sindroame coronariene acute sau IMA^{145,146,147}. În plus, la cei tratați cu blocante TNF- α fără antecedente de boli cardiovasculare sau cu astfel de antecedente, dar fără insuficiență cardiacă clinic manifestă, riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă este foarte mic¹⁴⁸.

Numărul și tipul agenților biologici utilizați în reumatologie crește și se diversifică cu rapiditate. Există încă puține date referitoare la efectul altor agenți biologici, în afară de inhibitorii TNF- α asupra evenimentelor cardiovasculare, o sinteză a medicamentelor antireumatice și efectele lor cardiovasculare fiind ilustrată în tabelul 3.

Tabel 3: Efectele cardiovasculare ale medicamentelor utilizate în tratamentul bolilor reumatice mediate imun - adaptat după ¹⁴⁹⁻¹⁵¹

Medicament	Preclinic	Clinic
AINS		↑ risc cardiovascular HTA, IC, aritmii
Corticosteroizi		↑ risc cardiovascular, HTA, hiperglicemie, DZ, IC, aritmii
Antimalarice de sinteză		↓ risc cardiovascular Aritmii
Sulfasalazină		Trombocitopenie
Methotrexat	↓ ATS	↓ risc cardiovascular
Leflunomid		HTA
Cyclosporina A		HTA
Blocaanții TNF-α	↓ATS	↓ risc cardiovascular, rezistență la insulină, activarea plachetară, moleculele de adeziune ↑ IC (NYHA III-IV), dislipidemie
Rituximab	↓ATS la soareci	↑ IC (NYHA III-IV)?
JAK inhibitori		Dislipidemia Risc trombotic
Abatacept	↓ATS la soareci ↓TA la soareci	↑ HTA (?)
Canakinumab	↓ATS la soareci	↑ funcția endotelială ↓ biomarkeri proaterogeni

În concluzie, bolile reumatice mediate imun trebuie privite ca factori de risc cardiovascular non-tradiționali, incidența evenimentelor cardiovasculare și mortalitatea determinată de acestea fiind semnificativ crescută în acest tip de patologie ¹⁰⁰. În timp ce unele medicamente folosite în tratamentul acestor boli (AINS sau glucocorticoizii) pot contribui la creșterea riscului cardiovascular, există numeroase dovezi legate de faptul că unele medicamente remisive (sintetice și biologice) pot reduce acest risc. Dovezile

provenite din studiile experimentale și clinice arată că prin controlul inflamației, tratamentul remisiv este capabil nu doar să reducă activitatea bolii de bază, ci și să contribuie la încetinirea progresiei procesului de ateroscleroză, să scadă riscul de evenimente cardiovasculare, precum și mortalitatea determinată de acestea.

BIBLIOGRAFIE:

1. Balanescu A. Mecanisme imune in poliartrita reumatoida. In: Balanescu A, ed. Mecanisme imune in reumatologie. Bucuresti: Editura Medicala; 2019:127-56.
2. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, M. N. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(12):2143-54.
3. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:693-704.
4. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:1524-9.
5. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1014-26.
6. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12-85.
7. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:579-81.
8. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:1131-5.
9. Balanescu S. Inflamatiia din bolile reumatice mediate imun, ateroscleroza si riscul cardiovascular. In: Balanescu A, ed. Mecanisme imune in reumatologie. Bucuresti: Editura Medicala; 2019:87-126.
10. Payne RA. Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:396-410.
11. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:367359.
12. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity reviews* 2007;6:379-86.
13. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum* 2010;62:369-77.
14. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:359-69.

15. Atzeni F, Turiel M, Caporali R, et al. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews* 2010;9:835-9.
16. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:372-81.
17. Erb N, Pace AV, Douglas KM, Banks MJ, Kitas GD. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2004;33:293-9.
18. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:8-14.
19. van den Oever IA, van Sijl AM, Nurmohamed MT. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:166-81.
20. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:17-28.
21. England BR, Sayles H, Michaud K, et al. Cause-Specific Mortality in Male US Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research* 2016;68:36-45.
22. Brasington DR, JJ. M. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, MH. W, eds. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA Elsevier, Inc., [2019]; 2018:760-7.
23. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2870-9.
24. Lam T, LS. T. 5-year cardiovascular event risk in early rheumatoid arthritis patients who received treat-to-target management- a population based cohort study. *EULAR Congress 2021*. Online2021.
25. Balanescu A. Poliartrita reumatoida. In: Balanescu A, ed. *Afectiunile reumatologice in practica medicului de familie*. Bucuresti: Editura Medicala; 2020:43-80.
26. England BR, TR. M. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Gary S. Firestein RCB, Gabriel Sherine, McInnes Iain, O'Dell James R ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology*: Elsevier 2020:1236-54.
27. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Annals of the rheumatic diseases* 1996;55:190-2.
28. Davis JM, 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 2008;58:2603-11.
29. Saulescu I. Mecanisme imune in lupusul eritematos sistemic. In: Balanescu A, ed. *Mecanisme imune in reumatologie*. Bucuresti: Editura Medicala; 2019:157-85.
30. Wallace DJ, MH. W. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt

ME, MH. W, eds. Rheumatology. 7th ed. Philadelphia, PA Elsevier, Inc., [2019]; 2018:1103-13.

31. Zell JA, M. G. Systemic lupus erythematosus In: West S, ed. Rheumatology Secrets: Elsevier; 2021:131-8.

32. Dall'era M, D. W. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. In: Gary S. Firestein RCB, Gabriel Sherine, McInnes Iain, O'Dell James R ed. Kelley's Textbook of Rheumatology: Elsevier 2020:1413-20.

33. Tselios K, Gladman D, Su J, Ace O, M. U. Long-Term Evolution of Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus in a Large Case Control Cohort Study. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting: Arthritis Rheumatol; 68 (suppl 10). ; 2016.

34. Bertolaccini ML, Khamashta MA, Hughes GR. Diagnosis of antiphospholipid syndrome. Nat Clin Pract Rheumatol 2005;1:40-6.

35. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.

36. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. Front Immunol 2019;10:941.

37. Denas G, Jose SP, Bracco A, Zoppellaro G, Pengo V. Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review. Autoimmunity reviews 2015;14:214-22.

38. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. Lupus 2011;20:165-73.

39. Espínola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. Am Heart J 1999;137:973-8.

40. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. Lupus 2003;12:518-23.

41. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation 2005;112:3337-47.

42. Vaarala O, Mänttari M, Manninen V, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. Circulation 1995;91:23-7.

43. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. Arthritis Rheum 2001;44:2870-8.

44. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Annals of the rheumatic diseases 2019;78:1296-304.

45. Groseanu L. Scleroza sistemică. In: Balanescu A, ed. Afectiunile reumatologice in practica medicului de familie. Bucuresti: Editura Medicala; 2020:143-65.

46. Ngian GS, Sahhar J, Wicks IP, Van Doornum S. Cardiovascular disease in systemic sclerosis--an emerging association? Arthritis Res Ther 2011;13:237.

47. Elhai M, Avouac J, Walker UA, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75:163-9.
48. Coghlan JG, CP. D. Cardiac Involvement in Scleroderma. *The Heart in Systemic Autoimmune Diseases*. 2 ed: Elsevier; 2017:323-9.
49. Ozen G, Inanc N, Unal AU, et al. Subclinical Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: Not Less Frequent Than Rheumatoid Arthritis and Not Detected With Cardiovascular Risk Indices. *Arthritis care & research* 2016;68:1538-46.
50. Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clinical and experimental rheumatology* 2010;28:S48-53.
51. Valentini G, Huscher D, Riccardi A, et al. Vasodilators and low-dose acetylsalicylic acid are associated with a lower incidence of distinct primary myocardial disease manifestations in systemic sclerosis: results of the DeSSciper inception cohort study. *Annals of the rheumatic diseases* 2019;78:1576-82.
52. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:218-21.
53. Bissell LA, Md Yusof MY, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:882-95.
54. Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Progress in cardiovascular diseases* 2008;51:58-73.
55. Mazilu D. Spondylartritele. In: Balanescu A, ed. *Afectiunile reumatologice in practica medicului de familie*. Bucuresti: Editura Medicala; 2020:187-207.
56. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:25-31.
57. Caplan L. Axial Spondyloarthritis. In: West S, ed. *Rheumatology Secrets*: Elsevier; 2021:287-9.
58. Van Der Linden S. Ankylosing Spondylitis and Other Forms of Axial Spondyloarthritis. In: Gary S. Firestein RCB, Gabriel Sherine, McInnes Iain, O'Dell James R ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology*: Elsevier 2020:1319-37.
59. Baniaamam M, Heslinga S, Konings T, et al. Increased Prevalence of Cardiac Disorders in Dutch Ankylosing Spondylitis Patients: The CARDAS Study. 2019 ACR/ARP Annual Meeting 2019.
60. Terenzi R, Monti S, Tesesi G, Carli L. One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2018;36:1-14.
61. Deodhar A, Mittal M, Reilly P, et al. Ankylosing spondylitis diagnosis in US patients with back pain: identifying providers involved and factors associated with rheumatology referral delay. *Clin Rheumatol* 2016;35:1769-76.
62. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:251-65.e19.

63. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis care & research* 2017;69:67-74.
64. Tejón P, Morante I, Cabezas I, Sarasqueta C, Coto P, Queiro R. A polyarticular onset and diabetes could be the main predictors of cardiovascular events in psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2016;34:276-81.
65. Milaniuk S, Pietrzak A, Mosiewicz B, Mosiewicz J, Reich K. Influence of psoriasis on circulatory system function assessed in echocardiography. *Arch Dermatol Res* 2015;307:855-61.
66. Shang Q, Tam LS, Sanderson JE, Lee AP, Li EK, Yu CM. Impaired left ventricular apical rotation is associated with disease activity of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:706-13.
67. Eder L, Zisman D, Barzilai M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2008;35:877-82.
68. Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al. Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:408-16.
69. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci* 2018;126 Suppl 1:37-48.
70. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis care & research* 2014;66:757-64.
71. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med* 2015;278:185-92.
72. Yong WC, Sanguankee A, Upala S. Association between primary Sjogren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2019;38:447-55.
73. Mofors J, Holmqvist M, Westermarck L, et al. Concomitant Ro/SSA and La/SSB antibodies are biomarkers for the risk of venous thromboembolism and cerebral infarction in primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med* 2019;286:458-68.
74. Vassiliou VA, Moysakis I, Boki KA, Moutsopoulos HM. Is the heart affected in primary Sjögren's syndrome? An echocardiographic study. *Clinical and experimental rheumatology* 2008;26:109-12.
75. Brito-Zeno P. Cardiovascular Involvement in Primary Sjogren's Syndrome. *The Heart in Systemic Autoimmune Diseases*. 2 ed: Elsevier; 2017:427-37.
76. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832-5.
77. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, et al. Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults: the role of antibody level and specificity. *Arthritis care & research* 2011;63:1463-70.
78. Borangiu A. Vasculitele sistemice. In: Balanescu A, ed. *Afectiunile reumatologice in practica medicului de familie*. Bucuresti: Editura Medicala; 2020:103-42.

79. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation* 2015;132:1701-9.
80. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:1329-34.
81. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009;61:1454-61.
82. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine* 2005;84:269-76.
83. Forbess L. Polyarteritis nodosa and Cogan syndrome. In: Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, MH. W, eds. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA Elsevier, Inc., [2019]; 2018:1357-67.
84. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet (London, England)* 2004;364:533-44.
85. Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics* 2009;123:e401-5.
86. Burns J, Tremoulet A. Kawasaki disease. In: Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, MH. W, eds. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA Elsevier, Inc., [2019]; 2018:1400-11.
87. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine* 2014;93:340-9.
88. Luqmani RA. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. In: Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, MH. W, eds. *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA Elsevier, Inc., [2019]; 2018:1367-77.
89. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
90. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis--incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008;47:530-4.
91. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmunity reviews* 2017;16:1-9.
92. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2009;23:355-66.
93. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:627-34.
94. Koopal C, Visseren FL, Marais AD, Westerink J, Spiering W. Tendon xanthomas: Not always familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2016;10:1262-5.
95. Kedar E, Gardner GC. Lipid-associated rheumatologic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:481-93.
96. Leatherwood C, SM. H. Rheumatoid manifestations of endocrine and lipid disease. In: Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME,

MH. W, eds. Rheumatology. 7th ed. Philadelphia, PA Elsevier, Inc., [2019]; 2018:1738-9.

97. Glueck CJ, Levy RI, Frederickson DS. Acute tendinitis and arthritis. A presenting symptom of familial type II hyperlipoproteinemia. *Jama* 1968;206:2895-7.

98. Bojinca V. Manifestari reumatice in boli endocrine. In: Ionescu R, ed. Reumatologie-curs universitar: Editura Universitara "Carol Davila"; 2017:445-6.

99. Gardner GC, Terkeltaub RA. Acute monoarthritis associated with intracellular positively birefringent Maltese cross appearing spherules. *J Rheumatol* 1989;16:394-6.

100. Balanescu A, Balanescu S. Efectele cardiovasculare ale medicației remisive din bolile reumatice mediate imun. In: Leonida Gherasim, Oproiu. IA, eds. Actualități în Medicina Internă: Ed. Medicală; 2019.

101. Balanescu A. Boala artrozica. In: Balanescu A, ed. Afectiunile reumatologice in practica medicului de familie. Bucuresti: Editura Medicala; 2020:11-30.

102. Khan S, Andrews KL, Chin-Dusting JPF. Cyclo-Oxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory? *International journal of molecular sciences* 2019;20.

103. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England)* 2013;382:769-79.

104. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:728-38.

105. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *Jama* 2006;296:1633-44.

106. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *The New England journal of medicine* 2016;375:2519-29.

107. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *Bmj* 2016;354:i4857.

108. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *The New England journal of medicine* 2005;352:1092-102.

109. Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, et al. AJC Editor's consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *The American journal of cardiology* 2010;106:873-84.

110. Burmester G, Lanan A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:818-22.

111. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2019;78:16-24.

112. Szekanecz Z. Cardiac Effects of Antirheumatic Drugs. In: Fabiola Atzeni, Andrea Dorea, Mike Nurmohamed, Pauletto. P, eds. *The Heart in Systemic Autoimmune Diseases*: Elsevier Science; 2017:493-6.

113. Pang X, Liu J, Zhao J, et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2014;236(1):73-81.
114. Basu A, Jenkins AJ, Stoner JA, et al. Plasma total homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: a prospective study. *Atherosclerosis* 2014;236(1):188-95.
115. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):658-65.
116. Bălănescu AR, Bojincă VC, Bojincă M, Donisan T, Bălănescu SM. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Experimental and therapeutic medicine* 2019;17:1024-9.
117. Charles-Schoeman C, Yin Lee Y, Shahbazian A, et al. Improvement of High-Density Lipoprotein Function in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated With Methotrexate Monotherapy or Combination Therapies in a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(1):46-57.
118. Hjeltnes G, Hollan I, Førre O, et al. Serum levels of lipoprotein(a) and E-selectin are reduced in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or methotrexate in combination with TNF- α -inhibitor. *Clinical and experimental rheumatology* 2013;31(3):415-21.
119. Deyab G, Hokstad I, Whist GE, et al. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2017;19:232.
120. Kisiel B, Kruszewski R, Juskiewicz A, et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* 2015;2015:759610.
121. Kim HJ, Kim MJ, Lee CK, Hong YH. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci* 2015;30:1589-96.
122. Zimmermana MC, Clemensb DL, Duryeeb MJ, et al. Direct antioxidant properties of methotrexate: Inhibition of malondialdehyde-acetaldehyde-protein adduct formation and superoxide scavenging. *Redox Biology* 2017;13 588–93.
123. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, F. W. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;6;359(9313):1173-7.
124. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, al. e. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:334–42.
125. De Vecchis R, Baldi C, Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatol J Cardiol* 2016;16:2-9.
126. Ren LM, Li R, Chen LN, et al. Efficacy and safety of weekly leflunomide for the treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized, multi-center study. *Int J Rheum Dis* 2016;19:651-7.
127. Rozman B, Praprotnik S, Logar D, et al. Leflunomide and hypertension. *Annals of the rheumatic diseases* 2002;61:567-9.

128. Ishaq M, Razzaque S, Shohail F, Kumar A, Muhammad JS. Onset of Hypertension in Leflunamide Treated Low Socioeconomic Rheumatoid Arthritis Patients: An unseen iceberg. *Current rheumatology reviews* 2017.
129. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* 2018;77:98-103.
130. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:577-83.
131. Achuthan S, Ahluwalia J, Shafiq N, et al. Hydroxychloroquine's Efficacy as an Antiplatelet Agent Study in Healthy Volunteers: A Proof of Concept Study. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics* 2015;20:174-80.
132. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
133. Shapiro M, Levy Y. The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Oncotarget* 2018;9:6615-22.
134. Liu D, Li X, Zhang Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug design, development and therapy* 2018;12:1685-95.
135. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2018;78:761-72.
136. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:i43-i54.
137. Bertsias G. Therapeutic targeting of JAKs: from hematology to rheumatology and from the first to the second generation of JAK inhibitors. *Mediterranean journal of rheumatology* 2020;31:105-11.
138. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: How Real is the Risk? *Drug safety* 2018;41:645-53.
139. Balakumar P, Singh M. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in heart failure: future directions. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2006;99:391-7.
140. Mousa SA, Goncharuk O, Miller D. Recent advances of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis and chronic heart failure. *Expert opinion on biological therapy* 2007;7:617-25.
141. Muller-Ehmsen J, Schwinger RH. TNF and congestive heart failure: therapeutic possibilities. *Expert opinion on therapeutic targets* 2004;8:203-9.
142. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
143. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30.
144. Sinagra E, Perricone G, Romano C, Cottone M. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *European journal of internal medicine* 2013;24:385-92.

145. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J, Trahey A, Mulani P, Furst DE. Longer durations of antitumour necrosis factor treatment are associated with reduced risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD open* 2015;1:e000080.
146. Ljung L, Askling J, Rantapaa-Dahlqvist S, Jacobsson L. The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R127.
147. Low ASL, Symmons DPM, Lunt M, et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209784.
148. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667-77.
149. Gasparyan AY, Aivazyan L, Cocco G, Kitas GD. Adverse cardiovascular effects of antirheumatic drugs: implications for clinical practice and research. *Curr Pharm Des* 2012;18:1543-55.
150. Ketelhuth DF, Hansson GK. Modulation of autoimmunity and atherosclerosis - common targets and promising translational approaches against disease. *Circ J* 2015;79:924-33.
151. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, Kola B, DeMasi R, Accossato P. The Impact of Biologics and Tofacitinib on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Patients with Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review. *Drug safety* 2018;41:473-88.

CAPITOLUL 7

BOALA CARDIOVASCULARĂ ȘI BOALA NEOPLAZICĂ

Adriana Gurghean, Ionela Murărețu

INTRODUCERE

Tendința medicinei moderne este interdisciplinaritatea sau abordarea multidisciplinară. Colaborarea firească dintre specialități, în fapt reconsiderarea medicinei interne, se bazează pe (re)descoperirea existenței unor mecanisme/căi fiziopatologice comune, a unor factori de risc comuni în multe dintre domeniile patologiei medicale, dar și pe necesitatea împărtășirii, în scopul unei atitudini cât mai corecte, a cunoștințelor specifice unei specialități, iar un exemplu extrem de actual este abordarea conjugată cardio-oncologică.

Rațiunile care fac necesară urmărirea pacienților din dublă perspectivă, cardiovasculară și oncologică se întind pe mai multe paliere.

Din punct de vedere epidemiologic, afecțiunile cardiovasculare și neoplaziile au incidență în creștere și reprezintă principalele cauze de deces în lume. Observații mai vechi, susținute și nuanțate de cercetările ultimilor ani, au arătat faptul că cele două patologii împărtășesc caracteristici, precum factorii de risc, o serie de mecanisme genetice, metabolice, inflamatorii ce se suprapun.

Terapia combinată oncologică (chimioterapia, radioterapia, cura chirurgicală) a crescut semnificativ numărul de supraviețuitori ai bolii neoplazice, dar prin efectele adverse pe termen mediu și lung, în special asupra aparatului cardiovascular, reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate.

RELAȚIA BOALA CARDIOVASCULARĂ – BOALA NEOPLAZICĂ

Cele mai multe studii au dovedit influența certă a terapiei oncologice asupra aparatului cardiovascular. Chimioterapia și, mai ales asocierea chimio-radioterapie cresc riscul cardiovascular, fie prin efecte cardiotoxice și vasculare directe, fie prin accelerarea unor modificări structurale și/sau

funcționale preexistente sau prin stimularea apariției precoce a acestora. Tipuri diferite de chimioterapice au mecanisme diferite de acțiune, în special în prezența factorilor de risc convenționali cardiovasculari. Efectele pot fi imediate (în cursul tratamentului) sau la distanță, uneori la un interval de ani sau zeci de ani.

În același timp, există și o relație inversă, boala cardiovasculară sau factorii de risc cardiovasculari fiind asociați cu risc crescut de a dezvolta o neoplazie. În acest sens, mai multe studii au arătat, spre exemplu, o relație evidentă între sindromul metabolic, o asociere de factori de risc cardiovascular (obezitate abdominală, disglucemie, hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie și nivel scăzut al HDL-colesterol) și riscul crescut de apariție a unor neoplazii, precum și influența acestuia asupra morbidității în boala neoplazică [1].

Factorii de risc pentru afectarea cardiovasculară indusă de terapia oncologică

Cancerul și boala cardiovasculară împărtășesc factori de risc precum fumatul, sedentarismul, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, obezitatea. Acestora li se adaugă factori specifici, legați de clasa de chimioterapice utilizate, radioterapia asociată, cu implicarea regiunii cardiace, preexistența și severitatea unei afecțiuni cardiovasculare, preexistența tratamentelor antineoplazice cu potențial cardiotoxic. Nu în ultimul rând, predispoziția genetică individuală [2]. (Fig 1)

Cardiotoxicitatea poate fi divizată în cardiotoxicitate tip I (debut rapid, doză-dependentă, de obicei injuria cardiacă este progresivă și ireversibilă, cu modificări structurale identificate microscopic și este asociată mai ales cu administrarea antraciclinelor, dar și alte chimioterapice clasice) și cardiotoxicitate tip II (debut tardiv, reversibilă, produsă mai ales de molecule mai noi, precum terapiile biologice, tipică pentru transtuzumab) [3]. În literatură sunt descrise și cardiotoxicitatea de tip 3 (boala coronariană post-expunere la radioterapie sau 5-fluorouracil), tip 4 (miocardita sau cardiomiopatia Takotsubo induse de 5-fluorouracil sau inhibitori de tirozin kinaze) și tip 5 (secundară aritmiilor, tulburărilor de conducere și hipertensiunii arteriale-ibrutinib, terapii cu platină), dar aceste grupe de cardiotoxicitate sunt mai rar întâlnite [4].

