

ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN DOMENIUL ȘTIINȚE MEDICALE

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.123:616-008.9 (043.2)

SEDAIA ECATERINA

**IMPACTUL SINDROMULUI METABOLIC ȘI AL
COMPONENTELOR ACESTUIA ASUPRA
COMPARTIMENTELOR DREPTE ALE INIMII**

321.03 - CARDIOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Revenco Valeriu,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autor:

Sedaia Ecaterina

Chișinău, 2021

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

Conducător

Revenco Valeriu,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Grib Livi,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Ochișor Viorica,
dr. șt. med., conf. univ.

Mihalache Georgeta,
dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 11.02.2021 ora 14:00 în regim online: <https://meet.google.com/rkt-oroa-qts> în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 14.12.2020 (*proces verbal nr. 14*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Cobeț Valeriu,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii:

Mătrăgună Nelea,
dr. hab. șt. med., conf.univ.,

Carauș Alexandru,
dr.hab.șt.med., prof. cercet.

Ciobanu Nicolae,
dr. hab. șt. med., prof. cercet.,

Grosu Aurel,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Revenco Valeriu,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Grib Livi,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Autor

Sedaia Ecaterina

CUPRINS

LISTA TABELELOR ȘI A FIGURILOR	8
LISTA ABREVIERILOR	10
INTRODUCERE.....	12
1. SINDROMUL METABOLIC – O ASOCIERE A FACTORILOR DE RISC CU IMPACT MAJOR ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR	18
1.1. Sindromul metabolic – definiție, epidemiologie, considerații fiziopatologice și consecințe cardiovasculare	18
1.1.1. Metabolismul miocardic în cadrul obezității și sindromului metabolic.....	23
1.1.2. Disfuncția microvasculară în cadrul obezității și sindromului metabolic	25
1.2. Rolul compartimentelor drepte ale inimii în evaluarea prognosticului	27
1.2.1. Metode imagistice de vizualizare și evaluare a morfologiei și funcției compartimentelor drepte ale inimii	31
1.2.2. Funcția diastolică a ventriculului drept	33
1.2.3. Funcția sistolică a ventriculului drept.....	35
1.2.4. Metode ecocardiografice contemporane de evaluare a părților drepte ale inimii	36
1.2.5. Importanța clinică și de prognostic a evaluării ventriculului drept.....	37
1.3. Obezitatea viscerală – componentă principală a sindromului metabolic	38
2. MATERIALE ȘI METODE.....	44
2.1. Prezentarea generală a studiului efectuat (protocolul de cercetare).....	44
2.2. Metode de cercetare utilizate în studiu	48
2.3 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor obținute	54
3. REZULTATE	56
3.1. Caracteristica generală a lotului studiat	56
3.2. Analiza parametrilor ecocardiografici ai compartimentelor drepte ale inimii	64
3.3. Analiza parametrilor ecocardiografici ai compartimentelor stângi ale inimii.....	71

3.4. Parametrii antropometrici și sonografici ai obezității, insulinoresistența, diabetul zaharat, spectrul lipidic și efectul lor asupra funcției și structurii miocardului compartimentelor drepte și stângi ale inimii la pacienții cu sindrom metabolic și fără...	78
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	92
CONCLUZII GENERALE	104
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	105
BIBLIOGRAFIE	106
ANEXE	123
Anexa 1. Actul de implementare a inovației	123
Anexa 2. Certificat de inovator	124
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	125
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE	126

ADNOTARE

Sedaia Ecaterina: „Impactul sindromului metabolic și al componentelor acestuia asupra compartimentelor drepte ale inimii”, teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2021.

Lucrarea este expusă pe 128 pagini de text electronic și include: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări practice. Indicele bibliografic citează 234 surse literare. Materialul ilustrativ este reprezentat în 37 tabele și 15 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 33 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, indicele de performanță globală Tei, funcția diastolică, funcția sistolică, ventricul drept, atriu drept, obezitate viscerală, remodelarea ventriculară, hipertrofia ventriculului drept, grosimea țesutului adipos epicardic.

Scopul lucrării: evaluarea impactului sindromului metabolic și al componentelor acestuia asupra geometriei și funcției compartimentelor drepte ale inimii.

Obiectivele cercetării: studierea remodelării structurale a compartimentelor drepte ale inimii în sindromul metabolic în funcție de componentele acestuia; evaluarea impactului componentelor sindromului metabolic și sexului asupra funcției mecanice ale inimii drepte; aprecierea ecografică a grosimii țesutului adipos epicardic la pacienții cu sindrom metabolic și relația lui cu alți parametri sonografici și antropometrici ai obezității viscerale; determinarea corelației dintre grosimea țesutului adipos epicardic, obezitatea abdominală, insulinoresistența și severitatea disfuncției și remodelării ventriculului și atriului drept în sindromul metabolic.

Noutatea și originalitatea științifică: noutatea și originalitatea lucrării constau în efectuarea cercetării științifice axate pe determinarea componentelor specifice ale sindromului metabolic și parametrilor obezității viscerale responsabili pentru remodelarea (morfologică și funcțională) compartimentelor drepte ale inimii cu evidențierea unor particularități dependente de sex.

Problema științifică soluționată în teză: constă în elucidarea principalelor componente ale sindromului metabolic cu impact deosebit asupra compartimentelor drepte ale inimii în dependență de sex și asocierea obezității viscerale.

Semnificația teoretică: studiul efectuat demonstrează corelații importante între componentele sindromului metabolic și parametrii de remodelare a compartimentelor drepte ale inimii, care reprezintă factori independenți de prognostic la pacienții cu și fără patologie cardiovasculară.

Valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele studiului efectuat au argumentat necesitatea determinării obligatorii a hipertrofiei, funcțiilor sistolice, diastolice și globale ale miocardului ventriculului drept, îndeosebi la pacienții cu sindrom metabolic, acești parametri reprezentând factori importanți de prognostic. Mai mult ca atât, a fost demonstrată necesitatea și posibilitatea introducerii în practica cotidiană a parametrilor noi de cuantificare a obezității viscerale, cum ar fi grosimea țesutului adipos epicardic, pentru estimarea mai completă a riscului cardiometabolic la pacienții cu sindrom metabolic.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului efectuat au fost implementate în activitatea clinică a IMSP Institutului de Cardiologie, precum și în activitatea didactică a Disciplinei de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

Седая Екатерина: «Влияние метаболического синдрома и его составляющих на правые отделы сердца», диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Кишинёв, 2021.

Работа изложена на 128 страницах электронного текста и содержит: введение, 4 главы, общие выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель ссылается на 234 литературных источника. Диссертация дополнена иллюстративным материалом в виде 37 таблиц и 15 графиков. Полученные результаты представлены в 33 научных публикациях.

Ключевые слова: метаболический синдром, миокардиальный рабочий индекс Тей, диастолическая функция, систолическая функция, правый желудочек, правое предсердие, висцеральное ожирение, ремоделирование желудочка, гипертрофия правого желудочка, толщина эпикардиального жира.

Цель исследования: изучение влияния метаболического синдрома и его составляющих на морфологию и функцию правых отделов сердца.

Задачи исследования: изучение структурного ремоделирования правых отделов сердца при метаболическом синдроме в зависимости от его компонентов; исследование влияния составляющих метаболического синдрома и пола пациента на механическую функцию правых отделов сердца; ультразвуковое измерение толщины эпикардиального жира у пациентов с метаболическим синдромом и его взаимосвязь с другими ультразвуковыми и антропометрическими показателями висцерального ожирения; выявление корреляций между толщиной эпикардиального жира, абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и степенью дисфункции и ремоделирования правого предсердия и желудочка в контексте метаболического синдрома.

Новизна и научная оригинальность: заключаются в проведении научного исследования, основанного на определении специфических составляющих метаболического синдрома и параметром висцерального ожирения, ответственных за ремоделирование (морфологическое и функциональное) правых отделов сердца с выявлением некоторых гендерных особенностей.

Научная задача, решаемая в диссертации: заключается в выявление основных компонентов метаболического синдрома, которые оказывают наибольшее влияние на правые отделы сердца в зависимости от пола пациента и наличия висцерального ожирения.

Теоретическое значение. Проведённое исследование доказывает наличие важных взаимосвязей между компонентами метаболического синдрома и параметрами ремоделирования правых отделов сердца, которые представляют собой независимые факторы прогноза у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и без неё.

Прикладное значение работы. Полученные результаты аргументируют обязательную необходимость определения наличия гипертрофии правого желудочка, его систолическую, диастолическую и глобальную функцию, в особенности у пациентов с метаболическим синдромом, представляя собой важные факторы прогноза. Более того, была показана необходимость введения новых параметров определения оценки висцерального ожирения, таких как определение толщины эпикардиального жира, для более полной оценки кардиометаболического риска у пациентов с метаболическим синдромом.