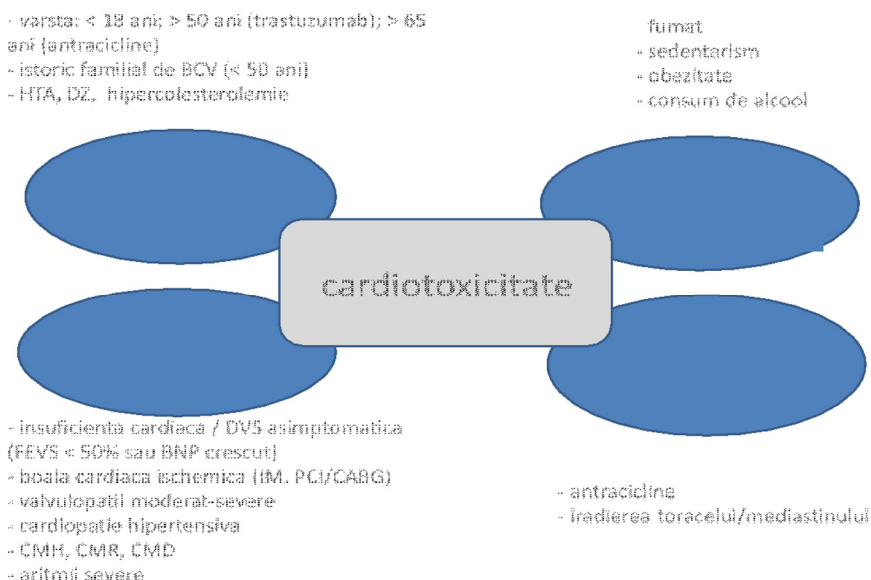


Fig. 1: Factori de risc ai cardiotoxicității (BCV – boala cardiovasculară; HTA – hipertensiune arterială; DZ – diabet zaharat; DVS – disfuncție ventriculară stângă; IM – infarct miocardic; PCI/CABG – angioplastie percutană/by-pass aortocoronarian; FEVS – fracția de ejeție ventriculară stângă; CMH – cardiomiopatie hipertrofică; CMR – cardiomiopatie restrictivă; CMD – cardiomiopatie dilatativă).

CLASIFICAREA AGENȚILOR CHIMIOTERAPEUTICI

Chimioterapia include atât agenți chimioterapeutici clasici, antracilinele fiind cel mai frecvent utilizate, cât și molecule „contemporane” sau terapia moleculară țintită ce utilizează anticorpi monoclonali și molecule inhibitorii ai tirozin kinazelor pentru blocarea unor ținte moleculare specifice, cu rol cauzal în dezvoltarea neoplaziei, ceea ce va determina în final inhibarea creșterii tumorale.

O altă clasificare a terapiei antineoplazice se referă la riscul de cardiotoxicitate cu care se asociază, existând astfel chimioterapice cu risc înalt de a induce cardiotoxicitate (antraciline, ciclofosfamida, transtuzumab), cu risc moderat (docetaxel, sunitinib, sorafenib), precum și cu risc scăzut (bevacizumab, dasatinib) [5].

Chimioterapia clasică:

1. **Antraciclina** (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin)

Antraciclinele reprezintă terapia fundamentală administrată pentru o diversitate de tumori solide și boli hematologice, ale căror efecte adverse cardiace sunt descrise încă după introducerea acestora în practica clinică în anii 1960, fiind asociate cu declinul progresiv al funcției cardiace până la instalarea insuficienței cardiace cu evoluție mult mai severă și răspuns mai redus la tratamentul specific [6]. Sunt considerate citostaticele cu cea mai mare incidență a cardiotoxicității chimioterapic-induse, cu efecte adverse dependente de doză [7, 8].

Reprezentanții de clasă sunt doxorubicin, epirubicin și daunorubicin, în doze echivalente, droguri folosite frecvent în tratamentul cancerului de sân, pulmonar sau pentru boli hematologice, ale căror manifestări toxice asupra cordului apar la aproximativ 1 an de la inițierea tratamentului, cu o incidență medie raportată de 2%, dar care crește direct proporțional cu doza cumulativă, până la 48% la doze de 700 mg/mp doxorubicin. De menționat că nu există doză de antraciclina lipsită de risc cardiovascular, chiar și doze de 100 mg/mp având capacitatea de a produce efecte cardiotoxice [3, 9].

Mecanismele responsabile pentru cardiotoxicitate nu sunt pe deplin elucidate, principala ipoteză presupune peroxidarea lipidelor, generarea radicalilor liberi de oxigen și creșterea stresului oxidativ la nivelul cardiomiocitelor. Antraciclinele acționează și asupra sintezei ADN, ARN și asupra unor factori de transcripție ai proteinelor, pe care le inhibă. Expresia scăzută a proteinelor în asociere cu degradarea miofilamentelor conduce la sarcopenie și remodelare cardiacă prin dezorganizarea arhitecturii celulare. Alte mecanisme presupun alterarea activității adenilat ciclazei și interferarea cu homeostazia calciului și fierului [10, 11]. Cardiotoxicitatea antraciclinelor nu este limitată la afectarea cardiomiocitelor, întrucât la nivel miocardic există și alte tipuri de celule responsabile de homeostazia cardiacă, precum fibroblaste, celule endoteliale, celule precursorare nediferențiate care sunt expuse efectelor nocive ale chimioterapicelor [12]. Acțiunea antraciclinelor asupra fibroblastelor împiedică transformarea acestora în miofibroblaste și favorizează producerea în exces de matrice extracelulară responsabilă de apariția fibrozei cardiace [13].

Agenții chimioterapeutici utilizați în monoterapie au efect mai redus asupra tumorilor, astfel pentru distrugerea unui număr cât mai mare de celule tumorale în limita unui interval de toxicitate acceptabil, sunt utilizate combinații

chimioterapeutice, prețul fiind creșterea probabilității de a dezvolta cardiotoxicitate [14].

2. Agenți alchilanți (ciclofosamid, ifosamid, busulfan, mitomicin)

Ciclofosfamida este un agent alchilant practic lipsit de cardiotoxicitate la doze standard, ce poate produce leziuni la nivelul ADN, efect dependent de doză, frecvent la administrarea de peste 200 mg/kgc. Doze mari de ciclofosamidă se pot asocia cu apariția pericarditei, cardiomiopatiei sau agravarea unei insuficiențe cardiace în maxim 10 zile de la debutul administrării medicamentului, cu o rată de evenimente fatale de până la 11% din cazuri. Similar antraciclinelor, ciclofosfamida crește concentrația intracelulară de radicali liberi de oxigen. Este posibil ca în urma distrucțiilor endoteliale, să aibă loc transudarea metabolitului său toxic, care determină distrucții ale miocitelor [5]. (Tabel 1).

Tabel 1- Mecanismele și tipurile de cardiotoxicitate chimioterapic-induse [3]

Medicament	Incidență cardiotoxicitate	Mecanism cardiotoxicitate	Efect cardiotoxic
Antracicline	2%	Radicali liberi	Insuficiență cardiacă
Cisplatin	Necunoscută	Stres oxidativ	HTA, insuficiență cardiacă
Ciclofosfamida	7-25%	Necunoscut	Miocardita
5-fluorouracil	1,2-18%	Vasospasm, fenomene autoimune, miocardita	Ischemie miocardică
Taxani (paclitaxel)	2,3-8%	Stres oxidativ, efect citotoxic direct	Insuficiență cardiacă
Transtuzumab	1-28%	Disfuncție mitocondrială	Insuficiență cardiacă
Bevacizumab	50%	Necunoscut	HTA
Imatinib, dasatinib, nilotinib	1,7%	Inhibarea tirozin kinazei ABL în cardiomiocite	Insuficiență cardiacă
Sunitinib, sorafenib	3-8%	Inhibarea tirozin kinazei implicate în supraviețuirea cardiomiocitelor	HTA, sindroame coronariene acute, insuficiență cardiacă

3. Antimetaboliți și antimicrotubuli - Fluoropirimidine (fluorouracil și capecitabina) și Taxani (paclitaxel, docetaxel) acționează în timpul mitozei și împiedică diviziunea celulară tumorală.

Cardiotoxicitatea indusă de 5-fluorouracil (5-FU) este rară, independentă de doză, cu o prevalență mai crescută în cazul administrării continue. Posibilele mecanisme prin care 5-FU induce reacții adverse cardiotoxice sunt: efectul toxic direct asupra miocitelor, interacțiunea cu cascada coagulării, precum și inducerea răspunsului autoimun. În cazul pacienților tratați cu 5-fluorouracil (5-FU), manifestările cardiace apar precoce, în timpul infuziei medicamentului, iar riscul apariției acestora este direct proporțional cu asocierea simultană a cisplatinei. Angina pectorală este simptomul cel mai frecvent descris, dar au fost raportate și cazuri de infarct miocardic, precum și tromboze venoase sau arteriale [15]. Capecitabina, forma orală a 5-fluorouracil, este corelată cu o rată crescută a cardiotoxicității, inclusiv evenimente cardiace fatale [16].

Paclitaxel induce efecte cardiotoxice ca urmare a interacțiunii cu proteine reglatoare ale calciului, creșterea eliberării calciului în cardiomiocite favorizează apariția tulburărilor de ritm și de conducere (bradicardie, tahicardii ventriculare, bloc atrioventricular, bloc de ramură), reacții adverse descrise la 5% dintre pacienți. Administrarea concomitentă de paclitaxel cu antracicline favorizează cardiotoxicitatea indusă de antracicline prin creșterea nivelului plasmatic și tisular de doxorubicină și a metabolitului său activ, doxorubicinol [15]. În plus, forma farmaceutică de paclitaxel conține adjuvantul Cremophor EL, substanță asociată cu cardiotoxicitate, nefrotoxicitate și reacții de hipersensibilitate [17].

4. Compuși pe bază de platină (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin)

Cisplatina este un agent alchilant cu activitate antineoplazică cu spectru larg. Administrarea de cisplatin a fost asociată cu apariția infarctului miocardic acut, posibil secundar activării agregării plachetare și hipomagnezemie. Evenimentele cardiotoxice nu par a fi legate de doză și pot surveni oricând, începând cu primele ore de tratament și până la 18 luni de la terminarea tratamentului [18].

Imunoterapia și terapia moleculară țintită

Imunoterapia are ca scop stimularea activității sistemului imun al organismului în fața agresiunilor produse de boala neoplazică. Reprezentanții terapiei imune sunt anticorpii monoclonali și inhibitorii de tirozin kinaze.

Tirozin kinazele sunt proteine ale căror activare facilitează fosforilarea intracelulară. Există 2 grupuri de tirozin kinaze: receptorii proteinelor transmembranare (receptorul protein kinazei) și mediatorii intracelulari, adică tirozin kinaze non-receptori. Atunci când aceste proteine prezintă mutații sau sunt supraexprimate, activarea lor favorizează proliferarea, angiogeneza și inhibarea apoptozei, rezultând fenotipul malign. Inhibitorii de tirozin-kinază sunt molecule care interferă cu activitatea tirozin-kinazelor, cu o afinitate crescută pentru locul de legare al ATP (adenozin trifosfat) ce împiedică transferul grupului fosfat, cu acțiune la nivelul celulelor canceroase dar și necanceroase [19].

Toxicitatea cardiacă pentru această grupă de chimioterapice este considerată mai puțin frecventă, dar mai agresivă și dificil de diagnosticat în stadiile incipiente. Este caracterizată de efecte variate, de la prelungirea asimptomatică a intervalului QT, până la disfuncție ventriculară și insuficiență cardiacă congestivă sau sindroame coronariene acute.

Nu toți inhibitorii de tirozin kinază exercită același efect cardiotoxic, deci nu se poate vorbi despre efecte toxice de clasă. Rata de expresie a anumitor tirozin kinaze la nivelul celulelor miocardice nu se corelează cu toxicitatea indusă de inhibitorii corespunzători, ci mai degrabă cu funcția de care sunt responsabile acele tirozin kinaze. Incidența cardiotoxicității inhibitorilor tirozin-kinazici nu este exactă deoarece documentarea acestui efect nu este inclus în majoritatea studiilor [20].

Terapiile cu un risc semnificativ de a induce cardiotoxicitate sunt reprezentate de inhibitorii receptorului factorului de creștere epidermal uman (inhibitorii HER2), inhibitorii factorului de creștere al endotelului vascular (inhibitorii VEGF), precum și inhibitorii de protezom, dar nu sunt limitate la aceștia.

1. Inhibitorii HER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib)

Proteina HER2 (receptorul factorului de creștere epidermal uman), implicată în procesul normal de creștere, proliferare și reparare, prezintă o supraexpresie la 20-25% dintre pacientele cu neoplasm mamar, responsabilă de agresivitate crescută prin intermediul anumitor căi pro-oncogenice și anti-apoptotice pe care le activează [21].

Trastuzumab este un anticorp monoclonal umanizat, competitiv pentru locul de legare de la nivelul domeniului extracelular al HER2 și inhibă direct activarea căii de semnalizare a tirozin kinazei, având indicație de primă intenție la pacientele la care se documentează supraexpresia proteinei HER2. Trastuzumab se administrează ca terapie adjuvantă, în cazul diseminărilor

metastatice, cu o reducere semnificativă a dimensiunilor tumorale și îmbunătățire a supraviețuirii [22].

Inhibarea HER2 reduce procesul de reparare și limitează proliferarea celulară, atât la nivelul celulelor tumorale, cât și la nivelul cardiomiocitelor, cu consecințe asupra funcției cardiace. Aceste efecte sunt potențate de terapia concomitentă cu antracicline, asociere ce trebuie evitată pe cât posibil. Efectele cardiotoxice ale transtuzumab sunt distincte din punctul de vedere al mecanismelor de cele induse de antracicline, ele apărând precoce în cursul terapiei, de obicei la câteva săptămâni de la inițiere, sunt independente de doză, de obicei reversibile și mai puțin severe. Evaluările ecocardiografice au arătat reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), de obicei asimptomatică, rareori fiind asociată cu manifestări de insuficiență cardiacă [23].

2. Inhibitorii VEGF (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib, regorafenib, lenvatinib)

Inhibarea căii de semnalizare a VEGF (factorul de creștere al endoteliului vascular) reprezintă un pilon important în lupta împotriva neoplaziilor, fiind una dintre principalele strategii terapeutice utilizate, cu eficiență dovedită antitumorală. Inhibitorii VEGF limitează interacțiunea dintre VEGF și receptorii VEGF tip 1 și 2 care sunt exprimați la nivelul celulelor endoteliale, inhibând angiogeneza și prevenind astfel creșterea tumorală [24].

Localizarea vasculară a receptorului VEGF predispune întreg sistemul circulator la efecte adverse ca urmare a alterării homeostaziei endoteliale. Inițial s-a presupus că efectele adverse ale terapiei anti-angiogenetice sunt mai puțin importante, dar ulterior s-a dovedit că terapiile anti-VEGF, precum inhibitorii de tirozin-kinaze, imatinib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, sorafenib cresc incidența hipertensiunii arteriale (cea mai frecventă și cea mai semnificativă reacție cardiotoxică), bolii cardiace ischemice prin accelerarea procesului de ateroscleroză, în acest fel favorizând instalarea disfuncției cardiace [23,25].

3. Inhibitorii de proteazom (bortezomib, carfilzomib)

Mielomul multiplu (MM) este o boală clonală a celulelor plasmactice caracterizată prin hipercalcemie, anemie, insuficiență renală, liză osoasă și risc crescut de infecție. Terapia de bază este reprezentată de inhibitorii de proteazomi. Bortezomib este terapia de primă linie, având puține efecte adverse cardio-vasculare, iar carfilzomib se indică în formele refractare sau în caz de recădere [26]. Efectele cardiotoxice ale carfilzomibului includ hipertensiune arterială, aritmii, insuficiență cardiacă, cardiomiopatie. Infiltrarea miocardică caracteristică, secundară manifestărilor specifice bolii –

amiloidoza cardiacă, constituie un risc cardiovascular suplimentar, peste care se suprapune expunerea la diverse regimuri de chimioterapie [27].

METODE DE DIAGNOSTIC ȘI MONITORIZARE A DISFUNȚIEI CARDIACE INDUSĂ DE CHIMIOTERAPIE

De-a lungul timpului, diversificarea tratamentului antineoplazic s-a asociat cu creșterea semnificativă a ratei supraviețuirii (până la 50% la 10 ani) în rândul formelor de cancer cu cea mai mare prevalență [28]. Cu toate acestea, complicațiile cardiovasculare ale acestora reprezintă una din cele mai importante cauze de mortalitate și morbiditate, mai mare decât a bolii neoplazice sau cardiovasculare luate separat [29]. Astfel, demersul diagnostic trebuie început înaintea inițierii tratamentului antineoplazic, continuat pe durata acestuia și după terminarea lui, mai ales în absența unui tratament specific acestor complicații, ar putea îmbunătăți prognosticul acestor pacienți [30].

Potențialul efect cardiotoxic al agenților chimioterapeutici impune evaluarea inițială a statusului cardiovascular cu ajutorul datelor clinice, de laborator și imagistice, în funcție de agentul terapeutic, doza totală cumulativă, durata tratamentului și riscul cardiovascular de bază al pacientului, având ca scop adaptarea tratamentului și instituirea măsurilor cardio-protective [31]. (Tabel 2)

Tabel 2- Metode de diagnostic și monitorizare cardiopatii chimioterapic-induse

Principalele metode de diagnostic și monitorizare		
Tablou clinic	Aritmii, tulburări de conducere, valvulopatii, complicații trombo-embolice, insuficiență cardiacă.	
Biologic	Troponine cardiace	
	NT-proBNP	
Imagistic	ECG	
	Ecocardiografia	2D
		3D
		Strain cardiac
	IRM cardiac	
	MUGA, CT torace	
Biopsia miocardică		

Tabloul clinic

Manifestările cardiovasculare sunt extrem de heterogene, practic toate structurile cardiace putând fi interesate (miocard, endocard, pericard). Disfuncția miocardică și insuficiența cardiacă sunt complicațiile cele mai severe și sunt consecința remodelării miocardice secundare injuriei directe a cardiomiocitelor sau ischemiei miocardice prin inițierea sau accelerarea aterosclerozei. Riscul de apariție a insuficienței cardiace la distanță de sfârșitul terapiei antineoplazice este mult mai mare comparativ cu cel al pacienților fără neoplazii (de 15 ori mai mare) și este influențat semnificativ de coexistența factorilor de risc cardiovascular și de preexistența unei boli cardiovasculare cunoscute. Din tabloul clinic al complicațiilor cardiace fac parte și aritmiile supraventriculare sau ventriculare și tulburările de conducere.

Afectarea endocardului valvular (în special valvele cordului stâng) și pericardului reprezintă și ele complicații severe, de obicei la distanță de ani sau zeci de ani de la tratamentul chimioterapic și radioterapic asociat și prezența lor este asociată cu prognostic negativ semnificativ, mult mai prost decât al populației generale.

Nu în ultimul rând, boala neoplazică se asociază cu risc crescut de tromboză, accidente tromboembolice arteriale și venoase, fiind expuși în același timp și unui risc crescut hemoragic. Statusul procoagulant, proagregant în boala neoplazică, dat de eliberarea din celulele tumorale de citokine proinflamatorii este contrabalansat de trombocitopenia deseori prezentă (apreciată în studii între 10 și 25% pentru tumorile solide și neoplaziile hematologice) [32]. Trombozele arteriale sunt mai rar întâlnite (aproximativ 1% din cazuri, cel mai frecvent tumori cu metastaze). Riscul de tromboze arteriale este crescut de administrarea unor chimioterapice, precum inhibitorii VEGF sau terapia hormonală [33].

Spre deosebire de trombozele arteriale, tromboza venoasă și accidentele tromboembolice venoase (TEV) sunt mult mai frecvente în boala neoplazică (până la 20% din pacienții spitalizați). Între factorii predictivi pentru accidente tromboembolice venoase sunt numărul de trombocite, leucocite și d-dimeri. Riscul TEV crește semnificativ la asocierea chimioterapiei cu inhibitorii VEGF (x 6), iar riscul de recurență este de două ori mai mare [34].

Biomarkeri cardiaci

Principalii biomarkeri folosiți pentru identificarea cardiotoxicității sunt troponinele cardiace (reflectă injuria cardiomiocitelor), peptidele natriuretice și fragmentul N-terminal al acestora (eliberate în urma expansiunii volemice și a creșterii stresului parietal). Determinarea valorilor acestor biomarkeri este

necesară înainte de inițierea chimioterapiei pentru estimarea riscului cardiovascular, evaluările ulterioare fiind dictate de particularitățile individuale de evoluție ale fiecărui pacient [35].

Creșterea pre-chimioterapie a biomarkerilor cardiaci detectează injuria miocardică subiacentă și contribuie la stratificarea riscului, precum și la adaptarea terapiei antineoplazice [36].

Troponinele reprezintă un indicator important pentru estimarea riscului cardiovascular. Valori anormale au fost înregistrate la 94% din pacienții la care s-a administrat terapie moleculară țintită, iar troponina T (TnT) >1,5 ng/ml se asociază cu o creștere de 4 ori a riscului de reacții adverse cardiace [4]. Creșterea persistentă a troponinei I (TnI) s-a corelat în studii cu disfuncție cardiacă importantă și risc mai mare de evenimente cardiace comparativ cu modificările tranzitorii, motiv pentru care se recomandă supraveghere îndeaproape la acești pacienți și, dacă se impune, terapie profilactică, fără a fi recomandată sistarea tratamentului oncologic [4, 31].

Nivelul troponinelor serice crește în urma distrucției miocitelor, astfel nu pot fi utilizate ca marker precoce a disfuncției cardiace [28]. Pe lângă afectarea cardiacă indusă de chimioterapie, valori crescute ale troponinelor se mai întâlnesc în patologii precum: hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă congestivă, embolie pulmonară, traumă, sepsis, insuficiență renală sau diabet zaharat, ceea ce poate preta la confuzii diagnostice [37].

Peptidele natriuretice sunt implicate în homeostazia cardiovasculară prin efecte precum vasodilatație, intensificarea natriurezei, kaliureză, inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și scăderea tonusului simpatic. NT-proBNP este un bioindicator util pentru detectarea disfuncției cardiace la pacienții asimptomatici, fiind un indicator de prognostic negativ pe termen lung [38].

Creșteri ale NT-proBNP în timpul curelor cu antracicline sunt predictive pentru cardiotoxicitate într-un interval de 3 până la 12 luni. Rolul peptidelor natriuretice la pacienții tratați cu terapie moleculară țintită nu este deplin cunoscut. Modificări discrete ale valorilor NT-proBNP pot fi detectate înainte de reducerea FEVS la pacienții tratați cu transtuzumab, dar insuficient pentru detectarea precoce a disfuncției cardiace [14].

Mecanismele prin care agenții chimioterapici produc efecte cardiotoxice sunt nenumărate, astfel că și biomarkerii ce detectează cardiotoxicitatea sunt diverși. Proteina FABP 3 (Fatty acid-binding protein 3), cu localizare predominant cardiacă, dar și la nivel muscular, cerebral și renal, prezintă sensibilitate mai mare decât troponinele pentru detecția leziunilor ischemice și leziunilor cardiace asociate cu insuficiență cardiacă congestivă.

Alți parametri, mai puțin utilizați sunt: cistatina-C, galectina-3, Interleukina-6, TNF-alpha (factorul de necroză tumorală) și CRP (proteina C reactivă) cu sensibilitate înaltă. De asemenea, dozarea markerilor precum lactat dehidrogenaza sau creatin-kinaza și izoenzima CK-MB au dovedit a avea sensibilitate și specificitate reduse în studii [28].

Imagistica cordului

Testele imagistice cardio-vasculare de rutină (electrocardiograma, ecografia cardiacă convențională) prezintă sensibilitate și specificitate limitată în ceea ce privește detecția precoce a injuriei cardiace [36].

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

Modificări electrocardiografice pot apărea precoce în cursul chimioterapiei și sunt cel mai adesea tranzitorii și nespecifice [39]. Pot fi frecvent întâlnite: hipovoltaj QRS, aplatizare difuză sau negativare a undelor T, tahicardie sinusală, extrasistole atriale și ventriculare [40]. Totuși, cea mai specifică modificare o reprezintă alungirea intervalului QT, ce denotă anomalii de repolarizare cardiacă și predispoziție la un risc crescut de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor și moarte cardiacă subită (pentru o determinare mai fidelă a intervalului QT la pacienții neoplazici se preferă formula Fridericia). Dacă valoarea intervalului QT corectat (QTc) depășește 500 ms, se recomandă temporizarea tratamentului chimioterapic, monitorizare și dacă se impune, corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice, în special hipopotasemia și hipomagnezemia, iar pentru profilaxia și tratamentul torsadei vârfurilor este recomandată administrarea de sulfat de magneziu. Defibrilarea este indicată în situația instabilității hemodinamice [41].

ECOCARDIOGRAFIA

Ecocardiografia este metoda imagistică principală pentru evaluarea funcției cardiace, în principal datorită disponibilității, reproductibilității și lipsei iradierii [42]. Evaluarea funcției sistolice și diastolice ventriculare ar trebui efectuată înaintea inițierii terapiei cu medicamente potențial cardiotoxice, având valoare de referință pentru evaluările ulterioare. Parametrul definitoriu care cuantifică funcția sistolică cardiacă este fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) [43].

Cardiotoxicitatea poate fi definită ca o scădere de peste 10% a FEVS și/sau FEVS <45%. Cel mai frecvent, simptomele devin evidente când FEVS este < 45%. Ghidul Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) recomandă evaluarea funcției VS în timpul chimioterapiei cu antraciline,

datele din studii arătând că prezența disfuncției sistolice ventriculare stângi este deseori întâlnită (scăderea FEVS cu > 10-15% sau < 50%) și se ia în considerare administrarea de cardioprotectoare dacă se constată scăderea FEVS sub 50% [44].

Ecocardiografia poate evidenția și alte complicații ale terapiei antineoplazice, precum boala valvulară, pericardita sau modificări sugestive pentru hipertensiune pulmonară [29].

Reevaluarea ecocardiografică de rutină se recomandă la fiecare 3 luni în timpul tratamentului, ulterior bianual până la 2 ani de la terminarea chimioterapiei sau oricând pacientul oncologic prezintă semne sau simptome reprezentative pentru disfuncția cardiacă [45].

Ecocardiografia 3D poate detecta modificări subtile ale funcției VS ce pot fi neobservate cu ajutorul imagisticii 2D [46].

Un rol aparte pentru aprecierea modificărilor subclinice ale funcției cardiace îl au metodele ecografice moderne, precum ecografia Doppler tisular (TDI) și speckle-tracking, tehnici ce permit evaluarea modificărilor contractilității și relaxării miocardice din stadiul preclinic, asimptomatic. Ecografia strain miocardic măsoară deformarea miocardului și rata deformării ventriculare longitudinală, radială și circumferențială. Aceste modificări subtile se pot instala încă din timpul chimioterapiei cu antraciline și/sau transtuzumab [43,45].

În comparație cu FEVS, strainul global longitudinal (GLS) este considerat a fi un indice mult mai sensibil pentru detectarea precoce a disfuncției cardiace, în stadiul preclinic comparativ cu evaluarea convențională a FEVS [47]. O reducere de minim 15% a strainului global față de valoarea inițială sau o valoare absolută a GLS de -19% este considerată semnificativă pentru prezența disfuncției cardiace [48, 49]. O valoare a strainului global longitudinal (GLS) mai mică de -17,5% pre-chimioterapie s-a asociat în studii cu un risc de 6 ori mai mare de a dezvolta complicații cardiotoxice [4]. (Fig 2)

Deși scăderea strainului miocardic indică un risc înalt pentru apariția cardiopatiei chimioterapic-induse, nu există dovezi care să susțină oprirea terapiei oncologice, ci se recomandă identificarea potențialelor strategii preventive [45].

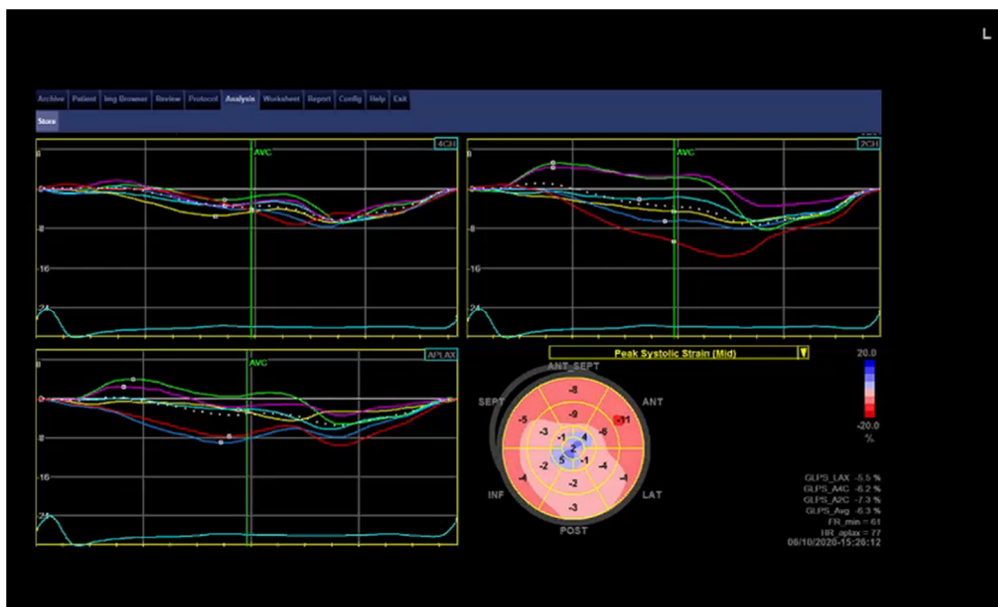


Fig. 2 - Cardiopatie antraciclin-indusă obiectivată prin intermediul strainului miocardic

Ecocardiografia de stres are indicație pentru evaluarea rezervei de flux coronarian pentru pacienții cu risc moderat sau înalt, înainte de intervenții chirurgicale majore sau pre-tratament chimioterapic cu agenți ce pot induce ischemie miocardică, inclusiv fluoropirimidine (5-fluorouracil, capecitabina) sau inhibitori VEGF (sorafenib, sunitinib) [50].

Tomografia computerizată cardiacă multidetector (CT cardiac multidetector) are utilitate pentru evaluarea leziunilor aortice (calcificări), valvulopatiilor, leziunilor miocardice și pericardice. Nu în ultimul rând, are un rol în evaluarea structurilor extracardiace (diagnosticul fibrozei pulmonare), extrem de util în special înaintea unei intervenții chirurgicale cardiace. Angio CT coronarian are utilitate pentru valoarea sa predictivă negativă crescută, absența leziunilor aterosclerotice fiind asociată cu risc redus de evenimente coronariene. Are, de asemenea valoare pentru calcularea scorului de calciu și corelarea cu prezența stenozelor coronariene [51].

Rezonanța magnetică cardiacă (RM cardiac) este considerată standardul de diagnostic pentru evaluarea volumelor, dimensiunilor și funcției ventriculului stâng (VS) și drept (VD) [6]. Permite evaluarea prezenței/absenței fibrozei miocardice, diagnosticul diferențial cu ischemia miocardică și leziunile infiltrative miocardice, dar dă informații importante privind inflamația pericardului, fibroza valvulară, prezența maselor intracardiace [50,52]. Volumul indexat VS reprezintă un predictor important

pentru evenimente cardiace la pacienții cu cardiopatie antraciclina-indusă [4]. Dacă RM cardiac este contraindicat (exemplu: în cazul dispozitivelor implantabile vechi- defibrilator, pacemaker), se pot lua în considerare, în funcție de disponibilitate, SPECT (single-photon emission computed tomography), PET-CT (positron emission tomography) sau angiografia coronariană non-invazivă cu CT multidetector [15].

MUGA (multiple-gated acquisition scan) sau ventriculografia cu radionuclizi: considerată mult timp principala metodă de evaluare a funcției cardiace, este mai puțin utilizată din cauza potențialului crescut de iradiere (5-10 mSV/scan), precum și a informațiilor limitate (nu poate evalua funcția diastolică VS, VD, presiunea în artera pulmonară, funcția valvulară sau dimensiunile AS (atriului stâng) [53].

Biopsia endomiocardică, metoda cea mai specifică de diagnostic a cardiopatiei induse de terapia antineoplazică, este de ultimă intenție din cauza naturii sale invazive și a riscurilor aferente, fiind rezervată situațiilor speciale, acolo unde metodele de diagnostic imagistic noninvaziv dau date incomplete sau interpretări echivoce [52].

BOALA CARDIACĂ INDUSĂ DE RADIOTERAPIE

Radioterapia la nivelul toracelui folosind doze înalte este metoda de tratament adjuvant pentru mai mult de jumătate dintre tumorile maligne, în special pentru neoplazia mamară, limfomul Hodgkin sau cancerul pulmonar. Incidența cardiopatiei induse de radioterapie este estimată între 10-30% la 5-10 ani de la finalizarea tratamentului [3, 54].

Nu se poate preciza exact intervalul de timp necesar pentru dezvoltarea fibrozei cardiace (proces ireversibil), dar se presupune că poate apărea începând cu primele 6 luni de la iradiere până la 20 ani [55].

Radiațiile ionizante induc alterări în structura ADN-ului și interferă cu proliferarea celulară. Celulele tumorale sunt mai susceptibile la radioterapie din cauza ratei crescute de diviziune, spre deosebire de cardiomiocite care prezintă o rezistență relativă ca urmare a stării post-mitotice prelungite. Afectarea cardiovasculară secundară radioterapiei este indusă de susceptibilitatea celulelor endoteliale la radiații, chiar dacă doza medie la care este expus cordul este redusă [54].

Legătura dintre radiațiile ionizante și cardiotoxicitate este de natură complexă și incomplet descifrată până în prezent, cert este că activarea căilor pro-inflamatorii, accelerarea proceselor de ateroscleroză, depunerea de fibrină, îngroșarea intimei sau tromboza prezintă un rol important în modificările descrise postradioterapie [56].

Cardiotoxicitatea indusă de radioterapie depinde de tipul și doza iradierii (Tabel 4) [57]. Practic, până în prezent nu există o doză minimă de siguranță, fără potențiale efecte cardiotoxice. Se apreciază că la fiecare creștere a dozei cu 1 Gy, există o creștere a riscului de efecte adverse cu 16,5%, important fiind însă și volumul cardiac interesat (la vârste tinere, doze mici (5-20 Gy) pe un volum cardiac > 50% se asociază cu un risc relativ (RR) de 1,6 (95% CI; 1.1-2.3), iar la doze mari (> 20Gy) pe un volum mai mic (< 30%), RR de 2,4 (95% CI; 1.4-4.2) [58, 59].

Tabel 4- Relația doză-efect asupra structurilor cardiace și vasculare [57]

Doza	Efect
1-4 Gy	Inflamație
5-8 Gy	Evenimente coronariene acute, pericardita
>8 Gy	Fibroză miocardică, cardiomiopatie restrictivă -> insuficiență cardiacă
>30 Gy	Cardiotoxicitate semnificativă

Deși doza medie cardiacă (DMC) este considerată în studii factor predictiv pentru complicații cardiovasculare postradioterapie, recent s-a observat că ea se corelează insuficient cu doza la nivelul substructurilor cardiace. Astfel, gradul de expunere al substructurilor cardiace este astăzi considerat mai bun predictor pentru cardiotoxicitate (studiul BACCARAT – un volum > 15% din ventriculul stâng expus se asociază cu reducerea cu 10% a GLS la ecografia strain miocardic), confirmat și de studiile SPECT [60].

În principiu, la doze de peste 5 Gy s-a observat o afectare a tuturor structurilor cardiace, consecințele fiind creșterea incidenței bolii cardiace ischemice, aritmiilor (inclusiv moartea subită aritmică), insuficienței cardiace congestive, a valvulopatiilor, pericarditei, un risc în mod special crescut având pacienții cu vârstă tânără la momentul iradierii (sub 40 ani) [61].

Asocierea chimioterapiei cu radioterapia poate crește de 2-6 ori riscul cardiotoxicității, mai ales în cazul antraciclinelor, efect augmentat în cazul administrării terapiei țintite anti-HER2 (human epidermal growth factor receptor) în asociere cu trastuzumab, după antracicine [62].

Mecanismele de acțiune ale radioterapiei

În țesutul iradiat au loc modificări complexe celulare, metabolice, structurale. Toate substructurile cardiace sunt susceptibile la efectele iradierii, iar acestea sunt exacerbate de tratamentele sistemice [63].

Inflamația tisulară este mecanismul principal implicat în apariția modificărilor acute, secreția crescută de citochine inflamatorii, activarea stresului oxidativ, reducerea metabolismului oxidului nitric (NO) fiind responsabile de activare și disfuncție endotelială, tromboza și apoptoza cardiomiocitelor. În același timp, activarea fibroblastilor și remodelarea matricei extracelulare vor fi responsabile de manifestările tardive postradioterapie determinate de fibroză. Modificările morfologice și funcționale cardiace și vasculare vor fi potențate de chimioterapia asociată și de cumulul de factori de risc cardiovascular [2].

Factori de risc pentru boala cardiacă indusă de radioterapie

Factorii ce cresc riscul de complicații cardiovasculare induse de radioterapie sunt factori convenționali de risc cardiovascular (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia), factori ce țin de stilul de viață (fumat, sedentarism, obezitate), vârsta > 65 ani, la care se adaugă istoricul de boală cardiovasculară (boala cardiacă ischemică, cardiomiopatii, insuficiență cardiacă), tratament antineoplazic cardiotoxic în antecedente sau concomitent (antracicline (> 250mg/mp), antecedente de iradiere toracică, mai ales la vârstă tânără). Gradul de protecție oferit de tehnica de iradiere și doza totală și per ședință se adaugă la riscul de evenimente adverse cardiovasculare [64].

PRINCIPALELE TIPURI DE AFECTARE CARDIOVASCULARĂ POSTRADIOTERAPIE

Există un spectru foarte larg de manifestări cardiace postiradiere, de la modificări morfologice și funcționale subclinice, până la manifestări clinice simptomatice. Practic, toate structurile cardiace pot fi interesate acut sau cronic [65].

1. Afectarea vasculară

Radioterapia afectează în proporții variabile atât vasele de calibru mare, cât și pe cele de calibru mic, elementul fiziopatologic definitoriu fiind accelerarea procesului de ateroscleroză [61]. Afectarea macrovasculară în cadrul radioterapiei poate afecta toate organele prin restricție circulatorie și deprivare de oxigen ca urmare a inflamației, trombozei și complicațiilor fibrotice cu creșterea rigidității vasculare, rezultând afectare coronariană, aortică (aorta de porțelan), carotidiană, precum și boală vasculară periferică [66, 67].

Afectarea microvasculară presupune lezarea celulelor endoteliale, creșterea stresului oxidativ, urmat de eliberarea elementelor proinflamatorii și profibrotice cu depunere de colagen și fibroză, cu diminuarea formării vaselor colaterale [62].

Leziunile coronariene induse de radioterapie sunt localizate frecvent la nivel ostial și în porțiunea proximală a vaselor epicardice. Jumătatea anterioară a cordului și implicit artera descendentă anterioară și artera coronară dreaptă sunt expuse unei doze mai mari de radiații în cazul iradierii sânelui stâng, ca urmă a proximității topografice. După radioterapia pentru boala Hodgkin mai afectate sunt trunchiul comun, artera circumflexă și artera coronară dreaptă [60, 68].

2. Afectarea pericardului

Pericardita este cea mai frecventă și cea mai precoce complicație secundară radioterapiei. Afectarea pericardului survine mai ales în urma iradierii mediastinale și se poate manifesta ca pericardită acută, pericardită efuzivă (în timpul tratamentului) sau poate fi cronică - pericardita constrictivă, cu o prevalență estimată de 8-30%, diagnosticul etiologic la distanță fiind dificil. Perimiocardita (asocierea interesării miocardului) poate fi de asemenea o formă de manifestare [61, 69].

Pericardita acută apare de regulă în cursul radioterapiei sau la câteva zile până la săptămâni postradioterapie, frecvent la doze mari (40Gy) folosite pentru tratamentul tumorilor mediastinale. Elemente de diagnostic pot fi: durerea toracică, febra, frecătura pericardică, anomalii ECG (modificări ST-T) și minime modificări ale markerilor cardiaci [57, 69]. Jumătate din pacienții care prezintă pericardită acută nu necesită intervenție medicală, cealaltă jumătate necesitând administrare de antiinflamatorii nesteroidiene, colchicină sau în cazuri rare, corticoterapie [70]. Bolnavii care dezvoltă revărsat pericardic post-radioterapie necesită monitorizare, întrucât există riscul progresiei către tamponadă cardiacă [53].

Pericardita constrictivă apare după un interval mare de timp post-radioterapie, fiind raportate intervale de timp foarte variabile, de la 18 luni până la 12 ani. Mecanismul este inflamația cronică și fibroza, în special a foitei epicardice, iar manifestarea clinică este dominată de simptomatologia și semnele insuficienței cardiace congestive severe, fiind greu de diferențiat de cardiomiopatia restrictivă secundară fibrozei miocardice extensive [70].

Tabel 5 – Forme de afectare cardiovasculară indusă de radioterapie

Afectarea cardiacă post-radioterapie	
Vase	Ateroscleroză accelerată
Pericard	Pericardita acută, revărsat pericardic, pericardita constrictivă
Miocard	Cardiopatia ischemică, cardiopatia restrictivă, insuficiența cardiacă
Endocard	Valvulopatii
Sistem excitoconductor	Aritmii supraventriculare și ventriculare, boală de nod sinusal, bloc atrio-ventricular, bloc de ram.

3. Afectarea miocardică

Afectarea miocardică poate fi rezultatul direct al radiațiilor ionizante asupra celulelor miocardice sau poate apărea ca urmare a injuriei micro-și macrovasculare.

Inflamația acută cardiacă poate debuta în timpul iradierii și se manifestă ca miocardită și/sau pericardită asociată, în mod special la cei ce au primit doze mari sau au risc crescut. Efectele cardiovasculare tardive se pot manifesta după ani de la terminarea tratamentului, fiind expresia fibrozei difuze interstițiale și a acumulării de colagen. Injuria miocardului poate îmbrăca aspecte diferite: fibroza miocardică difuză nonischemică, cu evoluție către disfuncție cardiacă și insuficiență cardiacă, sau ischemie miocardică (prin acumulare de miofibroblasti, proliferare intimală, inițierea și accelerarea aterosclerozei începând chiar de la doze foarte mici – 0.5 Gy). Prevalența cardiomiopatiei radioinduse este de aproximativ 10%. Ventriculul drept, prin poziția sa anterioară, este foarte susceptibil la injurie.

Leziunile coronarelor epicardice sunt prezente la 85% din pacienți, predominând interesarea ostială și a porțiunii proximale a arterelor coronare. Cardiopatia ischemică indusă de radioterapie poate avea orice formă de manifestare, de la angină, sindroame acute coronariene, până la insuficiență cardiacă și este raportată mai frecvent pentru iradierea tumorilor localizate în jumătatea stângă a toracelui [71]. Doze crescute de iradiere asupra ventriculului stâng au fost corelate cu risc mai mare de evenimente acute coronariene [72].

Riscul de infarct miocardic crește cu durata de la momentul iradierii, fiind cel mai mare la pacienții cu radioterapie la nivelul toracelui în tinerețe (sub vârsta de 20 de ani). Boala microvasculară, prin ischemie și fibroză,

contribuie și ea la disfuncția miocardică prin reducerea densității capilare și a rezervei vasculare. Fibroza, retractor, calcificarea induse de iradiere interesează și valvele și aparatul subvalvular (în special stângi), și se instalează în primii 10 ani și devin manifeste uneori și la 20 de ani după iradiere.

Pe de altă parte, cardiopatia non-ischemică este rezultatul remodelării cardiace progresive ca urmare a alterării structurale și funcționale a colagenului, cu apariția fibrozei interstițiale difuze miocardice. Tabloul clinic este reprezentat de semne și simptome de insuficiență cardiacă asociate unui pattern hemodinamic de tip cardiomiopatie restrictivă. Apariția fibrozei depinde și ea de doza de iradiere, precum și de volumul miocardic expus [55].

4. Afectarea endocardului

Radioterapia produce leziuni valvulare semnificative la doze mari, de peste 30 Gy, modificările patognomonice fiind fibroza și calcificarea. Sunt interesate preferențial valvele cordului stâng, valva aortică și mitrala, având drept consecință stenoze sau regurgități valvulare. Boala valvulară indusă de iradiere devine de obicei manifestă clinic tardiv, chiar mai târziu decât injuria coronariană, după 10-20 de ani de la iradiere și de aceea legătura etiologică este dificilă și prevalent în studii este variabilă (între 12 și 60% la 20 de ani). Fibroza indusă de radioterapie interesează și structurile adiacente – aparat subvalvular, inel valvular, continuum-ul mitro-aortic, marca leziunii endocardice radioinduse. Extensia acestor leziuni este direct legată de mortalitatea crescută postintervenție chirurgicală cardiacă [62, 68]. (Fig 3)

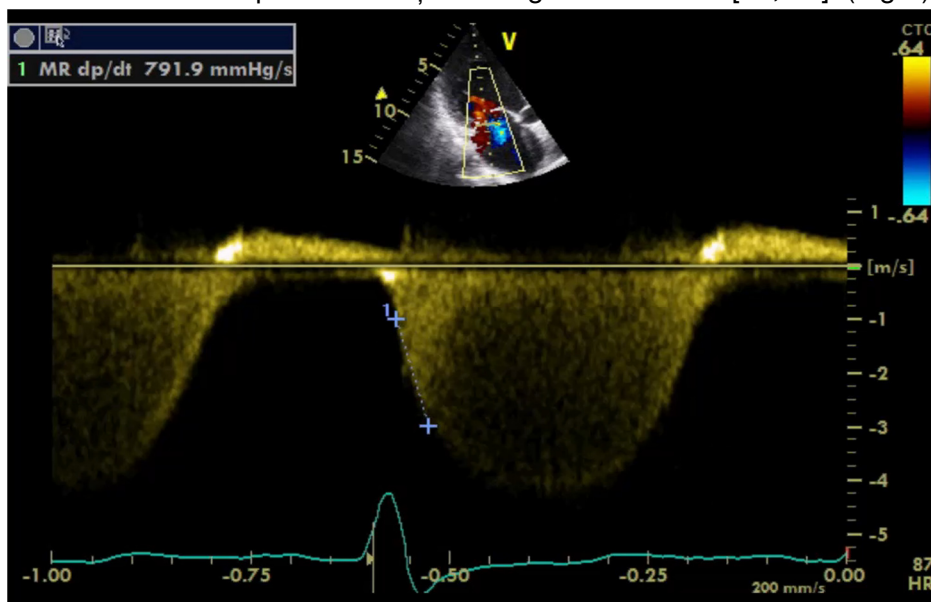


Fig. 3 - Regurgitare mitrală post-radioterapie

5. Afectarea sistemului excito-conductor

Iradierea mediastinului este principala cauză de fibroză a țesutului de conducere, având drept consecință apariția aritmiilor și tulburărilor de conducere. Până la 75% dintre supraviețuitorii care au fost iradiați la nivelul mediastinului au tulburări de conducere pe electrocardiogramă. Forme severe sunt de obicei diagnosticate la distanță de ani-zeci de ani de la iradiere. Afectarea țesutului de conducere poate fi directă sau secundară fibrozei dar și inflamației și ischemiei miocardice [57]. În timpul radioterapiei pot apărea modificări de repolarizare tranzitorii, ectopii supraventriculare sau ventriculare [65].