Внедрение результатов. Результаты проведенного исследования были внедрены в практическую деятельность ПМСУ Института Кардиологии и применены в учебном процессе кафедры Кардиологии, Департамента Терапии, ГУМФ «Николае Тестемицану».

SUMMARY

Sedaia Ecaterina: “The impact of metabolic syndrome and its components on right chambers of the heart”, PhD thesis in medical sciences.

Chişinău, 2021.

The thesis is presented on 128 pages of typed electronic text and includes: introduction, 4 chapters, general conclusions and practical recommendations. Bibliographic index quotes 234 published articles. The thesis contains illustrative materials, represented in 37 tables and 15 figures. The results of the study are published in 33 scientific works.

Key words: metabolic syndrome, myocardial performance index Tei, diastolic function, systolic function, right ventricle, right atrium, visceral obesity, ventricular remodeling, right ventricular hypertrophy, epicardial fat thickness.

Aim of the study: to evaluate the impact of metabolic syndrome and its components on right heart geometry and function.

Objectives: to evaluate structural remodeling of right heart chambers in patients with metabolic syndrome according to its components; to study the impact of the components of metabolic syndrome and sex on right heart mechanics; sonographic evaluation of the epicardial fat thickness in patients with metabolic syndrome and its relation to other sonographic and anthropometric parameters of visceral obesity; to evaluate the correlation of epicardial fat thickness, visceral obesity, insulin resistance and dysfunction and remodeling of right ventricle and atrium in metabolic syndrome.

The scientific novelty and originality: the novelty and originality of the study consist in focusing of the scientific work on the determination of specific components of metabolic syndrome and parameters of visceral obesity responsible for remodeling (morphological and functional) of right heart chambers with underlining of some specific features dependent on sex.

The important scientific problem solved in the thesis consists in the revealing of the main components of metabolic syndrome with important impact on right heart chambers according to sex and association of visceral obesity.

The theoretical importance: the research showed important correlations of the components of metabolic syndrome and the parameters of right heart remodeling, that represent independent factors of prognosis for patients with/without cardiovascular pathology.

The applicable value of the work: the research results showed the importance of measurement of right ventricular hypertrophy, systolic, diastolic and global function of right ventricle, especially in patients with metabolic syndrome. These parameters represent important prognostic factors. More of that, the study demonstrated the necessity and possibility of introduction in daily practice of new parameters for the quantification of visceral obesity, such as epicardial fat thickness, for the complete assessment of cardiometabolic risk in patients with metabolic syndrome.

Practical implementation: The research results were implemented in clinical practice of PMSI Institute of Cardiology and educational process at the Discipline of Cardiology, Department of Internal Medicine, “Nicolae Testemiţanu” State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova.

LISTA TABELELOR ȘI A FIGURILOR

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1. Criterii adiționale pentru cercetare, neasociate definiției sindromului metabolic (adaptat după www.idf.org)	21
Tabelul 1.2. Mecanismele posibile ale influenței sindromului metabolic asupra funcției și geometriei ventriculului drept	29
Tabelul 1.3. Condițiile asociate disfuncției diastolice a miocardului ventriculului drept	33
Tabelul 1.4. Funcțiile cunoscute sau atribuite țesutului adipos epicardic	41
Tabelul 2.1. Clasificarea tensiunii arteriale și definirea gradelor de hipertensiunea arterială	49
Tabelul 2.2. Evaluarea ecocardiografică convențională a funcției diastolice a ventriculului drept	52
Tabelul 2.3. Determinarea toleranței la efort fizic dozat	52
Tabelul 2.4. Estimarea gradului de modificare sonografică pentru pattern-ul de steatoză hepatică	53
Tabelul 3.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu	57
Tabelul 3.2. Profilul biochimic seric al pacienților din loturile de studiu	58
Tabelul 3.3. Caracteristica loturilor de studiu în dependență de gen și criteriile sindromului metabolic	58
Tabelul 3.4. Comparația valorilor criteriilor sindromului metabolic între bărbați și femei în lotul subiecților cu sindrom metabolic	59
Tabelul 3.5. Criteriile electrocardiografice de hipertrofie a miocardului ventriculului drept la pacienții cu sindrom metabolic (lot I) și lotul de control (lot II)	61
Tabelul 3.6. Parametrii ecografici ai ficatului în dependență de sex și prezența sindromului metabolic	62
Tabelul 3.7. Parametrii ecocardiografici structurali ai compartimentelor drepte ale cordului la pacienții cu sindrom metabolic și lotul de control	64
Tabelul 3.8. Parametrii ecocardiografici funcționali ai compartimentelor drepte ale cordului la pacienții cu sindrom metabolic și lotul de control	66
Tabelul 3.9. Asocierea hipertrofiei miocardului peretelui liber al ventriculului drept în dependență de gradul disfuncției diastolice a ventriculului drept în lotul pacienților cu sindrom metabolic (n=105)	69
Tabelul 3.10. Asocierea hipertrofiei miocardului peretelui liber al ventriculului drept și indicele Tei a ventriculului drept în lotul pacienților cu sindrom metabolic în funcție de sex (n=105)	70
Tabelul 3.11. Parametrii ecocardiografici structurali și funcționali ai compartimentelor stângi ale cordului la pacienții cu sindrom metabolic și lotul de control	71
Tabelul 3.12. Distribuția tipurilor de remodelare a ventriculului stâng în dependență de prezența sindromului metabolic, %, (n)	73
Tabelul 3.13. Distribuția tipurilor de remodelare a ventriculului stâng la participanții fără hipertensiunea arterială în dependență de prezența sindromului metabolic, %, (n)	74
Tabelul 3.14. Distribuția tipurilor de remodelare a ventriculului stâng în lotul pacienților cu sindrom metabolic în dependență de sex, %, (n)	74
Tabelul 3.15. Prezența afectării funcției globale a miocardului ventriculului stâng (indicele Tei ≥ 0.4) în dependență de tipurile de remodelare a ventriculului stâng în lotul pacienților cu sindrom metabolic, %, (n)	77
Tabelul 3.16. Prezența hipertrofiei miocardului ventriculului drept în dependență de tipul de remodelare a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic, % (n)	77
Tabelul 3.17. Distribuția tipurilor de geometrie a ventriculului stâng în dependență de gradul de hipertensiunea arterială la pacienții cu sindrom metabolic, % (n)	77

Tabelul 3.18. Asocierea între durata prezenței diagnosticului de hipertensiunea arterială la pacienții cu sindrom metabolic și tipul de remodelare a ventriculului stâng, % (n)	78
Tabelul 3.19. Parametrii antropometrici și ecografici ai obezității la pacienții cu sindrom metabolic și lotul de control	79
Tabelul 3.20. Corelațiile indicilor antropometrici și ecografici ai obezității și volumul/BSA (ml/m ²) a atrului drept în lotul pacienților cu sindrom metabolic (n=105)	80
Tabelul 3.21. Corelațiile indicilor antropometrici și ecografici ai obezității și grosimii peretelui liber al ventriculului drept în lotul pacienților cu sindrom metabolic (n=105)	81
Tabelul 3.22. Asocierea între insulinorezistența confirmată (HOMA-IR \geq 2,5) și prezența hipertrofiei peretelui liber al miocardului ventriculului drept, % (n)	85
Tabelul 3.23. Predictorii clinici și ecografici ai funcției globale a miocardului ventriculului drept (indicele Tei determinat prin Doppler pulsat) în dependență de sex	88
Tabelul 3.24. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice a miocardului ventriculului drept la bărbații cu sindrom metabolic, % din numărul total	89
Tabelul 3.25. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice a miocardului ventriculului stâng la bărbații cu sindrom metabolic, % din numărul total	89
Tabelul 3.26. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice a miocardului ventriculului stâng la femeile cu sindrom metabolic, % din numărul total	90
Tabelul 3.27. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice biventriculare la bărbații cu sindrom metabolic	90
Tabelul 3.28. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice biventriculare la femeile cu sindrom metabolic	91
Tabelul 3.29. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției globale a miocardului ventriculului drept la femeile cu sindrom metabolic	91