Afectarea sistemului excito-conductor predispune la aritmii supraventriculare și ventriculare, boala de nod sinusal, blocuri de ram sau bloc atrio-ventricular de diverse grade, chiar până la bloc atrio-ventricular complet cu necesar de cardiostimulare (rar). Cea mai frecvent raportată anomalie de conducere este blocul de ramura dreaptă din cauza poziției anterioare a fasciculusului drept [73]. Blocul atrio-ventricular complet poate apărea la mai puțin de 1 an de la radioterapie până la 23 ani post-radioterapie, astfel că acești pacienți necesită monitorizare continuă, pe tot parcursul vieții [70].

Diagnosticul leziunilor cardiace induse de radioterapie

Principala metodă imagistică de diagnostic a cardiopatiei radioinduse este ecografia cardiacă, utilă și pentru monitorizare periodică. Printre modificările caracteristice evidente la ecografie sunt: disfuncția sistolică și/sau diastolică biventriculară, anomaliile de cinetică segmentară, disfuncția valvulară, prezența calcificărilor pericardice și a constricției pericardice.

Imagistica de deformare miocardică (strain și strain-rate) poate identifica modificări incipiente ale funcției sistolice ventriculare, în prezența unei fracții de ejeție normale, cu valoare prognostică și are un rol important pentru diagnosticul diferențial al pericarditei constrictive cu cardiomiopatia restrictivă.

Ecografia de stress are și ea o dublă utilitate, în evaluarea ischemiei miocardice și a rezervei contractile induse de stres și pentru evaluarea dinamică a funcției valvulare la pacienții simptomatici, cu disfuncție valvulară ușoară sau moderată.

CT cardiac multidetector are indicație pentru evaluarea prezenței și extensiei calcificărilor aortice, cu importanță deosebită înaintea unei intervenții chirurgicale cardiovasculare și pentru indicația de înlocuire valvulară aortică transcater. Nu în ultimul rând, CT are utilitate pentru evaluarea structurilor adiacente, extracardiace, cu importanță în chirurgia de reintervenție cardiacă,

fibroza mediastinală reprezentând o indicație pentru metode alternative de corecție a leziunilor cardiace radioinduse.

Rezonanța magnetică cardiacă (RM cardiac) are mai puține date în studiile ce privesc cardiopatia radioindusă. Cu toate acestea, RM cardiac oferă cu acuratețe mare informații privind modificările morfologice și funcționale ale tuturor structurilor cardiace. Tehnici noi RM pot furniza date despre anomaliile funcționale regionale miocardice, incluzând imagistica deformării miocardice [74].

PREVENȚIA ȘI TRATAMENTUL CARDIOTOXICITĂȚII

Prevenția și tratamentul cardiotoxicității antraciclin-induse

Reacțiile adverse cardiace care apar în urma tratamentului antineoplazic, indiferent dacă ne referim la chimioterapie sau radioterapie au ca rezultat reducerea calității vieții pacienților [69].

Antraciclinele induc efecte cardiotoxice prin multiple mecanisme, dar principala cale o reprezintă producerea radicalilor liberi de oxigen. În consecință, limitarea producerii acestor compuși ar putea atenua disfuncția ventriculară antraciclin-indusă.

Prevenția primară a cardiotoxicității propune încadrarea pacienților aflați în tratament cu antracicline în stadiul A de insuficiență cardiacă (pacienți la risc pentru insuficiența cardiacă, fără boală cardiacă structurală sau simptome) [75].

Strategii pentru prevenția cardiopatiei antraciclin-induse:

- Identificarea pacienților cu risc crescut pentru cardiotoxicitate, corectarea factorilor de risc (fumat, hipertensiune arterială, diabet, dislipidemie, obezitate) și managementul comorbidităților [9, 76]. Uneori poate fi necesar suport psihologic, pacienții neoplazici fiind susceptibili pentru cardiomiopatia Takotsubo, denumită și cardiomiopatia de stres ca urmare a anxietății prelungite și depresiei cronice la care se adaugă efectele chimioterapiei [23].
- Intensificarea monitorizării cardiace pentru detecția precoce a disfuncției cardiace [39].
- Limitarea dozei totale cumulative la 450 mg/mp pentru doxorubicină sau doze echivalente pentru alte antracicline. Nu există doză de doxorubicin ce poate fi considerată sigură, chiar și doze de 100 mg/mp au fost asociate cu reducerea funcției cardiace [12, 77].

- Prelungirea timpului de administrare (24-96h) și fracționarea dozelor de antraciline [13, 39].
- Forma liposomală a antracinelor- scade nivelul circulant de doxorubicină, dar crește concentrația la nivel tumoral [78].
- Administrarea analogilor de antraciline, precum epirubicin, idarubicin sau mitoxantrone la pacienții cu disfuncție cardiacă subiacentă. Eficacitatea antitumorală similară sau ușor diminuată a acestora este contrabalansată de efectul cardiotoxic mult mai mic [5].
- Utilizarea agenților cardioprotectivi concomitent cu doxorubicin (exemplu: dexrazoxane, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocații receptorilor angiotensinei (ARB), betablocante (BB), antiagregante și anticoagulante, statina). (Tabel 6).

Tabel 6- Strategii potențial cardioprotective (adaptat după ESMO 2020)

Terapie potențial cardioprotectivă	Mecanism de acțiune
Dexrazoxane	-scade formarea radicalilor liberi de oxigen prin prevenirea formării complexelor fier-antraciline -reduce distrucția ADN antracilin-indusă ca urmare a inhibării complexului de clivaj Top2-ADN
IECA	-atenuază stresul oxidativ și formarea fibrozei interstițiale -îmbunătățește balanța calciului, metabolismul cardiomiocitelor și funcția mitocondrială -exemplu: Enalapril -blocați receptorii aldosteron(ARB)- Candesartan, în caz de intoleranță la IECA
BB	-diminuă stresul oxidativ -efect lusitrop -exemplu: Carvedilol, Nebivolol
Antiagregant	Aspirina
Anticoagulant	-tromboprofilaxie -exemplu: Enoxaparina/ Apixaban/ Rivaroxaban
Statina	Efecte antioxidante -exemplu: Atorvastatina, Pravastatina
Exercițiul fizic	-scade formarea radicalilor liberi -efect anti-apoptotic -îmbunătățește metabolismul energetic prin creșterea activității AMPK

Dexrazoxane- chelator de fier ce interferează cu producerea radicalilor liberi de oxigen. Indicațiile de administrare sunt restrânse pentru pacientele cu cancer mamar metastatic care au primit o doză cumulativă de 300 mg/mp doxorubicin din cauza posibilității interferării cu efectul antineoplazic dar și alte reacții adverse precum supresie medulară sau neutropenie febrilă [23, 79].

IECA (enalapril, zofenopril, lisinopril)- prezintă proprietăți antioxidante; încetinește progresia disfuncției cardiace și îmbunătățește prognosticul. Se inițiază în cazul disfuncției moderate VS [75, 80]. Betablocante: carvedilolul a fost cel mai folosit în trialuri clinice și la care s-a observat efect cardioprotector chiar și după o doză de 300 mg/mp doxorubicină. Aparent efectul cardioprotector se datorează activității antioxidante, și nu efectului său simpaticolitic. Studii preclinice sugerează cardioprotecție superioară pentru betablocantele cardioselective în comparație cu cele non-selective, în special pentru carvedilol și nebivolol [79].

Combinăția sacubitril/valsartan (inhibitor de neprilizină și blocantul receptorului de angiotensină 1, ARNI) și-a dovedit eficacitatea în tratamentul insuficienței cardiace cronice cu FEVS redusă. Efecte precum îmbunătățirea disfuncției diastolice, anti-remodelarea VS, ameliorarea simptomatologiei și performanța crescută la testul de mers 6 minute au fost observate pe loturi mici de pacienți cu cardiopatie antracilin-indusă, fiind necesare studii mai ample pentru confirmarea acestor beneficii [81].

Statinele prezintă efecte pleiotrope, inclusiv efect antioxidant și antiinflamator, posibil și efect antitumoral [82]. Asociat terapiei cardioprotectoare, se recomandă efectuarea activității fizice regulate, de cel puțin 150 minute/săptămână pentru o condiție fizică ameliorată, o toleranță mai bună a tratamentului chimioterapic și pentru ameliorarea calității vieții. Alte antioxidante cu efecte cardioprotective limitate sunt vitamina C, glutation redus, acidul ursolic și ambroxolul [11].

În pofida măsurilor antementionate, riscul dezvoltării cardiopatiei persistă, iar din momentul stabilirii diagnosticului de insuficiență cardiacă congestivă evoluția este de obicei progresivă și ireversibilă [40]. Nu există tratament specific pentru insuficiența cardiacă produsă de antraciline, măsurile terapeutice actuale se limitează la administrarea de IECA, ARB, betablocante și diuretice pentru limitarea congestiei sistemice, digoxin și profilaxie tromboembolică în cazul apariției tulburărilor de ritm [75].

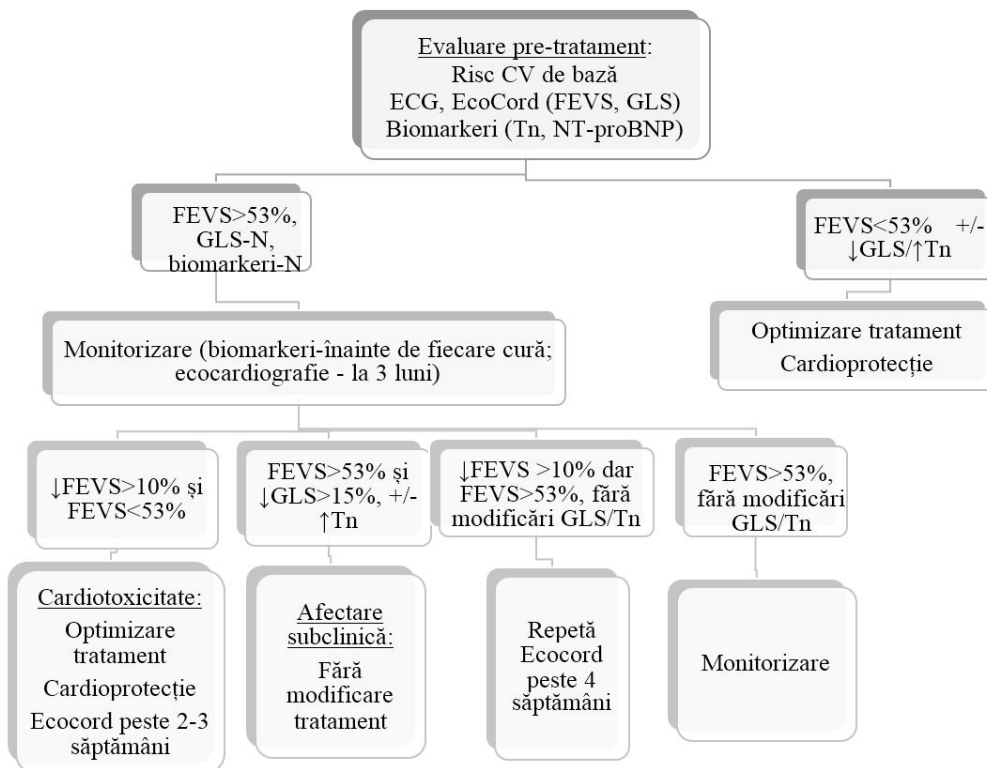


Fig. 4 - Algoritm de diagnostic și management al cardiopatiei antraciclina-induse (ECG-electrocardiograma, CV-cardiovascular, EcoCord- ecografie cardiacă, FEVS- fracție de ejeție ventricul stâng, GLS- strain longitudinal global, Tn- troponine).

Gradul disfuncției ventriculare este un factor determinant pentru decizia de a continua tratamentul cu antraciclina, astfel la pacienții la care se preconizează un beneficiu antineoplazic important, doxorubicina se poate administra cât timp FEVS se menține peste 40% și se recomandă inițierea terapiei cardioprotectoare cu IECA, ARB în caz de intoleranță la IECA și BB. Dacă există disfuncție cardiacă preexistentă, cu FEVS < 40%, se recomandă chimioterapie de linie a 2-a, cu mai puține efecte adverse cardiace, chiar dacă efectul antitumoral este mai puțin potent decât dacă s-ar administra antraciclina. În absența altor opțiuni terapeutice, se pot administra antraciclina la pacienții cu FEVS în intervalul 30-50% sub strictă monitorizare. Tratamentul cu antraciclina se va sista dacă se înregistrează o reducere a FEVS de minim 10% sau dacă FEVS < 30%. Nu se recomandă administrarea antraciclinelor la pacienții cu FEVS < 30% [44, 75]. (Fig. 4).

În situații particulare, în funcție de tipul neoplaziei, speranța de viață și comorbidități se ia în considerare implantarea dispozitivelor cardiace precum defibrilatorul cardiac implantabil sau terapia de resincronizare

cardiacă pentru ameliorarea simptomatologiei insuficienței cardiace. Dispozitivele de asistare ventriculară pentru insuficiența cardiacă avansată au dovedit rezultate similare pentru cardiopatia antraciclina-indusă și cardiopatii de altă etiologie, prognosticul fiind rezervat [7].

Transplantul cardiac rămâne, teoretic, ultima speranță pentru pacienții cu insuficiență cardiacă ireductibilă indusă de antraciclina. Practic, accesibilitatea la o astfel de procedură la un pacient neoplazic este imperceptibilă [11].

Prevenția și tratamentul cardiotoxicității induse de alți agenți chimioterapeutici

Dacă pentru antraciclina este demonstrată cardiotoxicitatea de tip 1, pentru transtuzumab, sunitinib și alte molecule de generație nouă este caracteristică toxicitatea de tip 2, cu mențiunea că există terapii țintite pentru care nu au fost raportate reacții adverse cardiace, un exemplu fiind afatinib, un inhibitor ireversibil de HER2 și HER 4 (human epidermal growth factor receptor) aprobat pentru cancerul pulmonar avansat [83].

Reevaluarea cardiacă periodică (la fiecare 12 săptămâni) se ia în considerare pentru pacienții tratați cu anticorpi monoclonali, mai ales dacă au fost tratați anterior cu antraciclina [84].

Administrarea concomitentă de antraciclina și terapie moleculară țintită poate conduce la niveluri serice înalte din cauza afectării căii de metabolizare prin intermediul citocromului p450 sau inhibării transportului mediat de glicoproteina P a moleculelor țintă. Interacțiunile medicamentoase sunt foarte frecvente și îngreunează abordarea terapeutică. Medicamente precum amiodarona, dronedarona sau blocantele canalelor de calciu prezintă un potențial de interacțiune cu aproape toate moleculele folosite în tratamentul țintit al cancerului. De asemenea, efecte precum bradicardia sau hipotensiunea impun limitarea medicamentelor cu acțiune asupra nodului atrio-ventricular [85].

Dacă se înregistrează o scădere a FEVS >15% în timpul terapiei oncologice cu molecule țintă, se recomandă întreruperea acestora și inițierea tratamentului standard pentru insuficiența cardiacă cu betablocante în asocieră cu IECA/ARB. Cardiotoxicitatea indusă de terapiile biologice țintite poate fi permanentă, chiar și în cazul discontinuării administrării [21].

Abordări terapeutice specifice pentru diverși agenți antineoplazici:

- TRASTUZUMAB- au fost propuse mai multe strategii în vederea limitării cardiotoxicității fără compromiterea eficacității, inclusiv

limitarea combinării chimioterapeutice sau scurtarea duratei tratamentului [10]. Pentru disfuncția de ventricul stâng, cu FEVS<50% asociată sau nu cu simptome de insuficiență cardiacă se poate lua în considerare administrarea de medicamente cardioprotective, precum IECA și BB [53]. În eventualitatea unei scăderi severe a FEVS sau apariției simptomatologiei de insuficiență cardiacă se oprește administrarea transtuzumab [71].

- RITUXIMAB- se recomandă întreruperea tratamentului la pacienții care prezintă aritmii severe și cardiotoxicitate semnificativă [40].

- INHIBITORII VEGF - Reacția adversă particulară pentru inhibitorii de VEGF (vascular endothelial growth factor) este hipertensiunea arterială nou-instalată. În timp ce recomandările privind stilul de viață la pacienții neoplazici pot fi dificil de îndeplinit, medicația antihipertensivă este necesară pentru diminuarea riscului de AVC, infarct miocardic sau insuficiență cardiacă, cu mențiunea că pot exista episoade de hipotensiune arterială de rebound [25].

Tromboprofilaxia este un punct critic în managementul pacienților neoplazici tratați mai ales cu medicamente antiangiogenice, talidomida, bevacizumab sau hormonoterapie deoarece tromboembolismul poate conduce la deces [86].

Mai mulți compuși din grupa inhibitorilor de tirozin-kinază prelungesc intervalul QT și cresc riscul apariției aritmiilor. Se recomandă evaluare electrocardiografică și electrolitică regulată [24]. De asemenea, aceste medicamente induc disfuncție plachetară și cresc riscul de sângerare [87].

- 5-FLUOROURACIL: tratamentul se va administra sub monitorizare la pacienții cu afectare cardiacă preexistentă. În eventualitatea apariției reacțiilor adverse agentul se va stopa și nu va mai fi readministrat niciodată din cauza potențialelor efecte adverse mai severe la reexpunere [40].

- CICLOFOSFAMIDA- efectele toxice cardiace sunt acute, indiferent de doză și se remit complet după sistarea administrării. Se ia în considerare readministrarea după remiterea simptomatologiei și creșterea FE>50% [88]

- PACLITAXEL se asociază frecvent cu hipotensiune și bradicardie, fără a necesita reducerea dozelor sau stoparea administrării [40].

- INHIBITORII DE PROTEAZOM (carfilzomib, bortezomib): prevenția se bazează în principal pe controlul factorilor de risc, reducerea dozei sau întreruperea temporară. Poate fi utilă administrarea de IECA sau ARB și betablocante [26].

STRATEGII PENTRU A DIMINUA DOZA DE RADIȚII ASUPRA CORDULUI

Iradierea cordului se asociază cu reducerea supraviețuirii ca urmare a reacțiilor adverse cardiace, chiar dacă progresele tehnologice au înregistrat o reducere substanțială a dozelor totale la care este expus cordul [55].

Dezideratul radioterapiei este reducerea cât mai mare posibil a expunerii țesuturilor sănătoase în timpul administrării dozei optime specifice tipului histologic de cancer, dimensiunilor și poziției formațiunii tumorale [71].

Este necesară cuantificarea riscului individual cardiovascular înainte de inițierea radioterapiei. Dacă sunt detectate anomalii, se recomandă un plan terapeutic interdisciplinar [73].

Pentru a diminua doza totală la care este expus cordul se practică diverse tehnici, precum: folosirea unei mese speciale, de exemplu, pentru pacientele cu neoplasm mamar, ce se însoțește în studii de reducerea cu până la 60% a dozei de radiații asupra cordului; apneea postinspiratorie în supinație - reduce doza de iradiere la nivelul cordului, fără a compromite volumul-țintă [62, 89]. Radioterapia folosind dispozitive avansate, accelerator liniar de fotoni, surse multiple sau rotaționale ale fasciculelor de radiație (fotoni/electroni) – arc-terapia modulată volumetric (VMAT); unde de radiație modulate în intensitate (IMRT), radioterapia ablativă stereotactică sunt alte modalități de a reduce la minim dozele primite de țesuturile normale, alături de radioterapia conformațională 3D [68, 71, 72].

Nu există încă un tratament disponibil pentru efectele adverse ale radioterapiei, cu excepția diminuării dozelor sau a numărului de ședințe (cu creșterea dozelor per ședință). Studii recente au arătat asocierea acestor regimuri de iradiere cu mortalitate redusă cardiovasculară (U.K. FAST Trial; 915 pacienți, urmărire 10 ani, 50Gy/25 ședințe vs 5.7-6 Gy/5 ședințe; U.K. FAST-FORWARD Trial (4000 pacienți, urmărire 71,5 luni), 40 Gy/15 ședințe (control), 27Gy/5 ședințe, 26 Gy/5 ședințe).

Managementul pacienților radiotratați presupune identificarea și tratarea factorilor de risc, modificarea stilului de viață [29]. S-au propus administrarea profilactică de colchicină, statină sau metformin, în principal datorită proprietăților antiinflamatorii, dar sunt necesare studii ample pentru a demonstra eficacitatea acestora [68].

URMĂRIREA DUPĂ FINALIZAREA TRATAMENTULUI ANTINEOPLAZIC

Urmărirea pacienților postchimioterapie

După terminarea tratamentului chimioterapic se recomandă screening periodic clinic, biologic și imagistic, mai ales dacă dozele cumulative de chimioterapie au fost considerabile (> 250 mg/mp pentru doxorubicină sau >600 mg/mp pentru epirubicină) [4].

Pentru cazurile asimptomatice, cu o doză cumulativă de doxorubicin ≤ 240 mg/mp, evaluarea funcției cardiace convențional, prin măsurarea FEVS și/sau evaluarea performanței ventriculare cu ajutorul GLS (strain longitudinal global) se recomandă la sfârșitul tratamentului și la 6 și 12 luni după finalizarea acestuia, până la 2 ani, cu posibilitatea reevaluării periodice având în vedere că reacțiile adverse cardiotoxice, în special insuficiența cardiacă, pot apărea la mulți ani după terminarea tratamentului chimioterapic. Screeningul imagistic prin ecocardiografie la pacienții tratați cu antracicline, asimptomatici din punct de vedere cardiovascular, la mai mult de 2 ani de la finalizarea tratamentului, nu are indicații ferme, rămânând la aprecierea clinicianului în funcție de particularitățile individuale (comorbidități, cumul de factori de risc).

Dacă doza totală de doxorubicină este mai mare de 240 mg/mp, se indică reevaluare cardiacă după fiecare 50-100 mg/mp. De asemenea, se indică reevaluare în situația apariției de noi semne/simptome reprezentative pentru insuficiența cardiacă [49].

Reevaluarea cardiacă periodică ar trebui efectuată indefinit la pacienții care prezintă disfuncție ventriculară sau insuficiență cardiacă indusă de chimioterapie, indiferent de agentul chimioterapeutic utilizat. Similar, terapia cardioprotectoare se administrează permanent, chiar și în situația ameliorării disfuncției ventriculare [44].

Urmărirea pacienților postradioterapie

Recomandările actuale de urmărire a pacienților postiradiere includ în primul rând o evaluare la terminarea tratamentului pentru cei care au fost expuși la > 30 Gy (sau > 2Gy/fracție) și în mod special dacă au urmat înainte tratament chimioterapic cu antracicline sau trastuzumab. De asemenea, pentru cei cu iradiere a hemitoracelui stâng, la pacienții cu vârsta < 50 ani la momentul iradierii sau la cei la care protecția a fost insuficientă.

Se recomandă de asemenea evaluare anuală până la 5 ani, iar la 5 ani și peste, sunt recomandate examen ecografic și teste de stres ecografice

pentru diagnosticul ischemiei miocardice, anual sau la 3-5 ani. În ce privește modificările morfologice și/sau funcționale valvulare, evaluarea ecografică este indicată după o perioadă mai lungă – la 10 ani. De principiu, nu este indicată evaluare screening pentru ischemie la pacienții asimptomatici, iar pentru cei simptomatici se recomandă CT cardiac pentru diagnostic sau înaintea unei intervenții chirurgicale cardiace [65].

BIBLIOGRAFIE

1. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer- A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012; 35:2402-2411.
2. Shank Coviello J. Cardiovascular and cancer risk: the role of cardio-oncology. *Journal of the advanced practitioner in Oncology*. 2018; 9 (2):160-176.
3. Pizzino F, Vizzari G, Bomzer CA, Qamar R, Carerj S, Zito C, Khandheria BK. Diagnosis of chemotherapy induced cardiotoxicity. *J Patient Cent Res Rev*. 2014;1:121-127.
4. Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician. *Clinical Medicina Insights*. 2019; 13:1-11.
5. Morales Yera RA, Perez LS, Diaz AT. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *CorSalud*. 2018; 10(1):68-77.
6. Kamphuis J, Linschoten M, Cramer M, et al. Early-and late anthracycline-induced cardiac dysfunction: echocardiographic characterization and response to heart failure therapy. *Cardio-Oncology*. 2020; 6:23.
7. Araujo-Gutierrez R, Ibarra-Cortez S, Estep J et al. Incidence and outcomes of cancer treatment-related cardiomyopathy among referrals for advanced heart failure. 2018; 4:3.
8. Narayan HK, Ronghui Xu, Forsch N et al. Atlas- based measures of left ventricular shape may improve characterization of adverse remodelin in anthracycline- exposed childhood cancer survivors: a cross-sectional imaging study. *Cardio-Oncology*. 2020; 6:13.
9. Virizuela JA, Garcia AM, Santaballa A et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity. *Clinical and Translational Oncology*. 2019; 21:94-105.
10. Adao R, Gilles de Keulenaer, Leite-Moreira A, Bras-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention. *Portuguese Journal of Cardiology*. 2013; 32(5):395-409.
11. Danúbia Silva dos Santos, Regina Coeli dos Santos Goldenberg. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy. *Cardiotoxicity*, Wenying Tan, IntechOpen. 2018.
12. De Angelis A, Urbanek K, Capetta D, Piegari E et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardio-Oncology*. 2016; 2:2.
13. Murabito A, Hirsch E, Ghigo A. Mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity: is mitochondrial dysfunction the answer?. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020; 7:35.
14. Bouwer NI, Liesting C, Kofflard M, et al. NT-proBNP correlates with LVEF decline in HER2- positive breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cardio-Oncology*. 2019; 5:4.

15. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *Precision Oncology*. 2017; 1:31.
16. Sentürk T, Kanat O, Evrensel T, Aydinlar A. Capecitabine-induced cardiotoxicity mimicking myocardial infarction. *Neth Heart J*. 2009; 17(7-8):277-280.
17. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, Oakes M, McGuire W, Reed E, Gibbs H, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;(15):117-30.
18. Hu Y, Sun B, Zhao B, Mei D, Gu Q, Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(52).
19. Orphanos G, Ioannidis G, Ardavanis A. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncologica*. 2009; 48:964-970.
20. Chen MH, Kerkelä R, Force T. Mechanisms of Cardiac Dysfunction Associated With Tyrosine Kinase Inhibitor Cancer Therapeutics. *Circulation*. 2008; 118(1):84-95.
21. Moey M, Liles D, Carabello B. Concomitant use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors prevent trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2+ breast cancer patients: an institutional retrospective study. *Cardio-Oncology*. 2019; 5:9.
22. Ky B, Kondapalli L, Lenihan D. Cancer survivorship: Cardiovascular and respiratory issues. *UpToDate*. 2020.
23. Dong J, Chen H. Cardiotoxicity of anticancer therapeutics. *Frontiers in Cardiovascular Medicina*. 2018; 5:9.
24. Pinkhas D, Smith S. Assesment of pazopanib-related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development. *Cardio-Oncology*. 2017; 3:5.
25. Wasserstrum Y, Kornowski R, Raanani P, Leader A, Pasvolsky O, Iakobishvili Z. Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens. *Cardio-Oncology*. 2015; 1:6.
26. Mendez-Toro A, Diaz-Brochero C, Acosta-Gutierrez E. Carfilzomib induced cardiotoxicity in a multiple myeloma patient. *Cardio-Oncology*. 2020; 6:17.
27. Chen J.H, Lenihan D, Phillips S, Harrel S, Cornell R. Cardiac events during treatment with proteasome inhibitor therapy for multiple myeloma. *Cardio-Oncology*. 2017; 3:4.
28. Kelleni M, Abdelbasset M. Drug induced cardiotoxicity: mechanism, prevention and management. *Cardiotoxicity*. 2018; 23(1):109-122.
29. Clark R, Marin T, McCarthy A et al. Cardiotoxicity after cancer treatment: a process map of the patient treatment journey. *Cardio-Oncology*. 2019; 5:14.
30. Petit S, Kirch R. Do current approaches to assessing therapy related adverse events align with the needs of long-term cancer patients and survivors? *Cardio-Oncology*. 2018; 4:5.
31. Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, Sandri MT, Cipolla C. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy, Expert Review of Molecular Diagnostics. 2017; 17(3):245-256.
32. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, et al. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016; 87:202–223.

33. Fernandes CJ, Morinaga L, Alves Jr JL, Castro M, Calderaro D, Jardim C, Souza R. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *European Respiratory Review*. 2019; 28:180119.
34. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*. 2016; 37:2768–2801.
35. Yuri D`Alessandra. Early diagnosis of doxorubicin-induced cardiotoxicity: The miRNA way. *Cardiovascular Disorders and Medicine*. 2017; 2(4):1-3.
36. Alvarez-Cardona J, Zhang K, Mitchell J, Zaha V, Fisch M, Lenihan D. Cardiac biomarkers during cancer therapy. *JACC: Cardiooncology*. 2020; 2:5.
37. Michel L, Mincu R, Mahabadi A, Settelmeier S, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2020; 22:350-361.
38. Marinko T, Dolenc J, Bilban-Jakopin C. Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. *Radiol Oncol*. 2014; 48(2):105-112.
39. Cai F, Falar Luis M, Lin X, Wang M, Cai L, Gen C, Biskup E. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment (Review). *Molecular and clinical oncology*. 2019; 11:15-23.
40. Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman M. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *The journal of supportive oncology*. 2004; 2:3.
41. Trapani D, Zagami P, Nicolo E, Pravettoni G, Curugliano G. Management of cardiac toxicity induced by chemotherapy. *Journal of clinical medicine*. 2020; 9:2885.
42. Chung R, Kumar Ghosh A, Banerjee A. Cardiotoxicity: precision medicine with imprecise definitions. *Open heart*. 2018; 5.
43. Seraphim A, Westwood M, Bhuva A, Crake T et al. Advanced imaging modalities to monitor for cardiotoxicity. *Current treatment options in oncology*. 2019; 20:73.
44. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020; 31 (2):171-190.
45. Liu J, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain imaging in cardio-oncology. *JACC: Cardiooncology*. 2020; 2:5.
46. Mihalcea D, Florescu M, Bruja R, Patrascu N, Vladareanu AM, Vinereanu D. 3D echocardiography, arterial stiffness, and biomarkers in early diagnosis and prediction of CHOP- induced cardiotoxicity in non-Hodgkin`s lymphoma. *Scientific reports*. 2020; 10:18473.
47. Madonna R. Early diagnosis and prediction of anticancer drug-induced cardiotoxicity: from cardiac imaging to „Omics” technologies. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70(7):576-582.
48. Planek MI, Manshad A, Hein K et al. Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction. *Cardio-Oncology*. 2020; 6:10.
49. Floyd J, Morgan J. Cardiotoxicity of non-anthracycline cancer chemotherapy agents. *Uptodate*. 2020.

50. Palana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal- Cardiovascular Imaging*. 2014; 15: 1063-1093.
51. Brann A, Bai CJ, Hibbeln JF, Williams K, Okwuosa T. A comparative assessment of coronary artery calcification on chest CT scans of patients referred to a cardio-oncology clinic. *Cardio-Oncology*. 2016; 2:7.
52. Habibian M, Lyon A. Monitoring the heart during cancer therapy. *European Heart Journal Supplements*. 2019; 21:44-49.
53. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2012; 23:155-166.
54. Atkins K, Rawal B, Chaunzwa T et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease and mortality in patients with lung cancer. *Journal of the American college of cardiology*. 2019; 73:23.
55. Ricco A, Slade A, Canada J, Grizzard J, Dana F, Gharai LR, et al. Cardiac MRI utilizing late gadolinium enhancement (LGE) and T1 mapping in the detection of radiation induced heart disease. *Cardio-Oncology*. 2020; 6:6.
56. Canada JM, Thomas G, Trankle C, Carbone S et al. Increased C-protein is associated with the severity of thoracic radiotherapy-induced cardiomyopathy. *Cardio-Oncology*. 2020; 6:2.
57. Ping Z, Peng Y, Lang H, Xinyong C, Zhiyi Z, Xiaocheng W, Hong Z, Liang S. Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020; 3579143.
58. Van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM, Bantema-Joppe EJ, van Dijk LV, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(11):1171-1178.
59. Bates JE, Howell RM, Liu Q, Yasui Y, Mulrooney DA, Dhakal S, Smith SA, et al. Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: an analysis of the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(13):1090-1101.
60. Jacob S, Pathak A, Franck D, Latorzeff I, Jimenez G, Fondard O, Lapeyre M, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiation Oncology*. 2016; 11:54.
61. Yusuf WS, Sami S, Daher I. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiology research and practice*. 2011; 4:66.
62. Lewis G, Farach A. Cardiovascular toxicities of radiation therapy. *Methodist Debaque Cardiovascular Journal*. 2019; 4:15.
63. Kirovaa Y, Tallet A, Aznar MC, Loapa P, Bouali A, Bourcier C. Radio-induced cardiotoxicity: From physiopathology and risk factors to adaptation of radiotherapy treatment planning and recommended cardiac follow-up. *Cancer/Radiothérapie*. 2020; 24: 576–585.
64. Schlaak RA, SenthilKumar G, Boerma M, Bergom C. Advances in preclinical research models of radiation-induced cardiac toxicity. *Cancers*. 2020; 12: 415.

65. Desai MY, ChrJellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-associated cardiac disease - A practical approach to diagnosis and management. *JACC: Cardiovascular imaging*. 2018; 11 (8): 1132-1149.
66. Li VW, Liu AP, Ho KK, Yau PW, Cheuk D, Cheung Y. Resting and exercise arterial dysfunction in anthracycline-treated adult survivors of childhood cancers. *Cardio-Oncology*. 2018; 4:9.
67. Little M, Lipshultz S. Low dose radiation and circulatory diseases: a brief narrative review. *Cardio-Oncology*. 2015; 1:4.
68. Koutroumpakis E, Palaskas N, Lin S et al. Modern radiotherapy and risk of cardiotoxicity. *Chemotherapy*. 2020; 65:65-76.
69. Marinko T. Pericardial disease after breast cancer radiotherapy. *Radiology and Oncology*. 2019; 53(1):1-5.
70. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiology research and practice*. 2011; 317659.
71. Walls GM, Lyon AR, Harbinson MT, Hanna GG. Cardiotoxicity following cancer treatment. *Ulster Medical Journal*. 2017; 86(1):3-9.
72. Nichols EM, Modiri A, Mohindra P. Cardiotoxicity and radiation therapy: a review of clinical impact in breast and thoracic malignancies. *Applied radiation oncology*. 2020.
73. Mrotzek SM, Rassaf T, Totzeck M. Cardiovascular damage associated with chest irradiation. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020; 7:41.
74. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal of Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):721-740.
75. Volkova M, Russel R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current Cardiology Reviews*. 2017; 7 (4):214-220.
76. Schoormans D, Pedersen S, Dalton S, Rottmann N, Poll-Frase L. Cardiovascular co-morbidity in cancer patients: the role of psychological distress. *Cardio-Oncology*. 2016; 2:9.
77. Moudgil R, Yeh E. Mechanisms of cardiotoxicity of cancer chemotherapeutic agents: cardiomyopathy and beyond. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016; 32(7):863-870.
78. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Maedica- a journal of clinical medicine*. 2013; 8(1):59-67.
79. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020; 7:26.
80. Neilan T, Asnani A, Tripathy D, Scherrer-Crosbie M. Prevention and management of cardiotoxicity. *Uptodate*. 2020.
81. Gregorietti V, Lopez Fernandez T, Costa D, Ortega Chahla E, Daniele A. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardiotoxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardio-Oncology*. 2020; 6:24.
82. Shalkey Hahn V, Lenihan D, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *Journal of the American Heart Association*. 2014. 3(2).
83. Ewer M, Patel K, O'Brien D, Lorence R. Cardiac safety of afatinib: a review of data from clinical trials. *Cardio-Oncology*. 2015; 1:3.

84. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2010; 21 (5):277-282.
85. Asnani A, Manning A, Mansour M, Ruskin J, Hochberg E, Ptaszek L. Management of atrial fibrillation in patients taking targeted cancer therapies. *Cardio-Oncology*. 2017; 3:2.
86. Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, Shamoun F, Knuttinen M , Naidu S, Oklu R. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017; 7(3):178-185.
87. Pasvolsky O, Leader A, Iakobishvili Z, Wasserstrum Y, Kornowski R, Raanani P. Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Cardio-Oncology*. 2015; 1:5.
88. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, et al. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2013; 1(1).
89. Hufnagle J, Goyal A. Radiation therapy induced cardiac toxicity. Stat Pearls Publishing, Treasure Island (FL). 2020.

CAPITOLUL 8

DEPRESIA ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE

Liana Ioana Grigorescu

Depresia și bolile cardiovasculare reprezintă o asociere comorbidă importantă și severă. Astfel, în timp ce bolile cardiovasculare sunt cauza a 16,7 milioane de decese anual, în special prin infarct miocardic (IM) și accidente cerebrale vasculare (AVC), depresia afectează peste 120 de milioane de pacienți în întreaga lume, devenind cea mai frecventă cauză de dizabilitate. Mai mult, în 2030 se preconizează că depresia să reprezinte prima cauză de morbiditate. Studii epidemiologice elaborate au confirmat aceasta asociere în care cele două entități evoluează bidirecțional. Datorită impactului potențial al depresiei asupra calității vieții și a sistemului cardiovascular, American Heart Association a recomandat screening-ul de rutină a depresiei tuturor pacienților cardiaci, prin chestionare detaliate. (1) Cu toate acestea, în ciuda disponibilității acestor instrumente de screening ușor de utilizat și a tratamentelor eficiente, depresia este subrecunoscută și subtratată la pacienții cu afectare cardiovasculară. Incidența celor două afecțiuni este mai frecventă în țările industrializate, remarcându-se prin numărul cel mai mare de internări și decese intraspitalicești. (2) Evaluarea pacienților în studii de prevenție secundară (EUROASPIRE) decelează că la pacienții spitalizați pentru afecțiuni cardiovasculare procentajul de asociere cu depresie sau anxietate este foarte crescut (35 % bărbați, 65% femei). Trialul (ENRICH) consemnează de asemenea că peste 75 % dintre pacienții diagnosticați cu infarct miocardic au elemente de depresie în cursul spitalizării. (3)

Din punct de vedere *epidemiologic* se pare că 31-45% dintre pacienții cu boală coronariană, inclusiv cei cu angină instabilă sau infarct miocardic prezintă și simptome depresive semnificativă clinic în timp ce 15-20% dintre pacienții cu boală coronariană îndeplinesc criteriile complete pentru tulburarea depresivă majoră. Date similare și concordante s-au comunicat și pentru cei cu insuficiență cardiacă, fibrilație atrială sau cu defibrilator-cardioverter implantabil la care s-a decelat o prevalență de 36% pentru simptome depresive și 20% pentru tulburarea depresivă majoră. (4) Dintre pacienții supuși intervenției chirurgicale de bypass coronarian, aproximativ 30-40% îndeplinesc criteriile pentru tulburare distimică, episoade depresive

minore sau majore gravitatea fiind asociată cu sexul feminin, vârstă tânără, statutul socioeconomic redus. Depresia post intervenție cardiovasculară este cel mai bine prezisă de prezența apriori a simptomatologiei de tip anxios și depresiv. Clasa de severitate a insuficienței cardiace conform New York Heart Association (NYHA), a fost de asemenea legată de depresie. (5) Nu există însă o asociere temporală certă între instalarea manifestărilor depresive și evenimentul cardiovascular, dar beneficiul depresiei postcardiace este acela că se poate remite prin corectarea stilului de viață și a stresului.

Mecanismul asocierii fiziopatologice al celor două patologii este major, complex și interactiv și include sistemul nervos autonom, sistemul neuroendocrin, sistemul imun și structuri vasculare și hematologice. Toate aceste anomalii au fost descrise la cei cu depresie și boli cardiovasculare fiind unanim acceptat că trigger-ul comun este stresul. (6)

Stresul orientează balanța homeostatică spre sistemul nervos autonom (SNA) cu activare simpatică și scăderea tonusului vagal. În felul acesta se creează un status proinflamator care afectează reglarea neurotransmițătorilor, în special transmiterea serotoninergică și de aceea terapia antidepresivă oferă un real beneficiu acestor pacienți. Există o variație individuală de susceptibilitate la stres, răspundere și resemnare condiționate de mulți factori. Astfel, în depresie apar modificări psihopatologice cu activarea sistemului autonom nervos, tulburări de ritm, agregare plachetară, modificări neuroendocrine și imune cu efect negativ evident pe afecțiunea cardiovasculară. Stilul de viața, consumul de alcool, fumatul, sedentarismul, lipsa de aderență la medicație, parțial datorită reacțiilor adverse, toate joacă un rol important influențând factorii biologici. De asemenea factorii de risc cardiovasculari tradiționali precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia și obezitatea joacă un rol variabil în definirea comorbidității, dar și al prognosticului. (7)

Stresul psihic și consecințele sale pot produce modificări profunde în fiziologia SNC și al sistemului nervos autonom, ale organelor periferice, sistemului endocrin, vascular și imunitar, modificări de intensitate și durată diferite cu variabilitate și vulnerabilitate individuală. Această variabilitate se bazează în mare parte pe vulnerabilitatea genetică individuală la stres, modificările epigenetice și rezistența la stres. O boală de ordin fizic sau psihic este generatoare de stres, iar stresul cronic duce la modificări omniprezente ale statusului mental și la modificări patologice ale funcției și structurii sistemului cardiovascular. Consecința este apariția de leziuni ireversibile la nivel de țesuturi și organe. Așa cum postulase Selye (8), atunci când cerințele asupra organismului depășesc în cele din urmă resursele energetice disponibile și mecanismele de adaptare sistemul eșuează/cedează. Stresul

de orice natură (fizic, mental, mixt) induce pe termen variabil o tulburare a homeostaziei care duce în final la activarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale cu activarea componentei simpatice a SNA și în consecință reducerea tonusului vagal. Dezechilibrul funcției SNA, mai ales dacă este prelungit așa cum se întâmplă invariabil în cazul tulburărilor psihice, are efecte profunde asupra fiziologiei sistemului cardiovascular și imunitar. Consecințele psihofiziologice ale hiperactivității simpato-adrenale de stres în depresie asociate cu o scădere concomitentă a tonusului vagal pot duce la creșteri ale catecolaminelor plasmatică generând vasoconstricție, tahicardie și activare plachetară. Studiul Heart și Soul a stabilit în mod clar că la pacienții cu afectare cardiovasculară simptomele depresive sunt asociate cu niveluri crescute de norepinefrină. (9) Aceste modificări, individual și împreună, exercită efecte adverse asupra sistemului cardiovascular așa încât acțiunea catecolaminergică crescută și susținută asupra aparatului cardiovascular va duce la modificări ale factorilor hemodinamici. Scăderea tonusului parasimpatic poate declanșa tulburări de ritm (aritmii ventriculare), contribuind la mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu boală cardiovasculară și depresie. Sistemul parasimpatic este astfel strâns asociat etiopatogeniei depresiei deoarece tonusul vagal este corelat și cu reducerea angajamentului social și scăderea răspunsului la stimuli externi conform teoriei lui Porges. Scăderea frecvenței cardiace poate fi sever scăzută în BC sau insuficiența cardiacă și cu prognostic rezervat în IM (corelat cu vârsta, FEVS, aritmia).(10).

Asociate stresului sunt și *modificări neuroendocrine*. Hiperactivitatea axei HPA în depresie este o certitudine. Astfel, ca răspuns la stres CRF stimulează neuronii să crească sinteza și eliberarea de ACTH, β -endorphin și proopiomelanocortin de la nivelul hipofizei anterioare. Pacienții deprimați au nivele crescute de CRF în lichidul cefalorahidian, lipsa supresiei cortisolului la Dexametazonă, hipercortizolemie și hipertrofia glandelor pituitară și adrenală. Hipercortisolemia nu este benefică pentru hipocamp ceea ce conduce la inițierea aterosclerozei și injuriei endoteliale. De asemenea hipercortisolemia este responsabilă și de hipertrigliceridemie, hipertensiune arterială dar și disfuncție endotelială (4,5).

Efectele stresului sunt resimțite și la nivel vascular ceea ce prin diferite mecanisme comune asociază cele două patologii: depresia și boala cardiovasculară.

Inflamația apare în patologia cardiovasculară independent de depresie fiind deja cunoscut rolul ei în continuumul vascular ce conduce la ateromatoza. Numeroase studii descriu un status proinflamator în depresie, dar și relația strânsă cu disfuncția endotelială care este un preambul al aterosclerozei și aterotrombozei. Inflamația în depresie se traduce prin

creșterea nivelului de citokine (în special CRP, IL-1, IL-6), atât la pacienții cu, dar și fără antecedente cardiovasculare. Într-un studiu efectuat pe 908 pacienți fără patologie cardiovasculară cunoscută, Kop și asoc (2,11) au constatat că depresia prezice mortalitatea cardiovasculară, iar controlul markerilor inflamatori a redus asocierea cu 12,7% sugerând că inflamația a contribuit parțial la efectele depresiei asupra mortalității cardiovasculare. În mod similar, într-un studiu efectuat pe 559 femei cu suspiciune de ischemie miocardică Vaccarino și asociații au constatat că depresia prezice evenimentele cardiovasculare, iar controlul factorilor inflamatori (CRP, IL-6) reduce această asociere cu 20% sugerând din nou o contribuție semnificativă la efectele depresiei asupra evenimentelor coronariene. (4) Explicația ar consta în cel puțin două mecanisme potențiale care corelează cele două patologii. Interacțiunea neural-imună care în condiții de oboseală indusă în modele experimentale duce la creșterea nivelurilor de interferon, citokine inflamatorii alpha plasmatic, în timp ce nivelurile extracelulare de serotonină cresc în cortexul prefrontal medial. (12) Deci, în depresie, acțiunile reduse ale serotoninei la nivelul acestor receptori pot fi legate de creșterea plasmatică a citokinelor inflamatorii și efectelor asupra sistemului cardiovascular. Acest lucru ar explica beneficiul tratamentului cu un agonist al receptorilor de serotonină (5HT1A) pe reducerea efectelor oboselii. (13)

Studiile corelează acest beneficiu cu tipul de antidepresiv dar și durata tratamentului. În plus, timpul de normalizare a citokinelor nu coincide cu timpul de răspuns la tratamentul antidepresiv. Toate studiile găsesc însă o asociere temporală între îmbunătățirea statusului depresiv și normalizarea citokinelor. Astfel, administrarea concomitentă de antidepresive și anti-inflamatoare tip inhibitor COX-2 poate produce un răspuns mai rapid la pacienții depresivi sau să ducă la o ameliorare clinică mai evidentă. O serie de studii decelează efectul benefic antidepresiv la normalizarea citokinelor proinflamatorii chiar și la pacienții cu insuficiență cardiacă. (14)

Stresul mental are un rol esențial deoarece acționează ca un inițiator al cascadei unui complex de evenimente centrale și periferice ce conduce la activarea sistemului imun și un status proinflamator. Stresul psihologic pune amprenta pe integritatea și balanța homeostaziei în organism mai pronunțat decât unii factori patologici agresivi. Modificarea homeostatică este recunoscută de sistemul imun ceea ce-l obligă la măsuri de supraviețuire cu efect negativ. Restabilirea se face prin inițierea unui răspuns antiinflamator care persistă și se extinde, central și periferic în special la pacienții cu depresie cronică (2,4)

Disfuncția endotelială este o veriga patofiziologică descrisă și în depresie. Astfel, înțelegerea biologiei vasculare în conjuncție cu depresia prezintă secretul major al fenomenului. Ea este un fenotip intermediar critic

în relația dintre inflamație și BCV, aspect dovedit de creșterea moderată sau importantă a factorilor proinflamatori precum PCR și citokine proinflamatorii.(15) Oxidul nitric este principalul mediator al musculaturii netede cu rol vasodilatator, contribuind la vindecare prin relaxare musculară. Cu cât crește PCR înșă NO scade, TNF α reduce timpul de înjumătățire a codificării de către ARNm a NO sintazei cu reducerea consecutivă a producției de NO bazal. În felul acesta crește expresia adeziunii moleculare pentru leucocite și trombocite inducându-se în felul acesta un status procoagulant. Unii cercetători au postulat că disfuncția endotelială, analizată ca biomarker pentru ateromatoză arterială, poate fi considerată și un marker pentru depresie. În egală măsură pot fi incriminate la nivel endotelial proliferarea musculaturii netede, formarea de depozite în matricea extracelulară precum și trombogeneză, procese ce cresc complexitatea injuriei locale.(16)

BDNF (brain derived neurotrophic factor) poate juca de asemenea un rol important în legătură dintre depresie și afectarea cardiovasculară. (17) Semnalizarea BDNF mediază neurogeneza hipocampică care a fost asociată ameliorării simptomatologiei depresive dovadă fiind efectul benefic al antidepressivelor de tipul inhibitorilor recaptării serotoninei (SSRI). Această medicație induce creșterea nivelului de BDNF. Exprimată la nivelul celulelor endoteliale BDNF stimulează angiogeneza înregistrând o expresie crescută în special în timpul hipoxiei. Expresia BDNF este reglementată de semnale neuronale ce pleacă de la inimă după infarct miocardic indus experimental (interesant este că expresia BDNF este elevată cerebral și nu cardiac) dovedind că este asociată limitării necrozei prin reducerea apoptozei cardiomiocitelor și în consecință cu ameliorarea funcției sistolice. Astfel de conexiuni inima-creier sunt observate în mod similar cu receptorul sigma-1 (S1R) cerebral care pare a fi asociat fenotipurilor depresive, iar agoniștii S1R ar ameliora un astfel de comportament.(18)

Depresia se poate asocia și cu alte entități psihice. Studiile efectuate pe aceste asocieri și patologia cardiovasculară relevă consecințe aditiv negative asupra prognosticului.