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1. Subtipurile sindromului metabolic	22
Figura 1.2. Stadiile sindromului metabolic în dependență de afectarea organelor țintă	23
Figura 2.1. Designul studiului.	47
Figura 3.1. Prezentarea gradelor de tensiune arterială în ambele loturi de cercetare	59
Figura 3.2. Tratamentul antihipertensiv administrat în loturile de cercetare	60
Figura 3.3. Distribuția severității steatozei hepatice în loturile de cercetare	63
Figura 3.4. Toleranța la efort fizic în dependență de prezența (lotul I) sau absența (lotul II) sindromului metabolic	63
Figura 3.5. Prezența hipertrofiei peretelui liber al ventriculului drept în ambele loturi de cercetare în dependență de gen	65
Figura 3.6. Funcția diastolică a ventriculului drept la pacienții cu sindrom metabolic (lot I, %) și fără (lot II, %)	67
Figura 3.7. Corelațiile raportului Et/e't cu grosimea peretelui liber al ventriculului drept (mm) (r=0.268, P<0.001)	68
Figura 3.8. Prezența hipertrofiei ventriculului stâng în ambele loturi de cercetare în dependență de gen	73
Figura 3.9. Funcția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic (lot I, n=105) și fără (lot II, n=105)	75
Figura 3.10. Gradul disfuncției diastolice a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic (lot I, n=78) și fără (lot II, n=23)	76
Figura 3.11. Corelațiile indicilor de obezitate viscerală și raportului Et/e't (P<0.05)	83
Figura 3.12. Corelațiile indicelui de performanță miocardică Tei prin Doppler pulsat a ventriculului drept cu grosimea țesutului adipos epicardic (mm) în lotul pacienților cu sindrom metabolic (r=0.623, P<0.001)	84

LISTA ABREVIERILOR

- A – viteza maximă a fluxului generat de contracția atrială
At – viteza maximă a fluxului generat de contracție atrială la nivel tricuspidian
a' – A măsurată prin Doppler tisular
a't – A măsurat prin Doppler tisular la nivel tricuspidian
A4C – secțiune ecocardiografică apical 4 camere
AD – atriul drept
AHA – Asociația Americană de Cardiologie
AMPK – proteinkinaza activată de adenozinmonofosfat
ANCOVA – analiza multivariată a covarianței
AS – atriul stâng
At – viteza maximă a fluxului generat de contracția atrială la nivel tricuspidian
ATP – adenozintrifosfat
BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă
BRA – blocați ai receptorilor angiotensinei
BSA – aria suprafeței corporale
C1q/TNF-Related Protein-1 – proteina 1 legată de complement C1q/factorul de necroză tumorală (*complement C1q tumor necrosis factor-related protein 1*)
CA – circumferința abdominală
CI – interval de încredere
CT – tomografia computerizată
CV – cardiovascular
d – diametru
DTD – diametrul telediastolic
DTS – diametrul telesistolic
DZ – diabet zaharat
E – viteza maximă a fluxului de umplere precoce
Et – viteza maximă a fluxului de umplere precoce la nivel tricuspidian
e' – E măsurat prin Doppler tisular
e't – E măsurat prin Doppler tisular la nivel tricuspidian
ECG – electrocardiograma
ECOCG – ecocardiografia
Et – viteza maximă a fluxului de umplere precoce la nivel tricuspidian
FAC – rata de modificare a ariei
FATP – proteina de transportare a acizilor grași (*fatty acid transport protein*)
FCC – frecvența contracțiilor cardiace
FE – fracția de ejeție
FGNA – ficatul gras non-alcoolic
FLT1 - receptorul factorului de creștere endotelial vascular solubil
h – înălțime
HbA1c – hemoglobina glicozilată
HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă
HOMA-IR – modelul de evaluare a homeostaziei (*homeostatic model assessment (HOMA) index*)
HTA – hipertensiunea arterială
HVD – hipertrofia ventriculului drept
IAV – indicele de adipozitate viscerală
IDF – Federația Internațională de Diabet (*International Diabetes Federation*)
IECA – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
IL – interleuchine
IMC – indicele masei corporale

IMN – imagistica magnetică nucleară
IMSP – Instituția Medico-Sanitară Publică
LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă
MCP-1 – proteina 1 monocitară chimioatractantă (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*)
MESA – Studiul Multi-Etnic a Aterosclerozei
NGF - factorul de creștere al nervilor (*nerve growth factor*)
NHLBI – Institutul Național de Cardiologie, Pneumologie și Hematologie
NHNES – Studiul Național de Sănătate și Nutriție
NT-pro-BNP - fragmentul amino-terminal al prohormonului natriuretic cerebral (*amino-*
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
OR – odds ratio
PCR – proteina C reactivă
PLAX – secțiune ecocardiografică parasternal ax lung
PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng
PȘ – perimetrul șold
PSAX – secțiune ecocardiografică parasternal ax scurt
pts. – pacienți
r – coeficientul de corelație Pearson
RPB4 – subunitatea ARN polimerazei II (Pol II)
RWT – grosimea relativă a peretelui ventricular
S't – viteză sistolică anulară tricuspidiană măsurată prin Doppler tisular pulsat
SAOS – sindromul de apnee obstructivă în somn
SIV – septul interventricular
SM – sindromul metabolic
SRAA – sistemul renină-angiotensină-aldosteron
SUA – Statele Unite ale Americii
TA – tensiunea arterială
TAd – tensiunea arterială diastolică
ȚAd – țesut adipos
ȚAdE – țesut adipos epicardic
TAPSE – excursia sistolică a inelului tricuspidian
TAs – tensiunea arterială sistolică
TdE – timpul de decelerare al undei E
TdE t – timpul de decelare al undei E la nivel tricuspidian
Tei index – indice de performanță miocardică
terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide)
TEVD – tractul de ejecție a ventriculului drept
TG – trigliceride
TNF α – factorul de necroză tumorală
USG – ultrasonografie
VD – ventriculul drept
VS – ventriculul stâng
vs – versus
VSH – viteza de sedimentare a hematiilor
VTD – volumul telediastolic
VTS – volumul telesistolic

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Sindromul metabolic (SM) se asociază cu riscul de mortalitate cardiovasculară crescută. Astfel, studiile populaționale au arătat că la pacienții cu SM riscul cardiovascular este de 2 ori mai mare, iar la pacienții non-diabetici SM ar crește de 5 ori riscul de dezvoltare al diabetului zaharat (DZ) tip 2 [110]. Fiecare element din componența SM este un factor care poate determina un risc cardiovascular crescut, dar totodată este important de evidențiat riscul cardiovascular global la acești pacienți. În plus, elemente ale SM care nu se regăsesc în criteriile de definiție (statusul proinflamator și protrombotic, rezistența la insulină) sunt, de asemenea, factori determinanți ai riscului cardiovascular crescut [111].

Conform conceptelor noi, elaborate de Alianța de Sănătate Cardiometabolică din America (the Cardiometabolic *Think Tank*), la momentul actual se propune evidențierea subtipurilor specifice ale SM în dependență de afectarea organelor țintă și o clasificare a SM în 4 stadii [112]. Mai mult ca atât, se pune accent pe rolul obezității în cadrul SM și excesului de țesut adipos (ȚAd) ectopic, care ar fi fundamental în fiziopatologia SM [113]. În literatura de specialitate tot mai apar dovezi noi, că acumularea ȚAd este asociată cu patologii metabolice și cardiovasculare chiar și în rândul oamenilor cu indicele masei corporale (IMC) 18.5-22.9 kg/m², una din explicații fiind faptul că IMC nu reprezintă direct distribuția și acumularea ȚAd corporal [86]. Se discută relevanța clinică a IMC, a circumferinței abdominale (CA), inclusiv elaborarea și introducerea posibilă în practica cotidiană a altor markeri ai obezității viscerale [114].

În literatura de specialitate foarte mult se discută despre riscul cardiometabolic [100]. Factorii de risc cardiometabolici includ insulinorezistența, CA crescută, nivelul scăzut de HDL colesterol, nivelul înalt de TG și valorile înalte de tensiune arterială (TA) și sunt asociați cu risc sporit de dezvoltare a aterosclerozei și DZ [153, 154]. Toți factorii de risc cardiometabolici se încadrează foarte bine inclusiv și în definiția SM.

Procese fiziopatologice în cadrul SM sunt strâns legate nu numai de ȚAd, dar și de distribuția lui în organismul uman [118]. ȚAd include ȚAd subcutanat și ȚAd visceral, care obiectiv diferă prin funcția și morfologia sa, ceea ce este dovedit în mai multe studii clinice [45, 2, 1]; acumularea excesivă a ȚAd visceral pare să contribuie mai semnificativ la dezvoltarea afecțiunilor metabolice [66]. Mai mult ca atât, în unele studii a fost raportat că obezitatea viscerală *per se* este strâns legată cu hipertensiunea arterială (HTA), toleranța alterată la glucoză, dislipidemie și alți factori cardiovasculari de risc [66, 86, 47]. Astfel, ȚAd pericardic și epicardic au o relație directă cu riscul cardiometabolic crescut. Țesutul adipos epicardic (ȚAdE) este considerat un depozit visceral de grăsime al inimii [119]. Unii autori propun utilizarea ȚAdE ca

marker nou al adipozității viscerale și miocardice [115]. ȚAdE poate fi ușor determinat prin așa metode imagistice, cum ar fi ecocardiografia (ECO-CG), tomografia computerizată multidetector sau imagistica magnetică nucleară (IMN). Determinarea prin ultrasonografie a ȚAdE reprezintă cea mai accesibilă metodă de evaluare din punct de vedere cost-eficiență.