Astfel, *anxietatea*, frecvent asociată depresiei, se manifestă ea înșăși prin tulburări somatice, cognitive și emoționale, iar efectul aditiv al celor două afecțiuni asupra pacientului vascular este sever. Stabilirea cu certitudine care dintre cele 2 afecțiuni a fost prima este esențială. Un studiu de cohorta efectuat de Celano (19) pe pacienți cardiaci depresivi la care scorul de anxietate s-a asociat cu simptome depresive a demonstrat că anxietatea crește perioada de răspuns la tratament a depresiei și o probabilitate mai mare ca aceasta să persiste la 6 luni. De asemenea, pacienții diagnosticați cu tulburare de panică au de două ori risc mai mare de boală cardiovasculară.

Studiul Framingham a analizat, la 10 ani, 3682 descendenți ai subiecților înregimentați incidența BCV, fibrilației atriale și mortalitate totală. (2) La aceștia s-a stabilit că după controlul factorilor de risc, anxietatea s-a dovedit un factor de risc pentru mortalitatea totală, la ambele sexe, în timp ce hipertensiunea arterială a fost un factor independent pentru BCV și mortalitatea totală la bărbați. Evidența este și corelația dintre depresie, anxietate, izolarea socială și creșterea mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă. (20) S-a efectuat un studiu retrospectiv pe pacienți veterani de război care nu aveau patologie cardiacă la debutul studiului. Rezultatul studiului a demonstrat că pacienții cu depresie, anxietate, tulburare de panică, PTSD au avut un risc crescut de a dezvolta infarct de miocard. În plus riscul de infarct ramane crescut în asociere cu anxietatea cu sau fără depresie.

Asocierea bidirecțională dintre infarctul miocardic și *PTSD* este explicată de asemenea în contextul de stres, depresie, inflamație și risc de boală cardiovasculară. Conform unei metaanalize pe 24 studii însumând aproape 3000 pacienți, Edmonson demonstrează că 1 din 8 pacienți cu IM dezvoltă PTSD. Asta înseamnă o prevalență de 12% a PTSD postinfarct și risc dublu de mortalitate sau de episoade cardiace recurente la pacienții cu PTSD. Acești autori atenționează că această descoperire sugerează că tulburările psihice sunt nedecelate și netratate la populația cardiacă. (21) De asemenea, PTSD crește riscul de mortalitate prespitalicească în patologia cardiovasculară datorită întârzierii în prezentarea în regim de urgență la spital sau a solicitării ajutorului calificat. Von Känel și colab. compară 2 loturi de pacienți postinfarct: un lot cu pacienți ce dezvoltă PTSD și un lot fără comorbiditate psihică. Concluzia a fost că în lotul postIM cu PTSD pacienții aveau biomarkeri de inflamație crescuți exprimați prin IL-6 și PCR. Concluzia studiului reiterează asocierea boală psihică- boală cardiovasculară, ce au ca element de legătură inflamația. (2)

O altă entitate psihică analizată în relație cu bolile cardiovasculare este *distresul psihologic*. (22) Acesta presupune simptome de depresie și anxietate fără necesitatea de a le defini separat într-un context nosologic. Studii au arătat că există un efect independent al distresului asupra BCV. Rasul și colab. raportează că distresul psihologic a fost asociat cu creșterea riscului cu 78% de BCV doar la bărbați fără a decela o concordanță și la femei. O asociere posibilă este cu statutul marital, cei necăsătoriți, femei sau bărbați, fiind cu risc mai elevat fără un corespondent demografic, biologic (inflamație) sau alți factori sociali. Distresul psihologic este strâns asociat cu tulburări mentale severe dar și cu *tipul de personalitate*. (23) Pacienții cu tipul de personalitate D au un risc crescut de evenimente cardiovasculare. Aceștia au afectivitate negativă și inhibiție socială cu un nivel crescut de furie

reprimată și depresie cronică. De aceea aceștia au un prognostic de trei ori mai rezervat în gravitatea bolilor cardiovasculare, tipul D de personalitate fiind considerat un marker cronic de BCV.(24) Studiile efectuate pe pacienții cu tipul de personalitate A și factorii de comportament au decelat o incidență crescută a bolii cardiovasculare la aceștia, știut fiind că tipul A de personalitate include pe lângă competitivitate, perfecționism dar și furie și ostilitate. În așteptarea altor factori psihopatologici posibil asociați, inflamația rămâne elementul de legătură între BCV și tulburările de comportament și personalitate. Dinamica și intercurența proceselor patofiziologice precum și factorii bio comportamentali care explică asocierea între cele două entități nu permit încă elaborarea unor strategii de prevenție sau tratament specific.

Diagnosticul de demență vasculară reprezintă entitatea morbidă ce stabilește concret legătura dintre depresie și bolile cardiovasculare. Interpretată inițial strict ca o relație cu vârsta înaintată și boala cardiovasculară aceasta necesită la ora actuală o nouă reevaluare (25). Spectrul de severitate, localizarea anatomică a bolii cardiovasculare și tehnicile de evaluare sunt esențiale. Pentru încadrarea în această patologie s-au propus criterii clare. Astfel, aspectele fenotipice propuse sunt:

- episoade depresive la vârste de peste 65 ani sau o modificare a pattern-ului depresiei (creșterea frecvenței/durata);
- aspect clinic sau imagistic de boală cardiovasculară sau factori de risc: istoric de AVC, IMA, HTA, hiperlipidemia, ateromatoza/stenoza carotidiană, hiperdensități în substanța albă la nivelul a.perforante anterioare, infarctele cerebrale
- tulburări cognitive/sindrom disexecutiv;
- retard psihomotor;
- Ideeație depresivă (de ex. vinovăție);
- insight limitat;
- dizabilitate exagerată față de severitatea depresiei;
- absența istoricului familial de boala psihica

Krishnan și colegii (2004) au propus ca severitatea depresiei vasculare apreciată imagistic să fie definită prin hipodensitatea substanței albe obiectivată la RMN sugerând două aspecte tipice: depresia asociată ischemiei subcorticale (Krishnan et al. 2004) și sindromul depresie disfuncție -executorie (Kelly and Alexopoulos 2009).(26)

Studii aprofundate arată că există o relație strânsă între boala de vase mici și depresie. Acest aspect este evident în cazul accidentului vascular dar și a infarctului miocardic, unde literatura de specialitate consemnează o incidență de două ori mai crescută la cei ce au și depresie. Depresia este frecventă și în bolile cerebrale cu transmitere autozomal dominantă cum este

arteriopatia cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie (CADASIL). O relație etiologică între BCV și depresie este mai net evidentă dacă depresia este asociată temporal bolii cardiace. Acest aspect a fost esențial pentru evenimentele CV acute unde se remarcă frecvent depresia atât post AVC cât și după AIT recurente. Riscul de a dezvolta depresie este direct proporțional corelat cu numărul de AIT, aspect sugestiv prin efectul doză-răspuns. Totuși timpul mediu de apariție a depresiei este de 3,8 ani post ATI sugerând influența altor variabile individuale complexe. (27)

DEPRESIA ȘI BOLILE CARDIOVASCULARE - IMPACT PSIHOLOGIC.

Dizabilitatea fizică care rezultă din boala cardiacă poate limita unele terapii necesare pentru boala psihiatrică. De exemplu, insuficiența cardiacă grad NYHA IV cu dispnee de repaus poate face dificilă psihoterapia pentru tratamentul depresiei.(28) Uneori poate fi dificil să se delimiteze dacă simptomele unui pacient pot fi atribuite disfuncției psihologice sau cardiologice. Un bun exemplu, atacurile de panică, în cazul în care prezentările recurente cu durere toracică pot fi o manifestare de stres psihologic fără anomalii cardiace sau, dimpotrivă, o tulburare cardiacă ocultă care a fost diagnosticată greșit ca fiind de origine psihologică la un pacient cu predispoziție anxioasă. Abordarea generală în psihiatrie este de a exclude cauzele organice, analiza simptomelor și evaluarea psihopatologiei subiacente. În acest context orice patologie cardiacă trebuie exclusă înainte de a fi considerată somatizare sau a de pune eticheta de tulburare anxios-depresivă sau tulburare de panică. Dacă un pacient cu "atacuri de panică" este recomandat pentru evaluare cardiologică în legătură cu episoade recurente de durere toracică, se vor efectua investigații specifice în vederea excluderii acestei patologii. Chiar dacă aceste teste au fost normale, medicul cardiolog poate lua în calcul diagnostic și angina vasospastică sau disfuncția microvasculară. (27-29) Angina vasospastică, datorată spasmului coronarian cu manifestarea distinctivă a episoadelor recurente de durere toracică în repaus, prompt responsive la nitrații sublingual. Caracteristicile asociate includ episoade de durere toracică nocturnă și episoade precipitate de hiperventilație. EKG în durere sau monitorizarea Holter EKG pot confirma diagnosticul. Acești pacienți efectuează uneori investigații multiple, costisitoare, nerelevante pentru această patologie ceea ce le crește distresul psihic și crește incidența crizelor anginoase. Importanța diagnosticării anginei vasospastice este evidentă datorită riscului asociat de evenimente cardiace (inclusiv moarte subită), iar terapii eficiente sunt disponibile pentru a preveni aceste evenimente. În timp

ce angina vasospastică este o cauză importantă tratabilă pentru durerea toracică recurentă cu angiografie normală, alte cauze posibile includ tulburări coronariene microvasculare (Mansour et al. 1998) și cardiomiopatia takotsubo (Neil et al. 2012). Astfel, psihiatrul trebuie să se gândească că simptomele pacientului pot apărea dintr-o cauză organică, în special dacă prezentarea clinică nu este în concordanță cu o tulburare de panică. Având în vedere prevalența ridicată a depresiei în cadrul comunității și asocierea acesteia cu bolile cardiovasculare, nu este surprinzător faptul că mulți pacienți vor fi afectați de ambele tulburări (Hare et al. 2014). În plus depresia este asociată cu un *risc crescut de respitalizare și mortalitate* la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (Jiang et al. 2001) (29), iar cardiologul ar trebui să inițieze sau intensifice terapia specifică acestui factor de risc, cam la fel cum ar trata tensiunea arterială, lipidele și nivelurile glicemice la pacienții afectați. Importanța *stării de sănătate premorbide* este exemplificată de un studiu recent în evaluarea factorilor care contribuie la mortalitate. Acești factori sunt de două până la trei ori mai mari la femeile tinere (<55 ani) care suferă un infarct miocardic, comparativ cu sexul masculin (Dreyer et al. 2015). Această diferențiere se datorează faptului că aceste femei au avut parametri de calitate a vieții fizice și psihice precari premorbid, precum și mai multe episoade de angină pectorală și consecutiv limitarea activității fizice (Dreyer et al. 2015). Această severitate a bolii agravează depresia prin izolare socială și dependența față de cei din jur, spitalizare prelungită sau instituționalizare în cămine. Tratatamentul acestor factori psihosociali duce la o îmbunătățire a prognosticului și necesită o evaluare suplimentară și individualizată. (30). În plus, natura tulburărilor cardiace poate produce efecte psihologice de anvergură, complicate de unele terapii instituite, inclusiv medicamente și dispozitive. Unele medicamente din sfera cardiovasculară pot induce depresie. De exemplu beta-blocantele pot provoca oboseală și disfuncție erectilă, dar nu s-au dovedit implicate în a precipita depresia. Utilizarea dispozitivelor cardiace a îmbunătățit supraviețuirea, dar a creat, de asemenea, scenarii noi care au impact asupra psihicului pacientului. Sistemul implantabil defibrilator (ICD) poate pune capăt aritmiilor care pun viața în pericol și poate salva vieți la pacienții cu risc ridicat. Acești pacienți sunt adesea și cu patologii genetice cu risc de moarte subită sau cu insuficiență cardiacă și, deși ICD previne evenimentele cardiace, neliniștea că există risc de nefuncționare conduce invariabil spre depresie. Prin urmare, există o prevalență ridicată a anxietății și depresiei la pacienții cu defibrilator implantabil. (Bilge et al. 2006). Însăși funcționarea optimă și salvatoare a acestor dispozitive poate duce la tulburări de stres posttraumatic, anxietate și depresie generând impulsuri/șocuri. (31)

BIBLIOGRAFIE

1. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasere-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and coronary heart disease recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* (2008)118:1768–75.10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769
- 2 .Halaris A, Leonard BE (eds): *Inflammation in Psychiatry.) Co-Morbidity between Cardiovascular Pathology and Depression: Role of Inflammation Mod Trends Pharmacopsychiatry*. Basel, Karger, 2013, vol 28, pp 144–161 (DOI: 10.1159/000343981)
- 3 .Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* (2009) 16:121–37.10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
4. Lepin JP, Briley M: The increasing burden of depression. *Neuropsych Dis Treat* 2011;7(suppl 1):3–7.
5. Carney RM, Jaffe AS: Treatment of depression following acute myocardial infarction. *JAMA* 2002;288:750–751.
6. Arup K. Dhar* and David A. Barton Depression and the Link with Cardiovascular Disease Published online 2016 Mar 21. doi: 10.3389/fpsy.2016.00033
- 7.Suzanne H Richards^{1,2}, Lindsey Anderson³, Caroline E Jenkinson², Ben Whalley⁴, Karen Rees⁵, Philippa Davies⁶, Paul Bennett⁷, Zulian Liu⁸, Robert West⁹, David R Thompson¹⁰, Rod S Taylor³ Psychological interventions for coronary heart disease DOI: 10.1002/14651858.CD002902.pub4
8. Selye H: *The Stress of Life*. McGraw-Hill, New York, 1956.
9. Adrienne O’Neil • Emily D. Williams • Christopher E. Stevenson • Brian Oldenburg • Michael Berk • Kristy Sanderson Co-morbid cardiovascular disease and depression: sequence of disease onset is linked to mental but not physical self-rated health. Results from a cross-sectional, population-based study Received: 4 May 2011 / Accepted: 23 July 2011 / Published online: 10 August 2011.
10. Angelo Compare, Cristina Zarbo, Edo Shonin, William Van Gordon, and Chiara Marconi Emotional Regulation and Depression: A Potential Mediator between Heart and Mind angelo.compare@unibg.it Received 22 September 2013; Revised 17 April 2014; Accepted 23 April 2014; Published 22 June 2014.
11. Poole L, Dickens C, Steptoe A. The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation. *J Psychosom Res* (2011) 71:61–8.10.1016/j.jpsychores.2010.12.009
12. Lind L: Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;169:203–214
13. Jeff C. Huffman, Christopher M. Celano, Scott R. Beach, Shweta R. Motiwala, and James L. Januzzi: Depression and Cardiac Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis Volume 2013 |Article ID 695925| <https://doi.org/10.1155/2013/695925>
14. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, Spellmann I, Hetzel G, Maino K, Kleindienst N, Möller HJ, Arolt V, Riedel M:

The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006;11:680–684

15. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JMC: Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci* 2000;98: 531–535. 16.) Rybakowski JK, Wykretowicz A, Heymann-Szlachcinska A, Wysocki H: Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2006;60:889–891 .

17. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Sane DC, Finkel MS, Krishnan R, Atar D, Lekht V, O'Connor CM: Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:563–567.

18. Neuger J, El Khoury A, Kjellman BF, Wahlund B, Aberg-Wistedt A, StainMalgren R: Platelet serotonin functions in untreated major depression. *Psychiatry Res* 1999;85:189–198

19. Celano CM, Mastromauro CA, Lenihan EC, Januzzi JL, Rollman BL, Huffman JC: Association of baseline anxiety with depression persistence at 6 months in patients with acute cardiac illness. *Psychosom Med* 2012;74:93–99

20. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* (2015) 28(11):1295–302. 10.1093/ajh/hpv047

21. T. K. Dao, D. Chu, J. Springer et al., “Clinical depression, posttraumatic stress disorder, and comorbid depression and posttraumatic stress disorder as risk factors for in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting surgery,” *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 140, no. 3, pp. 606–610, 2010.

22. M. Roest, M. Zuidersma, and P. de Jonge, “Myocardial infarction and generalised anxiety disorder: 10-year follow-up,” *The British Journal of Psychiatry*, vol. 200, no. 4, pp. 324–329, 2012

23.. Halaris A, Leonard BE (eds): *Inflammation in Psychiatry. Mod Trends Pharmacopsychiatry*. Basel, Karger, 2013, vol 28, pp 144–161 (DOI: 10.1159/000343981)

24. 4 Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM: Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010; 105:1555–1560

25. Bernhard T. Baune • Phillip J. Tully Editors *Cardiovascular Diseases and Depression Treatment and Prevention in Psychocardiology* ISBN 978-3-319-32478-4 ISBN 978-3-319-32480-7 (eBook) DOI 10.1007/978-3-319-32480-7 Library of Congress Control Number: 2016947729 © Springer International Publishing Switzerland 2016

26. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M (1997b) ‘Vascular depression’ hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 54(10):915–922.

27. Carvalho AF, Miskowiak KK, Hyphantis TN et al (2014) Cognitive dysfunction in depression – pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13(10):1819–1835

28. Lauren Taylor , Adith Mohan , and Perminder S. Sachdev *The Validity of Vascular Depression as a Diagnostic Construct . Cardiovascular Diseases and Depression Treatment and Prevention in Psychocardiology* ISBN 978-3-319-32478-4 ISBN 978-3-319-32480-7 (eBook) DOI 10.1007/978-3-319-32480-7 Library of Congress Control Number: 2016947729 © Springer International Publishing

29. Jiang W, Samad Z, Boyle S, Becker RC, Williams R, Kuhn C, Ortel TL, Rogers J, Kuchibhatla M, O'Connor C, Velazquez EJ (2013a) Prevalence and clinical characteristics of mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 61(7):714–722. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.037

30.) Lichtman JH et al (2014) Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 129:1350–1369

31. Stewart JC, Janicki DL, Muldoon MF, Sutton-Tyrrell K, Kamarck TW (2007) Negative emotions and 3-year progression of subclinical atherosclerosis. *Arch Gen Psychiatry* 64:225–233 .

CAPITOLUL 9

INTERRELAȚIA ANEMII- INIMĂ

Minerva Muraru, Viviana Ivan

INTRODUCERE

Practica medicală impune cunoașterea afecțiunilor cardiace și hematologice, concomitență acestora nu înseamnă doar asociere ci întrepătrundere, bazată pe mecanism cauză-efect.

Limfhematopoeza, în complexitatea ei, dacă are modificări benigne sau maligne, va influența continuumul cardiovascular, în toate etapele, de la factorii de risc la forma finală- insuficiența cardiacă.

Seria roșie (eritrocitele) are o relație importantă cu sistemul cardiovascular, fiind cărașul gazos și astfel permițând schimburile la nivel tisular. Prin echipamentul complex enzimatic și deformabilitatea eritrocitară permite aceste schimburi sânge - țesuturi. Mai mult, au rol cardioprotector, urmare a eliberării NO (oxid nitric) și ATP, ce au efect vasodilatator, scad agregarea plachetară și au mecanism de reglare redox. În condiții de hipoxie și ischemie, scade capacitatea de eliberare a NO, crește adeziunea celulară și apar specii reactive de oxigen, ceea ce creează stress oxidativ. Astfel, apare disfuncție endotelială ce favorizează lezarea cardiacă. La diabetici, disfuncția endotelială, determinată de scăderea biodisponibilitatii NO duce la afectare precoce cardiovasculară: hipertensiune arterială, ateroscleroză, complicații vasculare. Aceste modificări se numesc „eritropatie diabetică” de risc.

Rolul eritrocitelor în schimbul de gaze sânge țesuturi se poate realiza prin capacitatea hematiilor de a se deforma, putând pătrunde în capilare. Deformabilitatea hematiilor este esențială pentru pătrunderea în capilare, unde se produc schimburile gazoase și este dependentă de NO. Forma stabilă a hematiilor se menține prin citoscheletul legat de membrana plasmatică.

Afectarea deformabilității hematiilor apare prin:

- modificări de conținut și structura eritrocitară
- ca urmare a factorilor de risc cardiovascular: sindrom metabolic, hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate, dislipidemie;

Hemoglobinopatiile cantitative sau calitative modifică deformabilitatea eritrocitară. De exemplu, siclemia, prin scăderea deformabilității, provoacă obstrucție vasculară și ca urmare duce la apariția de ulcere de gambă, afectare renală, hipertensiune pulmonară. Anomalia structurală de hemoglobină S determină hemoliză, ceea ce prin eliberare de arginază, duce la scăderea NO.

Așadar, hematiile sunt implicate nu numai în schimburile gazoase sânge – țesut, ci sunt trigger important al bolii cardiovasculare.

Sindromul anemic înseamnă asocierea simptomelor și semnelor determinate de scaderea hemoglobinei.

Tabloul clinic poate fi dominat de manifestarea bolii ce a determinat anemia sau de comorbiditățile pacientului.

Uneori, instalarea anemiei se face în timp îndelungat (deficit de fier, deficit de vitamina B12, acid folic) și tabloul clinic poate fi dominat de manifestări cardiace, consecință a deficitului de hemoglobina, tradusă prin modificări coronariene, insuficiență cardiacă, aritmii.