Unele studii clinice au demonstrat că grosimea ȚAdE are relație independentă cu SM. Iacobellis G. et al. [116] au constatat că grosimea ȚAdE a fost influențată de principalele componente clinice și antropometrice ale SM. Astfel, grosimea ȚAdE, determinată ecocardiografic, corelează cu indicii insulinorezistenței și toleranței alterate la glucoză la pacienții obezi.

Pacienții cu SM au o grosime mai mare a ȚAdE în comparație cu persoanele la care nu este prezent acest sindrom și această grosime de ȚAdE este influențată de unele componente ale SM [114]. Mai mult ca atât, în urma altor studii a fost dovedit că grosimea ȚAdE este dependentă de masa miocardului în rândul pacienților cu și fără hipertrofia cordului [6]. Astfel, a fost demonstrat că grosimea ȚAdE este legată cu masa miocardului ventriculului stâng, dimensiunile cavității ventriculului drept și dilatarea ambilor atri [141, 6, 17]. Mecanismele patogenice, care ar putea complet să elucideze această legătură, la moment încă nu sunt întrutotul clare. Una dintre ipoteze, prin care ȚAdE ar putea să aibă efect asupra miocardului, constă în faptul că ȚAdE are contact direct cu țesutul miocardic subiacent, având aceeași sursă de irigare sanguină – patul coronarian. Luând în considerare, că ȚAdE este un organ activ metabolic, se presupune că efectul principal apare datorită adipokinelor și mecanismelor paracrine [18]. Pe de altă parte, merită atenție efectul benefic al ȚAdE în condiții fiziologice, cum ar fi: sursa locală de energie, sistemul de „buffer” între miocard și circulația coronariană [114]. Însă, unele condiții patologice, cum ar fi afectarea coronariană, obezitatea, SM contribuie la mărirea volumului ȚAdE, ceea ce duce la reducerea producerii și eliminării citokinelor protectori și ca urmare semnificativ crește expresia adipokinelor cu efect pro-inflamator și pro-aterogenetic [21, 22].

Luând în considerare impactul major al SM asupra prognosticului unui pacient, au fost lansate multe studii clinice de evaluare a efectului SM și componentelor acestuia asupra funcției și structurii ventriculului stâng (VS). Există mai multe studii clinice, care demonstrează o legătură strânsă între disfuncția diastolică și cea globală a miocardului VS, hipertrofia și dilatarea VS la pacienții cu SM [135, 136]. De asemenea, în literatura de specialitate există unele lucrări consacrate evaluării influenței ȚAdE asupra geometriei și funcției VS în cadrul SM și obezității [142, 99]. Dar pe de altă parte, există puține studii despre impactul SM asupra părților drepte ale inimii.

Ventriculul drept (VD) a fost multă vreme considerat „camera pasivă” a inimii [121]. A fost considerat, că rolul major al VD este doar acumularea și transportarea sângelui spre plămâni. În

practica clinică există frecvent tendința de a minimaliza evaluarea funcției VD, făcând o apreciere mai mult calitativă [209]. Studiile recente demonstrează că funcția sistolică și cea globală a VD sunt predictorii independenți de mortalitate cardiovasculară în bolile cardiace congenitale, bolile valvulare, hipertensiunea pulmonară, insuficiența ventriculară stângă, transplantul cardiac și infarctul miocardic [122]. Conform studiului MESA [124], hipertrofia VD este asociată cu risc dublu pentru apariția insuficienței cardiace și morții subite în cadrul populației multietnice. Diferite modalități imagistice au fost utilizate pentru evaluarea VD, fiecare prezentând informații complementare importante despre funcția VD. Ecografia cardiacă și IMN sunt cele mai utilizate, ultima fiind „standardul de aur” în evaluarea neinvazivă a VD. Totuși, ecografia cardiacă este considerată investigația de bază în evaluarea structurii și funcției VD și AD, având în vedere cost-eficiența și disponibilitatea.

Actualmente se discută despre posibila influență a SM asupra remodelării compartimentelor drepte ale cordului [122]. Dacă această ipoteză va fi demonstrată, atunci poate fi lansată ideea unei relații dintre mortalitatea din SM și remodelarea compartimentelor drepte ale inimii, îndeosebi a VD [125].

Un interes deosebit reprezintă relația dintre grosimea \uparrow AdE și disfuncția subclinică a ventriculului drept la pacienții cu SM [116, 208]. Recent Gökdeniz et al. [114] au demonstrat că la pacienții cu SM grosimea \uparrow AdE are o relație directă cu disfuncția sistolică și diastolică a VD. În alte studii se pune accent pe importanța corelației dintre volumul \uparrow AdE și dimensiunile cavității VD [143]. Mai puțin este studiat dacă hipertrofia miocardului peretelui liber al VD ar putea să aibă interconexiuni cu grosimea \uparrow AdE, evaluat prin ecocardiografie.

Așadar, pacienții cu SM prezintă un risc cardiovascular global. Pe de altă parte, SM poate fi asociat cu remodelarea compartimentelor drepte ale inimii, îndeosebi, a VD, care la rândul lor pot fi predictorii independenți de mortalitate cardiovasculară. În acest context, studiile care ar evalua relația dintre SM și compartimentele drepte ale inimii, sunt actuale și binevenite.

În contextul celor expuse a fost consemnat următorul **scop**:

Evaluarea impactului sindromului metabolic și al componentelor acestuia asupra geometriei și funcției compartimentelor drepte ale inimii.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea remodelării structurale a compartimentelor drepte ale inimii în sindromul metabolic în funcție de componentele acestuia.
2. Evaluarea impactului componentelor sindromului metabolic și sexului asupra funcției mecanice ale inimii drepte.
3. Aprecierea ecografică a grosimii țesutului adipos epicardic la pacienții cu sindrom metabolic și relația lui cu alți parametri sonografici și antropometrici ai obezității viscerale.

4. Determinarea corelației dintre grosimea țesutului adipos epicardic, obezitatea abdominală, insulinorezistența și severitatea disfuncției și remodelării ventriculului și atriului drept în sindromul metabolic.

Noutatea științifică a cercetării. Noutatea științifică a studiului realizat constă în determinarea unei relații între afectarea compartimentelor drepte ale inimii și asocierea SM. Mai mult ca atât, luând în considerare, că SM cuprinde mai mulți factori de risc cardiovascular, am evidențiat impactul deosebit al anume a tensiunii arteriale sistolice, parametrilor obezității viscerale (CA, ȚAdE) și glicemiei a jeun în remodelarea și afectarea funcției mecanice a inimii drepte, predominant la femeile cu SM.

Astfel, abordarea unui pacient cu SM devine mult mai complexă și necesită analiza mai profundă inclusiv a parametrilor funcționali și de remodelare a VD, în contextul evaluării riscului cardiometabolic și prognosticului unui pacient cu SM.

Importanța teoretică. Prin studiul respectiv am demonstrat corelații importante dintre SM și remodelarea părților drepte ale inimii. Studiile recente demonstrează importanța deosebită a funcției mecanice a VD și hipertrofiei VD în determinarea prognosticului pacienților cu și fără patologie cardiovasculară concomitentă, făcând evaluarea părților drepte ale inimii foarte importantă. S-a înaintat ipoteza rolului mai deosebit al unor componente specifice ale SM și efectului lor asupra diferitor parametri geometrice și funcționali ai VD și AD în dependență de sex. Astfel, în urma studiului realizat am reușit să demonstrăm impactul major al tensiunii arteriale sistolice și al circumferinței abdominale asupra funcției diastolice și globale a VD cu un risc mai sporit la femeile cu SM. Conform studiului efectuat am constatat, că AD de asemenea este implicat în procesele de remodelare ale cordului drept la pacienții cu SM prin modificarea dimensiunilor, acești parametri prezentând corelații importante cu tensiunea arterială sistolică și circumferința abdominală.

Un rol deosebit aparține necesității studierii markerilor noi ai obezității viscerale pentru aprecierea riscului cardiometabolic precoce, îndeosebi la pacienții cu SM, dintre care am reușit să demonstrăm eficacitatea unui astfel de parametru ca grosimea ȚAdE, și corelația lui cu afectarea funcției globale și diastolice ale ventriculului drept la pacienții cu SM.

Valoarea aplicativă a temei. Rezultatele studiului efectuat au argumentat necesitatea determinării obligatorii a hipertrofiei, a funcției sistolice și diastolice ale miocardului VD, îndeosebi la pacienții cu SM, la care ar fi binevenită aprecierea necesității intervenirii terapeutice cât mai precoce pentru îmbunătățirea prognosticului.