Clinic, pacientul are tegumente și mucoase palide, modificări cardiovasculare, cel puțin inițial, prin mecanisme compensatorii.

Există factori de risc pentru apariția sindromului anemic, cu ar fi vârsta înaintată, sexul feminin, boala renală cronică, neoplazii, insuficiența cardiacă, tratament cu antitrombotice.

Investigațiile necesare în elucidarea anemiei sunt:

- hemoleucograma cu indici eritrocitari și reticulocite
- frotiu periferic

Valorile normale ale hemoglobinei și ale indicilor eritrocitari sunt:

Hb: M 14-16g/dL F 12-14g/dL

Ht M 40-52% F 36-48%

Indici eritrocitari:

Ht x 10 80-94 μ^3
nr. hematii

Hb x 10 27 – 34 pg
nr.hematii

Hb x100 32 – 36 g/dl
Ht%

O primă clasificare practică a sindromului anemic, în funcție de dezvoltarea seriei roșii și aspectul hematiilor pe frotiul de sânge periferic este detaliată mai jos:

A. Clasificarea etiopatogenică:

- prin deficit al eritropoezei, primar sau secundar
- prin distrucție excesivă a hematiilor (hemoliză)

B. Clasificarea morfologică (în funcție de indicii eritrocitari):

- normocromă normocitară
- macromegaloblastică normocromă
- microcitară și hipocromă

De reținut însă că după evidențierea sindromului anemic, investigațiile suplimentare trebuie să precizeze cauza acestuia. Tratamentul se va face **doar după precizarea cauzei anemiei.**

ANEMIA PRIN DEFICIT DE FIER

În practica medicală cea mai frecventă anemie asociată patologiei cardiovasculare este anemia prin deficit de fier.

Homeostazia fierului este esențială pentru funcția celulară normală, atât maturarea seriei roșii cât și integritatea diferitelor sisteme enzimatice necesare funcției normale energetice (la nivelul mitocondrial) implică fierul.

Aportul alimentar de fier este 10-20 mg/ zi, fier feros și fier feric. Pierderile sunt de 1 mg/zi la bărbați și 1,5-2 mg/zi la femei. Absorbția fierului este de 5-10% din aportul zilnic, fiind dependentă de aciditatea gastrică și de agenții reducători din alimente. Absorbția crește în caz de scădere a depozitelor de fier sau stimularea eritropoezei. În deficitul de fier, menținerea fierului circulant se face prin eliberarea fierului din depozit. Aceasta înseamnă că un pacient poate avea deficit de fier, dar hemoglobina este normală. După absorbție, în organism, fierul poate fi de depozit o treime sub formă de feritină, hemosiderină – depozitat în ficat, splină, măduva hematogenă și două treimi ca și fier circulant.

Fierul circulant este legat de transferină, iar concentrația fierului în plasmă se măsoară prin sideremie.

Saturația reprezintă raportul

$$\frac{\text{sideremi}}{\text{CTLF}} \times 100$$

Transferina circulantă eliberează fierul pentru sinteza hemoglobinei la nivel medular și ca depozit în sideroblasti și macrofage în măduva, ficat, splina (feritina). Feritina serică (B=20-300ng/ml, F=20-150ng/ml) se corelează bine cu depozitele totale ale fierului.

Eliberarea fierului din depozite este guvernată enzimatic. Acest lanț fiziopatologic explică etapele deficitului de fier, cu menținerea aparentă a nivelului hemoglobinei, pe seama scăderii depozitelor de fier, anemia apărând tardiv, după epuizarea depozitelor.

Afecțiunile cardiovasculare se asociază frecvent cu deficitul de fier. Sindromul coronarian acut are, în aproximativ 29,1% din cazuri asociat deficit de fier, care reprezintă un predictor pentru infarct miocardic acut și mortalitate cardiovasculară. De altfel, acest lucru este spus la începutul anului 2021 în Clinical Trials Update, arătând că administrarea fierului injectabil reduce semnificativ spitalizarea la pacienții cu sindrom coronarian acut și deficit de fier.

În insuficiența cardiacă stabilă, deficitul de fier apare în aproximativ 50% din cazuri. Diminuarea eliberării de oxigen către țesuturi, afectarea funcțională a enzimelor aerobe, în acest context, duce la creșterea spitalizărilor, scăderea capacității de efort, scăderea calității vieții și creșterea mortalității. Această importantă asociere a determinat să se evalueze deficitul de fier la toți pacienții cu insuficiență cardiacă, așa cum prevede ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2016.

Tabel 1: Indicația Societății Europene de Cardiologie 2016 privind investigațiile necesare evidențierii deficitului de fier

Recomandări pentru testele diagnostice la pacienții cu insuficiență cardiacă			
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	Ref.^c
Următoarele teste diagnostice sunt recomandate/luate în considerare în evaluarea inițială a unui pacient nou diagnosticat cu IC pentru evaluarea indicațiilor pentru anumite terapii, pentru detectarea unei cauze reversibile/tratabile de IC sau decelarea unor comorbidități			
- hemoleucograma			
- ionograma (Na,K,Cl), creatinina (calcularea RFG)	I	C	
- probe hepatice (bilirubină, ASAT, ALAT, GGTP), glicemia, hemoglobina glicozilată, profil lipidic, TSH			
- feritina, saturația transferinei, capacitatea totală de legare a transferinei			
- peptide natriuretice	IIa	C	

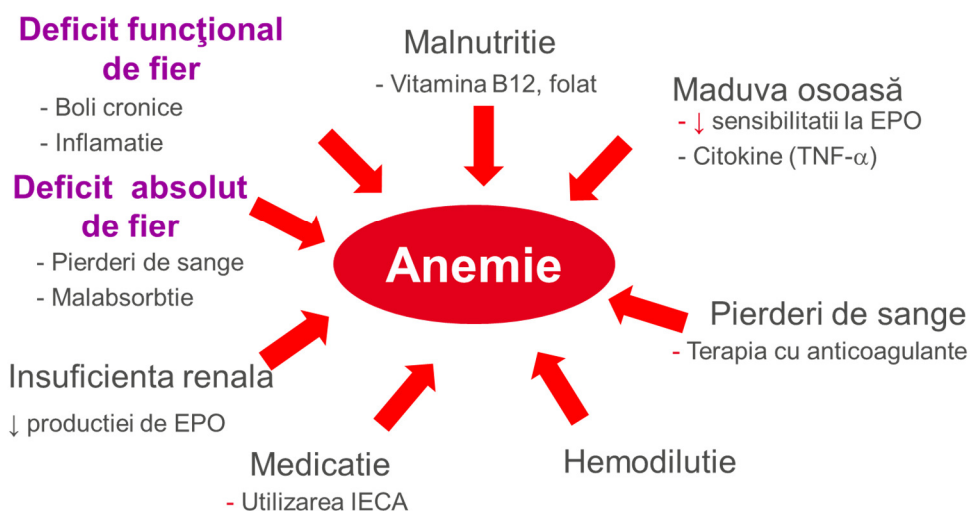
Acest ghid subliniază că feritina sub 100 µg/L este semn absolut de deficit de fier la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Ghidul actual al Societății Europene de Cardiologie elaborat și publicat în 2021, vine să sublinieze o dată în plus semnificația comorbidităților în evoluția și prognosticul bolnavului cu insuficiență cardiacă.

Deficitul de fier are consecințe multiple la nivelul celulelor determinând disfuncție mitocondrială, activitate enzimatică perturbată, alterarea proteinelor structurale și transportoare, apoptoză (moarte celulară), remodelare tisulară anormală, iar la nivelul pacientului nostru accentuează scăderea capacității de efort și performanța cognitivă, putând crește morbi-mortalitatea. Fierul este important în mod special pentru celulele cu potențial mitogenic ridicat și cu nevoi energetice crescute cum sunt miocitele scheletale și cardiomiocitele. Carența de fier (și nu anemia) a fost relaționată cu un risc crescut de deces sau spitalizare, iar pacienții cu carență de fier au un risc de deces de 2-4 ori mai mare decât pacienții fără carență de fier, indiferent de statusul anemiei.

Cauzele acestui deficit sunt multiple, printre ele numărându-se edemul intestinal ce afectează absorbția fierului.

Fiziopatologia anemiei în ICC: etiologie

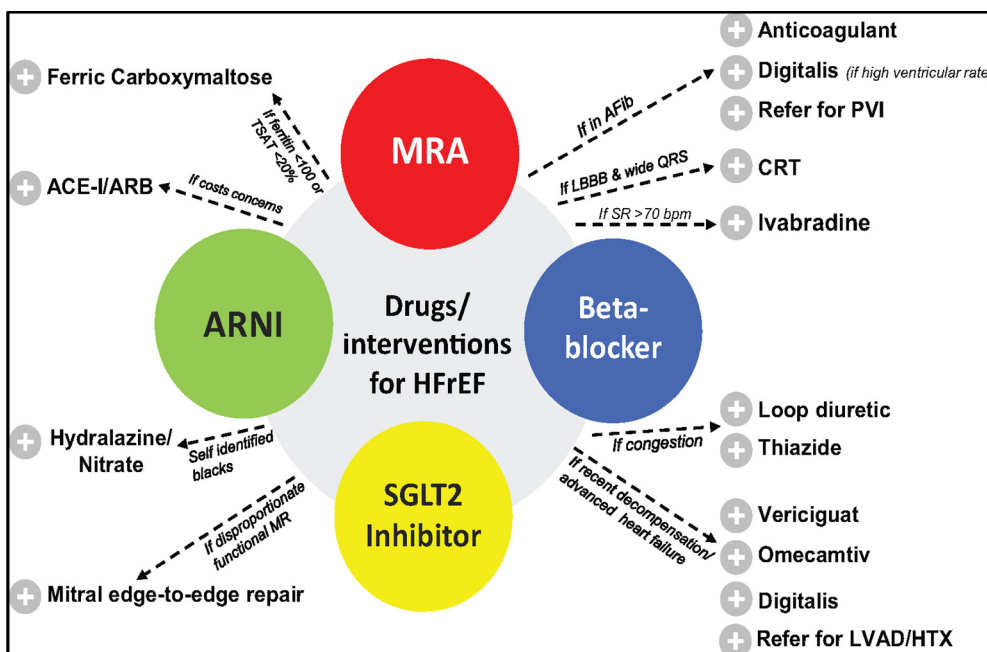


van der Meer P et al. *Eur Heart J* 2004;25:285-91.

Indiferent de nivelul hemoglobinei, pacienții cu insuficiență cardiacă care prezintă deficit de fier au indicație de tratament marțial. Administrarea preparatelor de fier per os, deși frecvent folosite, nu este eficientă și are efecte secundare, așa cum arată studiul IRONOUT HF.

Dintre preparatele injectabile, carboximaltoza ferică și-a dovedit eficiența, pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, cei cu insuficiență cardiacă NYHA stadiul II-III beneficiază de tratament cu carboximaltoză serică. Câștigul hemoglobinei este evident în patru săptămâni, iar beneficiul asupra respitalizărilor și mortalității este clar. Studiile FAIR HF și CONFIRM HF au arătat eficiența carboximaltozei ferice, și mai mult, beneficiul asupra răspunsului la hipoxie în circulația pulmonară.

Tabel 2: Tratament medicamentos, intervențional și dispozitiv pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HFrEF). ACE-I, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; Afib, fibrilație atrială; ARB, blocant al receptorilor angiotensinei; ARNI, receptorul angiotensinei / inhibitor de neprilysin; CRT, terapie de resincronizare cardiacă; HTX, transplant de inimă; LBBB, bloc de ramificare stânga; LVAD, dispozitiv de asistare ventriculară stângă; MR, insuficiență mitrală; MRA, antagonist al receptorilor mineralocorticoizi; PVI, izolarea venelor pulmonare; SGLT2, co transportor sodiu-glucoză 2; SR, ritm sinusal; (Heart failure drug treatment: the fantastic four; Johann Bauersachs European Heart Journal (2021) 42, 681–683 EDITORIALdoi:10.1093/eurheartj/ehaa1012)



Important de reținut este că deficitul de fier se corectează în săptămâni, **atenție!**, dacă nu este vorba despre sângerare activă.

O intervenție de urgență sau instabilitatea hemodinamică impun administrarea de sânge. De exemplu, pentru revascularizare, este necesară o valoare a hemoglobinei de 8g/dl. Studiul TRICC recomandă administrarea de masă eritocitară, dacă hemoglobina este sub 7g/dl și menținerea nivelului acesteia între 7-9 g/dl.

ANEMIA DIN BOLILE CRONICE

Anemia din bolile cronice este, de regulă, o anemie moderată, normocromă, normocitară. Frecvent, se asociază cu boala renală, diabet zaharat, boli inflamatorii cronice sau boli imune. În privința asocierii cu boala cardiacă, apare la cca 10% dintre coronarieni și la cca 79% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Principalul mecanism, implicat în anemia din bolile cronice este inflamația cronică, ce va determina eliberare de citokine și activarea limfocitelor T, ceea ce va împiedica preluarea fierului din macrofage, hepatocite sau de către precursorii seriei roșii.

Dificultatea diagnosticului diferențial poate fi rezolvată, după înțelegerea tabelului de mai jos:

Tabel 3: Diagnosticul anemiilor normo/hipocrome și microcitare; CTLF =capacitate totala de legare a fierului

	sideremie	CTLF	%saturația transferinei	feritina serică	fier mo	sideroblaști mo
Deficit fier	↓	↑	0-15%	↓ <30μg/L	absent	absenți
Boli cronice	↓	N/↓	5-15%	↑	N/↑	absenți
Anemie sideroblastică	↑	N	60-90%	↑	↑	prezenți
β talasemie minor HbA ₂ ≥ 3,5%	N/↑	N/↓	N/↓	↑	N/↑	N

ANEMIILE MACROMEALOBLASTICE

Sunt anemiile prin deficit de vitamina B12 sau acid folic, ambele implicate în sinteza ADN, determinând astfel deficit de sinteză a acestuia. Necesarul de vitamina B12 este 2.5 μg/zi, iar depozitul hepatic este de aproximativ 2 mg. Depozitele din ficat permit mascarea anemiei câțiva ani, adeseori manifestarea clinică, pe prim plan, fiind o suferință cardiacă, tradusă frecvent prin insuficiență cardiacă.

Cele doua forme ale vitaminei B12 – deoxiadenozil cobalamina (în mitocondrii) și metilcobalamina (în citoplasma) dacă sunt diminuate, vor da manifestări clinice diferite, ce uneori pot masca sindromul anemic.

Metilcobalamina intervine în transformarea homocisteinei în metionină. Deficitul metilcobalaminei va produce exces de homocisteină și deci, status procoagulant.

Dar, de reținut, anemia macromegaloblastica este un sindrom și necesită aflarea cauzei și apoi tratament.

Diagnosticul patogenetic începe cu frotiul periferic, ce se caracterizează prin pancitopenie, macroovalocite, polimorfonucleare hipersegmentate, ceea ce arată deficitul de dezvoltare și maturare a seriei roșii, de fapt a seriilor hematopoetice, prin deficit ADN (metionina). Examinarea maduvei hematogene va arăta disociație nucleocitoplasmatică prin imposibilitatea maturării nucleului, dar încărcarea citoplasmei cu fier va exclude o altă hemopatie.

Din investigații vor face parte și dozarea de vitamină B12 (normal=300pg/ml), acid folic (normal=4,6-34,8ng/ml), hormonii tiroidieni și evaluarea funcției renale. Necesarul zilnic pentru acid folic este 50μg/zi.

Anemie macromegaloblastică nu înseamnă **anemie Biermer**, care este una din formele acestui sindrom. Diagnosticul anemiei Biermer implică endoscopie digestivă superioară și teste imunologie ce să arate etiopatogenia bolii.

De reținut că tratamentul citostatic și hemoliza cronică pot determina deficit de folați.

Tratamentul în anemia macromegaloblastică se va adresa cauzei și diminuării deficitului de B12, respectiv acid folic. Dacă este anemie Biermer tratamentul cu vitamină B12 se va face în felul următor :

- 1 mg/zi o săptămână, apoi
- 1 mg/de 2 ori pe săptămână, 2 săptămâni, apoi
- 1 mg pe săptămână, 4 săptămâni, apoi
- 1 mg pe luna.

Răspunsul medular este imediat, criza reticulocitară apărând în primele 24 ore de la administrarea vitaminei B12, urmare a sintezei normale a ADN-ului. Există posibilitatea asocierii unui deficit de fier, de aceea este necesară și evaluarea acestuia și dacă se confirmă să se adauge un preparat de fier.

Dacă pacientul are anemie Biermer, între investigații, trebuie să se efectueze endoscopie gastrointestinală superioară, dat fiind riscul atrofiei gastrice de a determina o neoplazie.

ANEMIILE HEMOLITICE

Anemiile hemolitice se pot de asemenea asocia cu patologie cardiovasculară.

Fără a intra în teritoriul hematologilor, anemiile hemolitice pot apare prin mecanism:

Intracorpuscular

- afectarea membranei eritrocitare
- genetic
- dobândit
- hemoglobinopatii cantitative/calitative
- enzimopatii

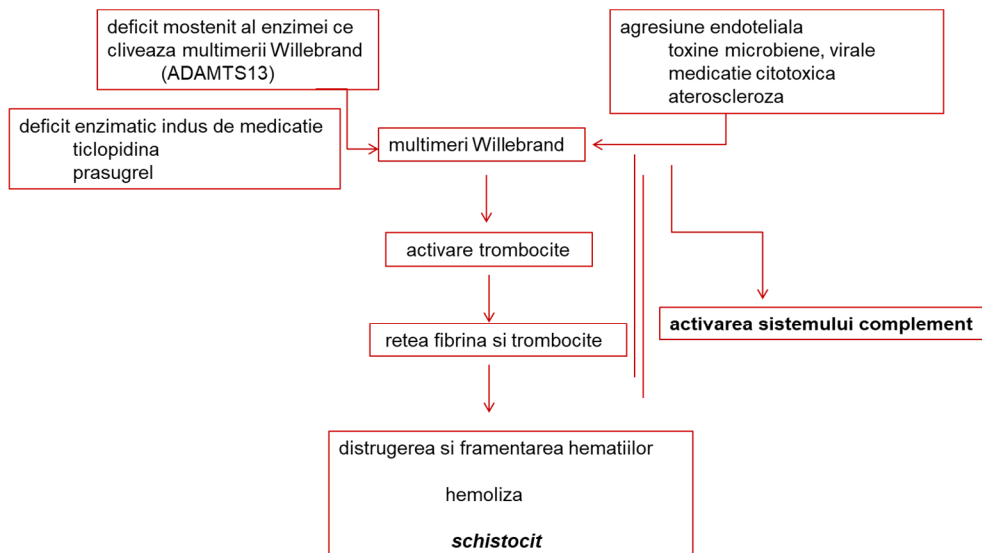
Extracorpuscular

- anemii hemolitice imune
- anemii extracorpusculare mecanice

Trebuie de asemenea înțeles că hemostaza normală implică factori vasculari, trombocite, factori ai coagularii și sistemul fibrinolic, toate acționând sinergic și respectând variabilitatea fiziologică, bioperiodicitatea.

Factorul von Willebrand este o glicoproteină, a cărei sinteză este determinată de o genă așezată pe cromozomul 12 și care este sintetizată de endoteliul vascular. Este stocat în corpusculii Weibel Palade, putând fi eliberat în condiții de stress, lezare endotelială sau administrarea unor medicamente. Este sintetizat și în măduva osoasă și transportat în granulele α trombocitare, fiind eliberat de către trombocitele activate.

Rolul factorului von Willebrand în hemostaza primară este de a realiza legătura colagen vascular-trombocite, pe care le activează, realizează legătura cu factorul VIII al coagularii, pe care îl transportă iar down reglarea se face prin enzima ADAMTS13 (A Disintegrin And Metaloprotease domain with Thrombospondin type 1 motifs member 13) care clivează multimerii Willebrand



Thomas Glüeck et al NEJM Journal Watch 2021 May 5
 Schapkaitz, Elise; Mezgebe, Michael Halefom (1 martie 2017). „Semnificația clinică a schistocitelor: o evaluare prospectivă a Consiliului Internațional pentru
 standardizare în hematologie Ghidul schistocitelor
 Goldman- Cecil Medicine 25th ed. 2016 ch 172

Sindromul von Willebrand poate fi de tip 1 scăderea cantitativă a factorului von Willebrand, de tip 2 – modificări calitative (20-25% din cazuri) cu scăderea activității VWF dependente de trombocite, scăderea legării FVIII, creșterea legăturii cu receptorul trombocitar (GPIIb), ducând adesea la trombocitopenie și a pierderii multimerilor cu greutate moleculară mare, sau de tip 3 - absența VWF.

Scăderea VWF și în special a pierderii multimerilor cu greutate moleculară ridicată apare ca rezultat al forfecării din forțe mecanice (de exemplu, stenoză aortică care duce la sindrom Heyde), adsorbție asupra tumorilor (de exemplu, macroglobulinemia Waldenström sau tumorile Wilms), sau formarea inhibitorilor autoimuni.

Sindromul von Willebrand poate fi dobândit în cursul unor boli autoimune: lupus, gamapatiile monoclonale, limfoproliferări, stress mecanic ce duce la clivarea factorului von Willebrand cum se întâmplă în cazul stenozei aortice (sindrom Heyde în stenoza aortică severă), defect septal interventricular, CMH, device-uri intracardiace, sau în cazul scăderii sintezei în hipotiroidie sau iatrogen – ciprofloxacina, griseofulvina, acid valproic.

Hemoglobinopatiile calitative, prin modificarea deformabilității hematiilor, pot da importante manifestări. Astfel, siclemia HbS se caracterizează prin asocierea anemiei hemolitice cu crize vaso ocluzive cardiac, pulmonar, renal, neurologic, sistem musculo scheletal, urmare a precipitării

hematice. La nivel cardiac, apar HVS (hipertrofie ventriculară stângă) asimetrică, tulburări paroxistice de ritm, etc.

Tabloul clinic al anemiilor hemolitice se caracterizează prin aspect comun și particular fiecărei forme de anemie hemolitică.

Tabloul clinic comun, urmare a hemolizei, constă în:

- icter și paloare, fără prurit, fără bradicardie
- splenomegalie
- posibilă litiază biliară

Testele de laborator vor evidentia hemoliză și teste specifice fiecărei forme de anemie hemolitică.

Hemoliza poate fi acută sau cronică, compensată, intra (prezența hemoglobinei intravasculare) sau extravasculară.

Talasemia

Talasemie este o hemoglobinopatie cantitativă, iar forma sa, beta talasemia Cooley este boala autosomal dominantă ce se manifesta prin anemie hemolitică severă, splenomegalie, eritropoieza extramedulară. Necesită repetate transfuzii de sânge a căror consecință în timp este hemocromatoza. Hemocromatoza determină modificări cardiace, hepatice, pancreatice. Solicitarea excesivă medulară, în timp, determina sindrom mielodisplazic și aplazie medulară.

Hemocromatoza secundară, post transfuzională, beneficiază de terapie cu chelatori de fier. Aceștia se pot administra intravenos sau subcutanat – deferoxamina – Desferal sau deferasirox – Exjade. Celor cu cardiomiopatie severă se recomandă regimuri terapeutice combinate. Hemocromatoza primară nu beneficiază de terapia cu chelatori de fier.