Introducerea în practica cotidiană a parametrilor noi de cuantificare a obezității viscerale, cum ar fi grosimea ȚAdE, de asemenea joacă un rol important pentru alegerea conduitei potrivite a pacienților cu risc cardiometabolic sporit.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului efectuat au fost implementate în activitatea clinică a IMSP Institutului de Cardiologie, precum și în activitatea didactică a Disciplinei de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor cercetării. Rezultatele studiului au fost prezentate la:

- Congresul Societății Europene de Ateroscleroza, Geneva, Elveția, 4-7 Octombrie 2020 (format digital).
- Congresul Societății Europene de Cardiologie, Amsterdam, Olanda, 29 August - 1 Septembrie, 2020 (format digital).
- Congresul Societății Europene de Cardiologie, Paris, Franța, 31 August - 4 Septembrie 2019.
- Congresul Societății Europene de Ateroscleroza, Maastricht, Olanda, Mai 26-29, 2019.
- Congresul Societății Europene de Hipertensiune arterială, Milano, Italia, Iunie 21-24, 2019
- Congresul Național de Cardiologie, ediția 58, Sinaia, România, Septembrie 18-21, 2019
- Congresul Societății Europene de Insuficiență Cardiacă, Atena, Grecia, Mai 25-28, 2019
- Congresul Medical Internațional pentru Studenți și Medici tineri, MedEspera 2018 și 2014

Rezultatele tezei au fost discutate, aprobate și recomandate spre susținere la ședința Disciplinei de cardiologie, Departamentul Medicina Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul-verbal nr.1 din 06.01.2020).

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă pe 128 de pagini și constă din următoarele compartimente: introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute și discuții, concluzii, recomandări practice, un indice bibliografic cu 234 surse. Materialul ilustrativ este reprezentat în 37 tabele și 15 figuri.

Capitolul 1 al tezei „**Sindromul metabolic – o asociere a factorilor de risc cu impact major asupra sistemului cardiovascular**” subliniază importanța sindromului metabolic, ca a unei patologii complexe din punct de vedere patogenetic și a manifestărilor clinice, în afectarea multisistemică a organismului și care contribuie la dezvoltarea unui risc cardiovascular crescut. La fel sunt descrise concepte noi în abordarea și definirea sindromului metabolic, elaborate de grupul de lucru Think Tank din SUA. Sunt descrise unele elemente-cheie, care par să aibă posibilitatea de a explica implicarea sindromului metabolic în remodelarea structurală și afectarea funcțională a părților drepte și stângi ale cordului. Un accent aparte este pus asupra rolului evaluării ventriculului drept în aprecierea prognosticului unui pacient în cadrul mai multor patologii, inclusiv sindrom metabolic, diabet zaharat, obezitate, etc. Apariția metodelor noi de imagistică neinvazivă ar putea să ușureze implementarea evaluării minuțioase a compartimentelor drepte ale inimii în practica cotidiană. La fel, rolul separat al obezității viscerale în dezvoltarea disfuncției mecanice și a remodelării atriului și ventriculului drept, ca unul din componentele sindromului metabolic, este descris în acest capitol.

Capitolul 2 al tezei „**Materiale și metode**” are ca scop de a descrie minuțios caracteristicile protocolului de cercetare, cu menționarea criteriilor de includere și excludere din studiu. La fel, este redat designul studiului cu argumentarea alegerii tipului de cercetare – caz-martor și formula de calculare a eșantioanelor. Toți participanții studiului au fost supuși unei proceduri de evaluare standardizate, care a inclus: interviuarea subiecților cu introducerea datelor într-un chestionar special elaborat pentru cercetare; examenul clinic detaliat pe sisteme; măsurarea parametrilor antropometrici; analize de laborator; electrocardiografia în 12 derivații standard; ecocardiografia transtoracică 2D; Doppler pulsat, continuu, color, tisular pulsat; ultrasonografia abdominală; cicloergometria cu aprecierea toleranței la efort fizic.

În capitolul 3 „**Rezultate**” au fost analizate ambele loturi de cercetare (fiecare a câte 105 de participanți) cu prezentarea dovezilor pentru implicarea sindromului metabolic și a componentelor acestuia în afectarea structurală și funcțională a părților drepte ale inimii. Au fost accentuate mai multe conexiuni între indicii obezității viscerale și disfuncția diastolică și cea globală a ventriculului drept în dependență de sex. Au fost primite unele dovezi în favoarea utilizării markerilor noi de apreciere a obezității viscerale, cea mai puternică corelație cu parametrii morfologici și funcționali ai părților drepte ale cordului, având grosimea țesutului adipos epicardic măsurată ecografic. S-au analizat interconexiuni între prezența steatozei hepatice și parametrii funcționali ai ventriculului drept și stâng în rândul pacienților cu sindrom metabolic în dependență de sex.

În ultimul capitol „**Sinteza rezultatelor obținute**” a fost făcută o generalizare și sinteza rezultatelor obținute, ele fiind comparate și cu alte studii din literatura de specialitate. De asemenea sunt analizate critic datele noi, primite în studiu despre toleranța la efort fizic și starea funcției diastolice și a celei globale a ventriculului drept. Capitolul „**Concluzii generale**” a inclus principalele sinteze ale studiului efectuat cu unele momente importante recomandabile pentru implementarea în practica cotidiană, reflectate în capitolul „**Recomandări practice**”.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, indice de performanță globală Tei, funcție diastolică, funcție sistolică, ventricul drept, atriu drept, obezitate viscerală, remodelare ventriculară, hipertrofie a ventriculului drept, grosime a țesutului adipos epicardic.

1. SINDROMUL METABOLIC – O ASOCIERE A FACTORILOR DE RISC CU IMPACT MAJOR ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

1.1. Sindromul metabolic – definiție, epidemiologie, considerații fiziopatologice și consecințe cardiovasculare

SM prezintă un interes deosebit în contextul sănătății publice, deoarece întrunește o constelație de elemente clinice și biologice care contribuie la dezvoltarea unui risc cardiovascular crescut [210]. Astfel, un pacient cu SM are un risc cardiovascular global mult mai înalt comparativ cu populația generală [39].

Incidența SM deseori merge în paralel cu incidența obezității și DZ tip 2, ultimul fiind consecința SM [52, 214]. Conform studiului NHNES (Studiul Național de Sănătate și Nutriție), pe parcursul anilor 1988-2010, IMC mediu în SUA a crescut cu 0,37%/an la bărbați și femei, dar CA s-a mărit cu 0,27%/an la femei [56]. Conform datelor publicate în anul 2017 de către Centrul de Control al Bolilor din SUA, aproximativ 30,2 milioane de adulți cu vârsta ≥ 18 ani, sau 12,2% de adulți din SUA au avut DZ tip 2. O pătrime din aceștia (23,8%) nu conștientizau că au DZ. Prevalența pre-diabetului sau SM a fost aproximativ de 3 ori mai mare. Astfel, aproape o treime dintre adulții din SUA au SM [52]. În China, între anii 1992-2002, prevalența persoanelor supraponderale și obeze a crescut de la 14,6% până la 21,8% - în baza criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Folosind definiția chineză pentru obezitate, cu valori de referință mai mici pentru IMC, creșterea a fost de la 20 până la 29%. Incidența SM a crescut de la 8 până la 10,6% în ariile urbane și de la 4,9 până la 5,3% în ariile rurale. Dacă vom lua în considerare aceeași rată de creștere, prevalența SM în China în 2017 ar constitui aproximativ 15,5% [52].

Conform studiului global al obezității desfășurat în 195 de țări în anul 2015, 604 milioane de adulți și 108 milioane de copii sufereau de obezitate. Începând cu anul 1980, prevalența obezității s-a dublat în 73 de țări și a crescut în majoritatea altor țări. De o îngrijorare și mai mare a fost faptul că a crescut semnificativ rata obezității în rândurile copiilor [38].

Totuși, obezitatea nu este permanent asociată cu SM. Există persoane obeze, dar „metabolic sănătoase”, care au nivel mai înalt de sensibilitate la insulină și nu au hipertensiune arterială (HTA) și hiperlipidemie sau alte componente ale SM. Studiul epidemiologic sugerează că persoanele obeze „metabolic sănătoase” pot să reprezinte un procent semnificativ din populația cu obezitate [43, 95]. Conform studiului CoLaus – studiul monocentric cross-sectiional care a inclus aleatoriu un eșantion de 6188 de caucazieni cu vârsta cuprinsă între 35-70 ani din Lausanne, Elveția – prevalența supraponderalității, obezității, HTA, hiperlipidemiei, DZ și microalbuminuriei a fost, respectiv, 36.6, 15.7, 36.7, 34.2, 6.6 și 6.3%. Prevalența a crescut cu vârsta, ceea ce este veridic și pentru alte studii populaționale [52, 166].

Conform Atlasului Diabetului elaborat de Federația Internațională de Diabet (IDF), în anul 2015 prevalența globală de DZ a fost 8.8% (415 milioane) și se așteaptă să atingă 10.4% (642 milioane) spre anul 2040 [167]. Spre regret, la moment nu există informație similară disponibilă despre prevalența globală a SM, dar luând în considerare că el se întâlnește de 3 ori mai des decât DZ, prevalența globală ar putea constitui aproximativ o pătrime din populația mondială. Cu alte cuvinte, mai mult de 1 miliard de oameni la momentul actual suferă de SM [52].

Aproape nu există studii autohtone contemporane care ar evalua prevalența SM în Republica Moldova. Conform unui studiu epidemiologic într-o comunitate rurală din Republica Moldova, efectuat în perioada octombrie-noiembrie 2015 de către S. Groppa et al. [146], prevalența SM a constituit 36%, nesemnificativ mai mare la bărbați (38,33% vs. 34,44%, P=0.51). Un alt studiu autohton de tip transversal, pe un eșantion de 446 studenți cu vârsta cuprinsă între 18-29 de ani, efectuat în perioada septembrie-noiembrie 2011, a arătat că 138 (30,9%) de subiecți aveau obezitate viscerală, determinată prin aprecierea CA (20 de bărbați și 118 femei) [147].

Noțiunea de SM există deja aproape 100 de ani și pentru prima dată a fost descrisă de suedezul E. Kylin în 1923, ca o îmbinare de HTA, hiperglicemie și gută, fiind numită „sindrom de hipertensiune-hiperglicemie-hiperuricemie” [111]. Ulterior, în 1947, Jean Vague a asociat obezitatea localizată în jumătatea superioară a corpului cu o predispoziție crescută pentru diabet, ateroscleroză, gută și formarea de calculi. Asocierea hiperlipidemiei, DZ tip 2 și a gutei a fost descrisă de P. Avogaro și G. Crepaldi în 1965 sub numele de „sindrom polimetabolic” și de J. Camus în 1966 – „trisindrom metabolic”. În anii '70, H. Haller et al. menționează asocierea dintre obezitate, DZ, hiperlipoproteinemie, hiperuricemie și steatoză hepatică, ca factori de risc aditivi pentru ateroscleroză. Aceste concepte au fost acceptate doar după finisarea studiilor epidemiologice de la sfârșitul anilor '80, care au avut ca scop determinarea factorilor de risc cardiovasculari și a complicațiilor acestora (studiul Framingham și cel de la Paris cu durata de 12 și 15 ani respectiv [111]).

În 1988, Gerald M. Reaven introduce noțiunea de „sindrom X metabolic” pentru descrierea fenomenului ce întrunește insulinorezistența și hiperinsulinemia compensatorie, hipertrigliceridemia și hipo-HDL colesterolemia, cât și HTA, care determină riscul semnificativ crescut de boală cardiovasculară [111,176]. Studiile ulterioare au confirmat această concepție, incluzând în acest sindrom și obezitatea abdominală. Astfel, în anul 1989 J. Despres et al. au accentuat rolul adipozității viscerale în asociere cu distribuția regională a ȚAd și toleranța alterată la glucoză la femei obeze [111, 177]. Următoarele cercetări ale lui G.M. Reaven și ale altor specialiști au confirmat apartenența obezității la acest sindrom în paralel cu insulinorezistența și HTA [111, 178]. În 1991, P. Bjorntorp a redenumit sindromul X ca „sindromul hormonal

metabolic”, M. Hanefeld – ca „sindromul metabolic”, iar R.A. DeFronzo și E. Ferrannini – ca „sindromul insulinoresistenței” [111, 178, 177].

De-a lungul timpului, numeroase instituții internaționale (OMS, Grupul European de Studiu al Rezistenței la Insulină, IDF, Asociația Americană de Cardiologie (AHA), Institutul Național de Cardiologie, Pneumologie și Hematologie (NHLBI) ș.a.) au făcut tentative de a elabora criterii de diagnostic pentru această afecțiune. Ele toate reies din următoarele concepte: SM este o stare fiziopatologică cronică și progresivă; SM este un grup de factori de risc care formează un sindrom complex, definit de fiziopatologie unificatoare; SM este asociat cu risc sporit pentru apariția DZ tip 2, cardiopatiei aterosclerotice și altor boli conexe [110, 113].

În 2009, societățile științifice implicate în definirea SM (IDF, AHA/NHLBI) au încercat o armonizare a definiției acestuia într-o definiție comună. La momentul actual diagnosticul de SM este stabilit în prezența de cel puțin 3 criterii dintre următoarele [113]: obezitate abdominală (circumferința abdominală ≥ 94 cm pentru bărbați și ≥ 80 cm pentru femei); trigliceride $> 1,7$ mmol/l (sau tratament specific hipolipemiant); HDL colesterol: bărbați < 1 mmol/l (40 mg/dL), femei $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dL) (sau tratament specific); TA sistolică ≥ 130 mmHg sau TA diastolică ≥ 85 mmHg sau terapia antihipertensivă; glicemie bazală $\geq 5,6$ mmol/l. Această definiție globală menține totuși ideea că insulinoresistența este o componentă centrală a fiziopatologiei SM, autorii comentând în *Lancet* în 2010 că nici un alt mecanism nu este capabil să explice toate elementele agregate în acest sindrom [192].

Mai mult ca atât, o deosebită atenție merită elementele adiționale asociate SM, care nu se regăsesc în criteriile de definiție: statusul proinflamator și protrombotic, rezistența la insulină, etc. (tabelul 1.1). Toate acestea la fel sunt determinanți ai riscului cardiovascular crescut [198, 199, 222].

Pe data de 20 iunie 2014 în Washington, a fost convocată Alianța de Sănătate Cardiometabolică (*the Cardiometabolic Think Tank*) cu scopul de a elabora planul de activitate axat pe definirea modelelor noi de îngrijire a pacienților și abordarea problemelor contemporane de risc și boală cardiometabolică.

Conceptele afirmate de *Cardiometabolic Think Tank* [112]:

1) SM este o stare fiziopatologică progresivă asociată cu un risc crescut semnificativ pentru dezvoltarea DZ tip 2 și bolilor cardiovasculare aterosclerotice (tabelul 1.1).

2) SM se manifestă clinic printr-un grup de factori de risc interdependenți.

3) Riscul apariției efectelor adverse crește semnificativ concomitent cu acumularea numărului de componente ale SM, adițional la factorii de risc nemăsurați („risc rezidual”). Recunoașterea la timp a factorilor de risc ai SM ajută la identificarea persoanelor cu risc sporit

pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare aterosclerotice sau DZ tip 2 și inițierea strategiilor de prevenire precoce înainte de apariția afectării organelor țintă (tabelul 1.1).

Tabelul 1.1. **Criterii adiționale pentru cercetare, neasociate definiției sindromului metabolic (adaptat după www.idf.org)**

Parametru	Măsurători posibile
Distribuția anormală a țesutului adipos	Distribuția generală a țesutului adipos Distribuția centrală a țesutului adipos Biomarkeri de țesut adipos: leptina, adiponectina Conținut adipos hepatic
Dislipidemie aterogenă (alta decât creșterea trigliceridelor și scăderea HDL colesterolului)	Apo B, non-HDL colesterol Particule mici dense de LDL
Disglicemie	Test de toleranță la glucoză
Rezistența la insulină (alta decât glicemia a jeun crescută)	Nivel a jeun de insulină/proinsulină HOMA-IR Creșterea acizilor grași liberi, etc.
Disfuncția vasculară (altă decât HTA)	Evaluarea disfuncției endoteliale Microalbuminurie
Status proinflamator	Creșterea PCR de înaltă sensibilitate Creșterea citokinelor inflamatorii Scăderea nivelului de adiponectină
Status protrombotic	Factori fibrinolitici Factori de coagulare (ex. fibrinogen)
Factori hormonal	Axa hipotalamo-adrenală Sindromul ovarului polichistic

Notă: HDL - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL- lipoproteine cu densitate joasă, HTA – hipertensiune arterială, PCR – proteina C reactivă.

4) Obezitatea este factorul de risc din componența SM care este insuficient cuantificat prin IMC și/sau CA, și este dependent de distribuirea, dimensiunile și funcția adipocitelor, precum și de rasa, comportamentul și stilul de viață. Excesul ectopic și/sau visceral de adipozitate este fundamental în fiziopatologia SM.

5) Tratamentul SM trebuie să includă în prim plan modificarea stilului de viață, inclusiv dieta sănătoasă și activitatea fizică regulată pentru acoperirea tuturor factorilor de risc. De asemenea, tratamentul SM trebuie să se concentreze pe intervenții specifice pentru factorii de risc din componența SM.