Anemii hemolitice extracorporeale mecanice

Sunt anomalii ce au comun un deficit de scindare a factorului von Willebrand. Factorul von Willebrand este o glicoproteină plasmatică sintetizată de celulele endoteliale și megacariocite. Rolul său este de transportor al factorului VIII, dar și de participare în hemostaza normală, prin relația cu trombocitele. Lipsa enzimei, ce clivează multimerii Willebrand - ADAMTS3, va determina activare și agregare plachetară, cu dublă consecință sau/și sângerare (prin scăderea numărului trombocitelor) și manifestări trombotice (flebita, IMA, AVC) și activarea complementului.

Principalele tipuri de anemie hemolitică extracorpusculară mecanică sunt:

PTT purpura trombotică trombocitopenică

SHU sindromul hemolitic uremic

Alte microangiopatii

HELLP hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocitopenie

Elementele comune ale acestora sunt :

- anemie hemolitică microangiopatică (eritrocitul fragmentat pe frotiu= schistocit)
- trombi în microvascularizație
- insuficiența de organe
- trombocitopenie

! Atenție: se poate transforma în coagulare intravasculară diseminată

SHU - Sindromul Hemolitic Uremic

Se caracterizează prin microangiopatie trombotică și IRA (insuficiență renală acută). Apare la copii sub vârsta de 5 ani având o incidență de 2-3 cazuri/100.000 copii < 5 ani. 90% din cazurile de sindrom hemolitic uremic de datorează E.coli producătoare de toxina Shiga (verotoxină) - E.Coli O157:H7

Este cea mai frecventă cauză de insuficiență renală acută la copil.

Tabloul clinic include paloare, icter, astenie (elemente caracteristice anemiei hemolitice), sindrom hemoragipar cu trombocitopenie, precum și greață, edeme, HTA, oligoanurie datorate afectării micro vascularizației renale până la insuficiență renală acută.

PTT - Purpura Trombotică Trombocitopenică este mai frecventă la persoanele de culoare și la femei. Tabloul clinic include febră și modificări neurologice fluctuante.

Sindromul HELLP

H - anemie hemolitică (Haemolitic anemi)

EL – afectare hepatică, enzime hepatice crescute (Elevated Liver enzymes)

LP → trombocitopenie (Low Platelets)

Reprezintă o complicație obstetricală amenințătoare de viață, fiind considerată variantă de preeclampsie. Are o incidență de 0,2 – 0,6% și apare în principal la femei cauziene, peste 25 de ani, în trimestrul al treilea de sarcina. Se caracterizează prin anemie microangiopatică.

Tratamentul constă în:

- inducerea travaliului
- prevenția eclampsiei – administrare de sulfat Mg i.v
- tratamentul anemiei
- tratamentul trombocitopeniei
- antihipertensive (labetalol, metildopa, nifedipină)

Complicații posibile:

- abruptio placentae
- insuficiență renală acută
- hematom hepatic subcapsular
- dezlipire de retină

În cadrul anemiei microangiopate, de reamintit importanța leziunilor cardiace degenerative ce se pot asocia, prin traumatism, cu anemie hemolitică și trombopenie. De aceea în aceste situații se va examina frotiul periferic, pentru prezența schizocitelor și periodic hemoleucograma. Tratamentul antiagregant plachetar este necesar.

Aparent simplu, în realitate, sindromul anemic poate avea un tablou clinic dominat de cauza ce l-a produs, sau să fie dominat de o manifestare cardiovasculară. De multe ori anemia are un mecanism asociat, putând avea etiopatogenie multiplă.

Frecvent, într-un sindrom anemic sunt asocieri:

- boală cronică + feriprivie
- talasemie minor + feriprivie
- anemie macromegaloblastica +feriprivie
- anemie megaloblastică + boală cronică
- anemie hemolitică +feriprivie
- anemie megaloblastica + anemie hemolitica

Clinic, dar mai ales prin investigații, fiecare mecanism trebuie evidenciat, pentru un tratament corect.

BIBLIOGRAFIE

1. John Pernow et al Red blood cell dysfunction a new player in cardiovascular disease Cardiovascular Research 2019;115(11):1596-1605

2. Goldhammer, Jordan E. and Kohl, Benjamin A., "Coexisting Cardiac and Hematologic Disorders." (2016). Department of Anesthesiology Faculty Papers.

Paper 32. <https://jdc.jefferson.edu/anfp/32>

3. Renate M Hoogeveen et al Monocyte and haematopoietic progenitor reprogramming as common mechanism underlying chronic inflammatory and cardiovascular diseases European Heart Journal, Volume 39, Issue 38, 07 October 2018, Pages 3521- 3527, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx581>

4. Bonaccorsi-Riani E, Danger R, Lozano JJ, et al. Iron deficiency impairs intra-hepatic lymphocyte mediated immune response. PLoS One. 2015;10(8):e0136106.

5. Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, et al. Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin. *Am J Hematol.* 2014;89(5):524–9.
6. Attia MA, Essa SA, Nosair NA, et al. Effect of iron deficiency anemia and its treatment on cell mediated immunity. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2009;25(2):70–7.
7. Li Xiang et al Fatty liver index and left ventricular mass:a prospective associations from two independent cohorts *Journal of Hypertension* 03 febr.2021
8. Meneveau N, Schiele F, Seronde MF, et al. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:442—7
9. Yvonne Alexander et al Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis Research, Volume 117, Issue 1, 1 January 2021, Pages 29–42, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085>
10. Cardner M et al. Structure-function relationships of HDL in diabetes and coronary heart disease. *JCI Insight* 2020;5:e13149
11. Haider A et al Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2020;41:1328–1336
12. Souilhol C et al Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat Rev Cardio/* 2020;17:52–63
13. Li X, Sun X et al. Hallmarks of endothelial cell metabolism in health and disease. *Cell Metab* 2019;30:414–433
14. Günthner R et al Impaired retinal vessel dilation predicts mortality in end-stage renal disease *Circ Res* 2019;124:1796–1807
15. De Rosa S et al Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: genetic and epigenetic links. *Front Endocrinol* 2018;9:2
16. Tanya Zeller et al Adverse Outcome Prediction of Iron deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome *Biomolecules* 2018;8:60
17. Stucchi M et al Anemia and acute coronary syndrome: Current Perspectives 2018;14:109-116
18. Lewis GD et al Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with reduced ejection fraction and iron deficiency *JAMA* 2017;117(19):1958-1966
19. Hambrecht R et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:706–713
20. Paul Foley Intravenous iron therapies and their differences *BCJ* 2021;28(suppl) 510-514

21. Fang W et al Hypophosphataemia after ferric carboxymaltose is unrelated to symptoms, intestinal inflammation or vitamin D status . *BMC Gastroenterol* 2020;**20**:183. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01298-9>
22. von Haehling S et al Iron deficiency in heart failure. *JACC Heart Fail* 2019;**7**:36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>
23. Nuñez J, Domínguez E, Ramón JM, et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2016;**207**:365–7.
24. Nicole K Bart et al Applied Elevation of iron storage in humans attenuates the pulmonary vascular response of hypoxia *Physiology* 2016;**121**(2):537-544
25. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* 2016;**69**(3):247–55.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur J Heart Fail.* 2016;**18**(8):891–975.
27. Farhan S et al Anemia and acute coronary syndrome: time for intervention studies *J. Am. Heart Assoc.* 2016;**5**:e004908
28. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;**36**(11):657–68.
29. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2014;**35**(36):2468–76.
30. Moreci N et al Anemia in octogenarians with non ST elevation acute coronary syndrome: aging or disease? *Int J Cardiol* 2014;**176**:1147-1149
31. Okonko DO, Mandal AKJ, MissInt. J Cardiolouris CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;**58**(12):1241–51.
32. Hebert PC et al A multicenter, randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care *NEJM* 1999;**340**:409-417
33. Anker SD et al Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron –deficient heart failure patients: an individual patient data with meta – analysis *Eur J Heart Failure* 2017
34. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;**361**(25):2436–48
35. Goldman- Cecil Medicine 25th ed. 2016 ch 172

CAPITOLUL 10

TROMBOFILIIILE ȘI SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

Minerva Muraru, Apostol Adrian

INTRODUCERE

Trombofiliile sunt anomalii genetice sau dobândite ce pot determina formarea de trombi la nivel arterial sau venos, cu complicații embolice pulmonare sau sistemice.

Unele persoane, cu formă heterozigotă sunt asimptomatice, dar pot transmite anomalia genetică. Manifestarea trombofiliei este favorizată de prezența factorilor de risc, cum ar fi: intervenții chirurgicale mari, imobilizare prelungită la pat, tratament cu estrogeni, cu testosteron, sarcina, obezitate, fumatul.

Homeostazia sanguină este urmarea balanței dintre anticoagulanții naturali (AT III, proteina C și proteina S) și factorii ce intervin în cascada coagulării. Deficitul anticoagulanților naturali sau lipsa de inhibare a factorilor coagulării sunt urmarea unor anomalii genetice ce reprezintă trombofiliile ereditare. Ele nu au același risc tromboembolic.

PRINCIPALELE TROMBOFILII ÎNTÂLNITE ÎN PRACTICA MEDICALĂ:

1. Deficitul de AT III, proteina C sau proteina S

Deficitul de AT III este rar genetic, fiind cu risc mare la persoanele sub 45 de ani. Mai frecvent se întâlnește în: prematuritate, sarcina, boala hepatică, deficit de vitamin K, politraumatism, arsuri, sindrom nefrotic, tratament cu contraceptive sau neoplazii.

Evidențierea deficitului de proteina C sau S apare în tratamentul cu anti vitamina K, sinteza lor fiind dependentă de aceasta.

Dacă este o modificare genetică, este mult mai severă la homozigoți. Dacă se evidențiază în timpul unei sarcini, poate provoca eclampsie, avort, tulburări de creștere a fatului.

2. Factorul V Leiden

Factorul V Leiden determină, prin anomalia genetică, rezistență la proteina C activată, inhibă distrugerea factorului VIII a. Forma homozigotă are un risc mai mare de tromboză, dar forma heterozigotă asociată cu traumatism, imobilizare prelungită, cancer, tratament cu contraceptive orale, are un risc trombotic de 5 ori mai mare, și de menționat că forma heterozigotă se asociază cu avorturi recurente.

3. Mutația protrombinei G20210

În mutația protrombinei G20210 întâlnim:

- capacitate scăzută de a fi inactivată de proteina C și S
- risc mare trombotic (2-3 ori mai mare decât în populația generală)
- frecvent dă tromboze venoase cerebrale
- riscul este mare în prezența tratamentului cu anticoncepționale orale

4. **Hiperhomocisteinemia – mutația MTHFR** se asociază cu deficit de foliați și, evident, forma homozigotă are risc mai mare trombotic.

Trigger- ul trombotic poate fi reprezentat de un:

- **impact mare** (fracturi, proteză de sold, intervenții chirurgicale mari, politraumatisme, leziuni spinale)
- **impact moderat** (chirurgie artroscopică genunchi, cateter venos central, chimioterapie, insuficiență cardiacă, boală pulmonară, trombofilie mostenita, tratament cu anticoncepționale, imobilizat la pat.
- **impact minor** (imobilizare >3 zile, călătorii lungi, vârsta, insuficiența venoasă, istoric de tromboză, obezitate, sarcină, chirurgie laparoscopică)

În ultimul timp, din ce în ce mai des, se impune răspunsul la întrebarea privitoare la existența diagnosticului de trombofilie și când și respectiv la cine este indicată testarea?

Aceasta este indicată în cazurile:

- Apariția de tromboze spontane sub 45 ani, dacă există istoric familial cu mai mult de două episoade de tromboze simptomatice
- În cazul unei tromboze în timpul sarcinii, cu traumatism minim sau nu
- În cazul unei localizări neobișnuite a trombozei (de ex. la nivelul membrului superior)
- În cazul avorturilor repetate
- Copil cu purpura fulminans

Testarea înseamnă evidențierea uneia dintre anomaliiile genetice despre care am discutat mai sus.

Atunci când recomandăm testare pentru trombofilie trebuie să ținem cont obligatoriu de următoarele aspecte:

- Testarea **NU** se face în episod trombotic
- Testarea se face la 3 luni după primul episod trombotic
- Testarea la cel puțin 14 zile de la trecerea de la anticoagulantul oral la heparina

Tratamentul în acut presupune:

- Tratament curativ, cu heparina cu greutate moleculară mică (ex 1 mg/kg corp x2 /zi pentru enoxaparină)
- Anticoagulant oral 6 – 12 luni

5. Trombofiliiile și sarcina

Sarcina normală se caracterizează prin status procoagulant, ce se realizează prin:

- creșterea factorilor procoagulanți - fibrinogen, factorii II, VII, VIII, XIII
- scăderea proteinei C și proteinei S
- creșterea rezistenței la proteina C
- scăderea activării fibrinolizei
- stază venoasă și scăderea tonusului venos

Pe de altă parte, trombofiliiile se întâlnesc la aproximativ 50% dintre femeile cu sarcină. Cele cu risc embolic mare sunt anomalia Leiden – forma homozigotă (risc de 4-16 ori mai mare), mutatia protrombinei G 20210A (risc

de 15 ori mai mare) și trombofilia dobândită – sindromul antifosfolipidic. Tratamentul se va face profilactic sau curativ. Este important să știm conduita înainte de naștere:

- heparina cu greutate moleculară mică se înlocuiește cu heparina nefracționată, acțiunea ei fiind controlată cu APTT și se oprește cu 4 ore anterior nașterii
- terapia anticoagulantă se reia postpartum la 6 ore după nașterea vaginală și la 12 ore după cezariana
- în timpul sarcinii nu se administrează anticoagulante noi (DOAC)
- heparinele și anticoagulante anti vitamina K nu se elimină în lapte.

Boala tromboembolică venoasă (tromboflebita și/sau embolia pulmonară) are o frecvență relativ mică (2-6%) în timpul sarcinii, dar este cauza principală de mortalitate la femeia gravidă. Riscul antenatal crește de 4-5 ori față de populația generală și se poate produce în orice perioadă a sarcinii și post natal (risc de peste 20 de ori mai mare), mai ales în primele două săptămâni.

SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

Sindromul antifosfolipidic a fost descris pentru prima dată în 1983 de către Hughes și este o afecțiune autoimună caracterizată prin prezența anticorpilor împotriva fosfolipidelor membranare. Principalul antigen este $\beta 2$ glicoproteina I ($\beta 2$ GPI), o proteină reglatoare a complementului care are efect anticoagulant și de îndepărtare a celulelor apoptotice. Anticorpii formați au afinitate nu doar pentru $\beta 2$ GPI, ci și față de alte proteine anionice din membrana celulară (cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidil inozitolul, acidul fosfatidic), față de celulele endoteliale și co-factori proteici (proteina C, proteina S). Aceștia sunt anticorpii antifosfolipidici (AAPL).

Complexele antigen-anticorp astfel formate interferă cu mecanismele endogene anticoagulante, induc semnale protrombotice și proadezive pe celulele sanguine, endoteliu, trofoblast. Anticorpii anti-GPI activează complementul și induc o reacție de tip inflamator pe suprafața trofoblastului și la nivelul vaselor sanguine. Astfel, sindromul antifosfolipidic este un status trombofilic autoimun.

Sindromul antifosfolipidic poate evolua clinic ca boala unică, în absența altei patologii (sindrom primar) sau asociat altor boli autoimune (sindrom antifosfolipidic secundar - de obicei asociat cu lupusul eritematos

sistemic). Sindromul antifosfolipidic poate să apară și în asocierie cu unele infecții (sifilis, boala Lyme, Citomegalovirus, virusul Ebstein-Barr, HIV, malarie, fungi, protozoare, bacterii), să fie indus medicamentos (Peniciline, interferon, clorpromazină, fenotiazine) sau în cadrul altor afecțiuni (cancer de ovar, arteriopatii, siclemie, boală cronică de rinichi, valvulopatii, miastenii, etilism cronic). Există o formă severă denumită sindrom antifosfolipidic catastrofic caracterizat prin tromboze multiple și severe cu evoluție către insuficiență multiplă de organe și deces.

Manifestări clinice

Dintre pacienții diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic o parte sunt asimptomatici, aproximativ 5% dintre persoanele clinic sănătoase au prezență AAPL de tip IgA.

Manifestările clinice ale sindromului cuprind tromboze venoase și arteriale recurente, patologie obstetricală (manifestările apar de obicei în primele 10 săptămâni de sarcină și pot determina avorturi recurente, prematuritate, preeclampsie), manifestări neurologice (atacuri ischemice tranzitorii, neuropatii), manifestări cardiace (boala coronariană, tromboza intracavitară), cutanate (livedo reticularis, purpura trombotică trombocitopenică), pulmonare (tromboembolism pulmonar), renale (datorate microangiopatiei trombotice), hematologice (trombocitopenii, anemie hemolitică autoimună, leucopenie).

Diagnostic

Diagnosticul sindromului antifosfolipidic conform criteriilor de clasificare revizuite se bazează pe prezența a cel puțin unui criteriu clinic și unui criteriu de laborator.

Criterii clinice

Criteriile clinice se referă la prezența trombozelor sau a complicațiilor apărute în sarcină:

- ❖ Tromboze

Unul sau mai multe episoade documentate de tromboză vasculară arterială sau venoasă sau de vase mici, în orice țesut sau organ, în absența manifestărilor de tip vasculitic.

❖ **Complicații obstetricale:**

- cel puțin un deces in utero al unui făt morfologic normal (clinic/ecografic) în primele 10 săptămâni de sarcină;
- una/mai multe nașteri premature ale unui făt morfologic normal, înainte de 34 săptămâni de gestație din cauza preeclampsiei severe sau a eclampsiei sau unor manifestări de insuficiență placentară;
- peste 3 avorturi spontane consecutive, în primele 10 săptămâni de sarcină, în absența unor anomalii de cariotip parentale sau anatomice/hormonale materne.

Criterii paraclinice

Criteriile de laborator se referă la prezența și titrul anticorpilor antifosfolipidici (AAPL).

Tipuri de anticorpi antifosfolipidici

- anticoagulant lupic (este prezent în 34% din cazuri): prezența acestui anticorp crește riscul de tromboze venoase
- Anticorpi anticardiolipinici(AACL)- risc de tromboze arteriale
- Anticorpi anti- β 2 glicoproteina I (anti β 2GPI)

Asocierea celor trei tipuri de anticorpi, la un individ, crește semnificativ riscul de tromboze. Criteriul paraclinic este pozitiv dacă sunt prezenți anticorpii anticardiolipină de tip IgG și/sau IgM în titruri crescute la cel puțin 2 determinări efectuate la cel puțin 12 săptămâni distanță și anticoagulantul lupic prezent la cel puțin 2 determinări efectuate la cel puțin 12 săptămâni interval.

Sindromul antifosfolipidic catastrofic

Este forma cea mai severă a acestui sindrom și evoluează fulminant cu trombozele multiple și secundar insuficiență multiplă de organe cu mortalitate mare, 48-60% din cazuri. Are debut și evoluție rapidă (aproximativ 7 zile), apar ocluzii trombotice multiple în micro- și macrovascularizație cu afectarea a cel puțin 3 organe.

Tratament

Tratamentul se instituie după confirmarea diagnosticului de sindrom antifosfolipidic. Confirmarea diagnosticului este biologică, se face prin evidențierea anticorpilor antifosfolipidici.

Tratamentul trebuie instituit rapid și vizează asocierea de anticoagulant cu imunosupresor(ciclofosfamidă, azatioprină, rituximab) și la nevoie plasmafereză.

Recomandare terapeutică EULAR (Liga europeană anti reumatism):

Tratamentul medicamentos al pacientei gravide se referă la administrarea de antiagregant plachetar și/sau anticoagulant.

La pacientele cu SAPL cunoscut și simptomatic se va administra Aspirină în doză mică și heparină cu greutate moleculară mică - enoxaparină 0,5 UI/kg corp, o data pe zi (sau altă heparină cu greutate moleculară mică).

La pacientele cu complicații recurente în timpul sarcinii se va administra doza terapeutică de anticoagulant: heparină cu greutate moleculară mică și se asociază hidroxiclorochina sau prednison în doză mică în primul trimestru de sarcină.

În caz de recurențe se face tratament anticoagulant permanent.

Tratamentul complicațiilor obstetricale este diferit în funcție de momentul sarcinii. Preconcepție se recomandă Aspirina, în sarcină se administrează heparină nefracționată cu trecerea în ultima lună de gestație la heparină cu greutate moleculară mică. Tratamentul se continuă până la 6 luni post partum și constă din heparină cu greutate moleculară mică sau anticoagulante orale la care se poate asocia Prednison în funcție de severitatea complicațiilor.

În evoluția infecției cu SARS CoV2, forme severe, s-au descris modificări inflamator- imune de tip sindrom antifosfolipidic.

BIBLIOGRAFIE

1. D'Alessandro E, Becker C, Bergmeier W, Bode C, Bourne JH, Brown H, Buller HR, ten Cate-Hoek AJ, ten Cate V, van Cauteren YJM, Cheung, YFH, Cleuren A, Coenen D, Crijns HJGM, de Simone I, Dolleman SC, Klein CE, Fernandez DI, Granneman L, van t Hof A, Henke P, Henskens YMC, Huang J, Jennings LK, Jooss N, Karel M, van den Kerkhof D, Klok FA, Kremers B et al, Thrombo-inflammation in cardiovascular disease: an expert consensus document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2020;120:538–564
2. Scheres LJJ et al. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev.* 2019;33:82-97.
3. Glueck Testosterone therapy, Thrombophilia, venous thromboembolism and thrombotic events *Clin Med.* 2018 Dec 21;8(1):11
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 197: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e18-e34.
5. Grandone E, Di Micco PP, Villani M, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2018;118(11):1962-1968.
6. ACOG Practice Bulletin No. 196: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e1-e17.
7. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317-3359.
8. Kearon, C, Ageno, W, Cannegieter, S.C., Cosmi, B, Geersing, G.-J., Kyrle, P.A. and for the Subcommittees on Control of Anticoagulation and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1480-1483.
9. Freedman J, Glueck CJ, Prince M, Riaz R, Wang P, Testosterone, thrombophilia, thrombosis. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* 2015 May;
10. Thomson AJ, Greer IA; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green-top guideline no. 37b. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>. Updated April 2015.
11. Rodger MA et al Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? *JTH* 2014;12(4):469-478
12. Virkus RA et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One.* 2014;9(5):e96495.

13. Galambosi PJ et al. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res.* 2014;134(2):240-245.
14. Wolberg AS et al Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesthesia and analgesia.* 2012 Feb;114(2):275-85
15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* Feb 2012;141(2 suppl):e691S-736S
16. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025–2033
17. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2018; 39: 3165–3241
18. Alessandro Ciavarella et al. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome *N Engl J Med* 2018; 379:1289-1290
19. Limper M, et al. Antiphospholipid syndrome:state of the art on clinical practice guidelines *RMD Open* 2018;0:e000785. doi:10.1136/rmdopen-2018-000785
20. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, Volume: 126, Issue: 5, Pages: 656-661, First published: 17 September 2018, DOI: (10.1111/1471-0528.15469)
21. Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodriguez-Garcia JL, et al. Closing the serological gap in the antiphospholipid syndrome: the value of 'noncriteria'antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2017;44:1597–602.
22. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:476–85.
23. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:18–26.
24. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13:795–813.
25. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:18–26.
26. Hypercoagulation and Anthitrombotic Treatment in Coronavirus: A New Challenge Covid19 *Violi F et al Thromb Haemost* 2020 Jun;120(6):949-956
27. Richardson TG et al Evaluating the effects of cardiometabolic exposures on circulating proteins which may contribute to severe SARSCoV2 *EbioMedicine* 2021 feb3;64:103228

28. Helms, J et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Int Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x

Abrevieri:

ATIII antitrombina III

MTHFR metilen tetrahidrofolat reductaza