6) Termenul „Sindrom Metabolic” trebuie să fie folosit pentru a desemna un portofoliu de determinanți care au inclus anterior așa termeni ca sindrom cardiometabolic, sindrom de rezistență la insulină, sindrom X, ș.a. Participanții de *Think Tank* au conchis că termenul Sindrom Metabolic a fost cel mai des utilizat în lucrările științifice publicate și de către specialiștii din domeniul sănătății.

Din conceptele emergente [112], care necesită validare dar pot avea potențial suficient pentru generarea recomandărilor acționabile, merită deosebită atenție următoarele:

1) SM ar trebui să fie clasificat în subtipuri și stadii, din care reiese algoritm specific de management bazat pe dovezi pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice (figura 1.1, figura 1.2).

2) Sunt necesari parametri/valori îmbunătățite pentru definirea obezității cu risc sporit, care pot include, dar fără a se limita la acestea, CA, compoziția corpului și evaluările imagistice a țesutului adipos ectopic și/sau visceral.

3) Modificarea stilului de viață este necesară pentru micșorarea riscului rezidual. De asemenea, sunt necesare cercetările ulterioare și îmbunătățirea educației în medicina bazată pe schimbarea modului de viață.

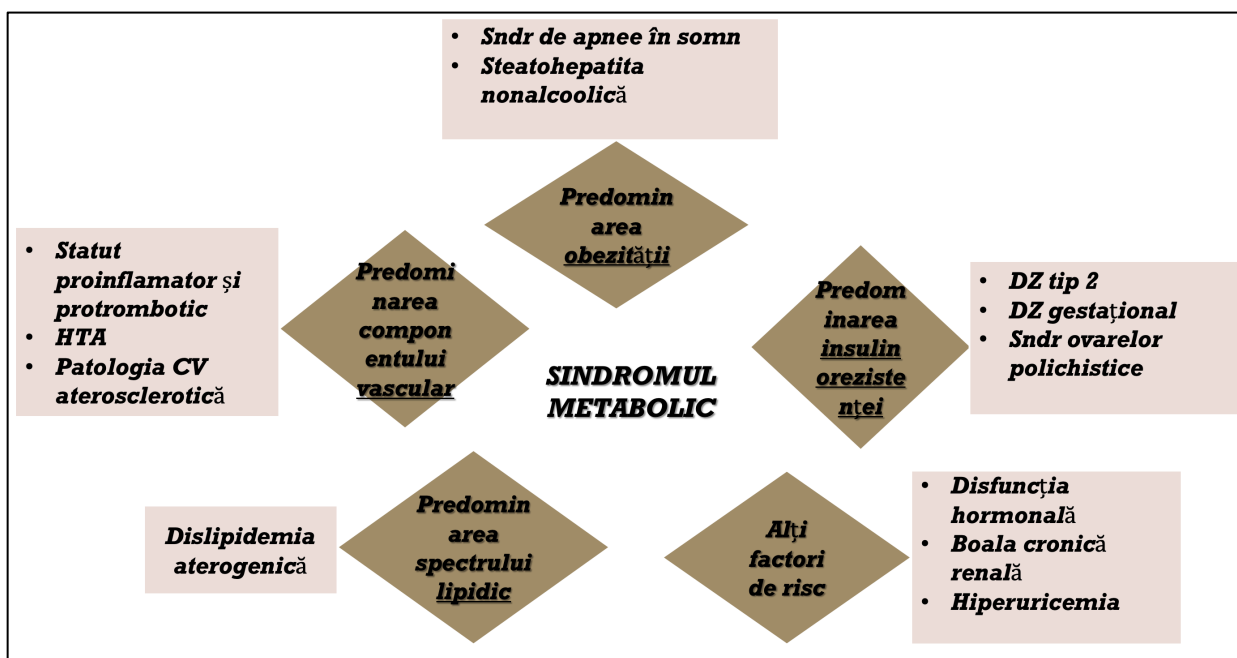


Figura 1.1. Subtipurile sindromului metabolic [112].

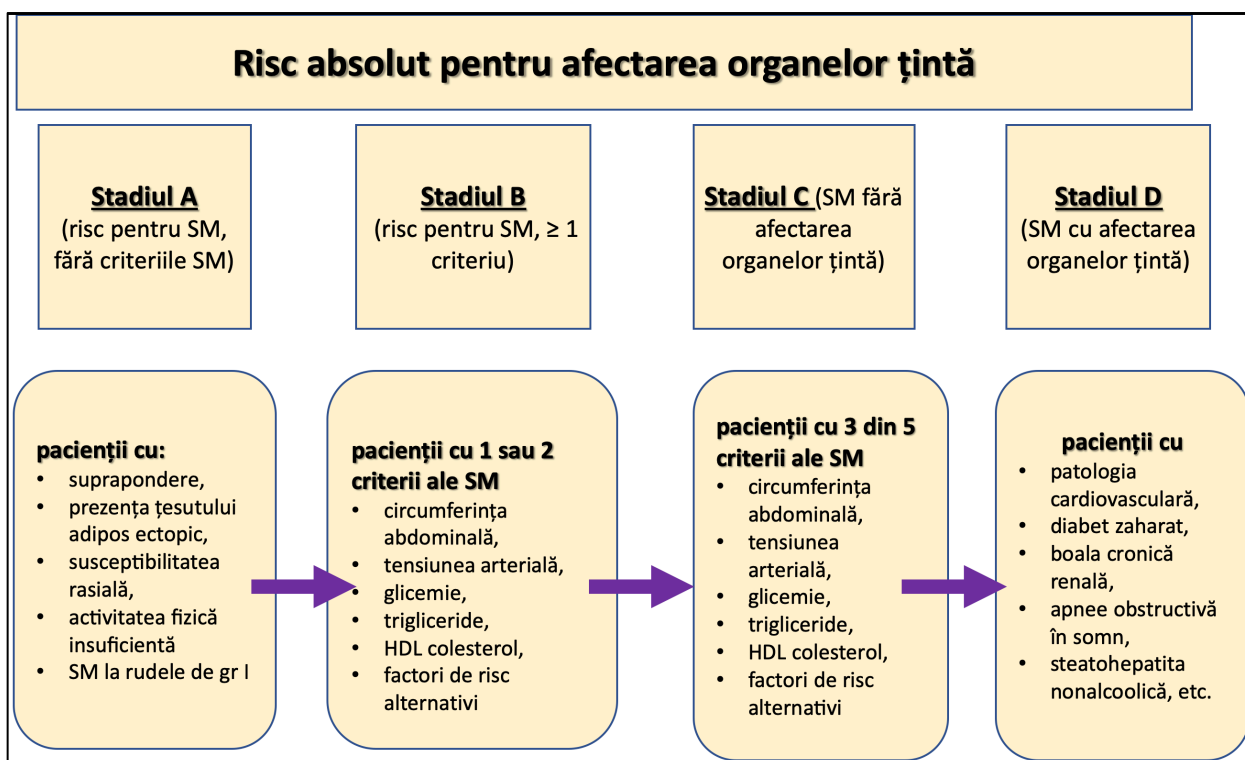


Figura 1.2. Stadiile sindromului metabolic în dependență de afectarea organelor țintă [112].

După trecerea în revistă a conceptelor menționate mai sus de către *Think Tank* au fost formulate 5 constatări-cheie:

1) SM reprezintă un grup de factorii de risc, fiind definit în mod formal și mai puțin recunoscut, care crește riscul de dezvoltare a anumitor patologii.

2) Prezența grăsimii ectopice și/sau țesutului adipos visceral este esențială pentru patogeneza SM și poate explica unele variabilități în prezentarea fenotipică în grupurile rasiale.

3) Un nou model de îngrijire este esențial pentru pacienții cu SM, care ar include screening-ul, stratificarea riscurilor și management specific în dependență de subtipul și stadiul SM.

4) Modificarea structurală a modului de viață este necesară pentru tratarea adecvată a SM și micșorarea riscului rezidual pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare aterosclerotice.

5) Implementarea modelului nou de îngrijire a pacientului cu SM, care ar trebui să includă o abordare multilaterală: educația și modificarea structurală a stilului de viață, utilizarea optimală a medicamentelor (inclusiv terapia combinată), și analiza în mod corespunzător a necesității intervenției chirurgicale.

1.1.1. Metabolismul miocardic în cadrul obezității și sindromului metabolic.

Cum a fost menționat anterior, insulinorezistența reprezintă veriga principală în fiziopatologia SM. Acest lucru se aplică inimii, care este supusă unor modificări sisteme în

furnizarea de „combustibil”, precum și efectelor factorilor de reglare, produși sistemic și local, cum ar fi hormonii și adipokinele [27].

Miocardul este „omnivor” din punct de vedere metabolic. Cu alte cuvinte, miocardul este capabil să mențină funcția utilizând și nu limitându-se la, așa substanțe ca acetat, glucoza sau acizii grași cu lanț lung [224]. În condiții „sănătoase” cordul în mod preferențial consumă acizi grași, ce oferă cea mai mare cantitate de energie pentru fiecare unitate de „combustibil” (adică moli de ATP per mol de acid gras), dar, în schimb, necesită mai mult oxigen pentru fiecare unitate de ATP generată (0.24 mol de O₂ pe mol de ATP generată) comparativ cu glucoza (0.16 mol de O₂ pe mol de ATP generată) [68, 200]. Ca și celelalte țesuturi, miocardul răspunde la insulină prin absorbția glucozei și oxidarea glucozei, și ce este la fel de interesant, miocardul, de asemenea răspunde și la acțiunea proteinei glucagon-like 1 (GLP-1). Deși, capacitatea țesutului miocardic de a răspunde în acest fel este stabilită, nu este clar modul cum aceste acțiuni contribuie la reglarea selecției „combustibilului” miocardic în condiții fiziologice normale.

Au fost descrise anomalii în selecția substratului energetic pentru miocard în cadrul SM și obezitității, precum și anomalii în disponibilitatea substratului energetic în dependență de dereglările în răspuns la controlul hormonal [68, 194]. În obezitate și SM, miocardul exprimă rată sporită de utilizare și oxidare a acizilor grași, și o abilitate deteriorată de a se îndepărta de această utilizare sporită de acizi grași. Astfel de anomalii au fost demonstrate în modelele animale de rezistență la insulină, la oamenii obezi/cu insulinorezistență, și la pacienții obezi cu diabet zaharat tip 2 [206]. Acest efect de lipotoxicitate este suplimentar la acele efecte adverse de hiperglicemie descrise anterior asupra selecției „combustibilului” pentru miocard (efect cunoscut ca „glucolipotoxicitate” [68, 205]), deși hiperglicemia este modestă în cadrul SM în absența diabetului zaharat asociat [68, 203]. În special, datele emergente sugerează dimorfism sexual cu rate crescute de absorbție și utilizare a acizilor grași în cadrul modelelor animale feminine și în rândul femeilor. Implicarea acestei diferențe sexuale în selecția substratului energetic în patologia miocardică legată de obezitate și SM nu este la moment întru-totul clară, dar acest fenomen ar putea explica un risc relativ mai crescut în dezvoltarea efectelor adverse mai semnificative asupra cordului în rândul femeilor cu diabet zaharat [206].

Creșterea absorbției de acizi grași nu se datorează pur și simplu ratelor crescute de livrare a acizilor grași în condițiile obezitității. Mai degrabă, există dovezi pentru capacitatea crescută de transport și ratele crescute ale transportului de acizi grași. Principalele proteine sarcolemale de transport de acizi grași, CD36 și FATP, sunt supra-exprimate în modelele animale de obezitate și respectiv insulinorezistență. Lipaza lipoproteinică, care acționează la nivel de adipocite sau patul vascular mai proximal de miocard și eliberează acizi grași din depoul circulator reprezentat de triacilgliceroli, ar putea, la fel, contribui la fenotipul dăunător de absorbție crescută a acizilor grași

[40]. Utilizarea crescută a acizilor grași în cadrul obezității de asemenea nu reprezintă o schimbare simplă în preferințele substratului energetic pentru țesuturi. Studiile experimentale au demonstrat, că absorbția sporită a acizilor grași poate duce la afectarea funcției miocardului, în timp ce limitarea absorbției și utilizării acizilor grași de către miocard duce la micșorarea efectului lor lipotoxic.

Separat de întrebarea legată de acizii grași și disponibilitatea și absorbția lor în organism, mai este altă întrebare, dacă rezistența la insulină contribuie separat la afectarea metabolismului miocardic în cadrul obezității [227]. Cum deja era menționat anterior, multe lucrări științifice au demonstrat că obezitatea și insulino rezistența contribuie la absorbția sporită și utilizarea acizilor grași de către miocard [216]. Rezistența la acțiunea insulinei la nivelul cordului pentru a conduce absorbția glucozei nu este observată în mod constant, în special în studiile umane [35, 217]. Dovezile experimentale obținute în modelele animale demonstrează afectarea absorbției stimulate de insulină a glucozei de către miocard, afectarea efectelor insulinei asupra modulării fluxului sanguin, și afectarea funcției insulinei în calitate de regulator al creșterii celulare și ciclului celular în condiții de obezitate, de supraîncărcare izolată a miocardului cu grăsime [197]. Cu toate acestea, din punct de vedere sistemic reiese că acțiunea insulinei la nivel tisular în afara inimii, ce constă în reglarea furnizării substratului energetic și a altor procese reglatori, exercită un efect mai vast asupra metabolismului miocardic de cât efectul lui direct asupra inimii. Prin urmare, nu este clar dacă insulino rezistența specifică miocardului ar putea reprezenta țintă-terapeutică. Însă, terapia medicamentoasă ce îmbunătățește rezistența la insulină sistemică, poate avea efect benefic asupra metabolismului miocardic, astfel insulino rezistența sistemică rămâne în calitate de țintă terapeutică principală.

Alte caracteristici ai obezității, cum ar fi anomalii în adipokine (de exemplu, adiponectin și leptin) și inflamația sistemică sporită, pot afecta selectarea „combustibilului” pentru miocard ori răspunsul miocardic la condiții patologice [220, 219]. Efectul adiponectinei de a modula direct metabolismul miocardic a fost demonstrat în modelele experimentale, dar importanța leptinei pentru funcția și dezvoltare cardiacă normală a fost arătată prin fenotipul cardiac anormal în modelele animale cu deficit de leptină [220]. Acțiunea acestora și a altor factori proveniți din ȚAd asupra cordului ar putea avea efecte concomitente asupra hemodinamicii sistemice, funcției vasculare, răspunsului endotelial la condiții patologice adițional cu oricare efect direct asupra metabolismului miocardic.

1.1.2. Disfuncția microvasculară în cadrul obezității și sindromului metabolic

În toate paturile vasculare, microcirculația este primul loc de reglare a fluxului sangvin, prin modificarea rezistenței microvasculare. Rezistența microvasculară este simultan modulată prin o mulțime de factori intrinseci (miogenici) și extrinseci (endoteliali, neurali, hormonal, metabolici)

care în ansamblu reglează perfuzia tisulară [68]. Există o mulțime de studii care demonstrează că tonusul microvascular și densitatea microvasculară sunt semnificativ influențate de obezitate, și că SM este de asemenea asociat cu modificări fiziologice importante în reglarea rezistenței arteriolare [68]. De exemplu, schimbări în structura și funcția microvasculară la pacienții obezi sau cu SM, a condus la dezechilibru între livrarea de oxigen către țesut și metabolismul la nivel de mai multe paturi vasculare, inclusiv inima, rinichii, creierul și mușchii striati [8].

În circuitul coronarian, disfuncția microvasculară se manifestă prin reducerea răspunsului vasodilatator coronarian la mai mulți agenți farmacologici agonști. De menționat e că, rezerva diminuată a fluxului coronarian este predictor important al efectelor cardiovasculare majore. Mai mult ca atât, SM semnificativ afectează balanța între fluxul coronarian și metabolismul miocardului în răspunsul la efort fizic (vasodilatare locală), cu alterări în presiunea de perfuzie coronariană (autoreglare presiune-flux) și în răspunsul la ischemia cardiacă (hiperemia reactivă). De menționat, că schimbările respective apar înainte de oricare dovadă de dezvoltare a aterosclerozei importante și sunt asociate cu disfuncția diastolică și afectarea contractilă sistolică la pacienții obezi și cu SM, la fel ca și în modele animale. Aceste constatări indică că disfuncția microvasculară coronariană contribuie la reducerea funcției contractile cardiace, dezvoltarea hipertrofiei cardiace concentrice și la un risc sporit de infarct miocardic și mortalitate cardiovasculară, observată la pacienții obezi cu SM [7].

Disfuncția microvasculară în cadrul obezității a fost de asemenea raportată în alte paturi vasculare cum ar fi rinichii, creierul, mușchii striati. Obezitatea și SM sporesc vasoconstricția renală ca răspuns la angiotensina [68] microvasculopatie a mușchilor striati este asociată cu rată sporită de fatigabilitate și scăderea manifestării forței maxime de contractilitate a mușchilor scheletici, care poate fi corectată pe scară largă prin intensificarea farmacologică a perfuziei. Circulația renală, cerebrală și a mușchilor scheletici la fel sunt afectate negativ de obezitate și SM, care provoacă diminuarea densității microvasculare [108]. Remodelarea coronariană semnificativă și alterarea mecanicii peretelui vascular au fost documentate la suine obeze cu SM în modelele animale. Pe lângă oxigenare afectată și hipoxie tisulară, disfuncția microvasculară în cadrul SM la fel se presupune să aibă un rol în dezvoltarea afectării glomerulare, atrofiei tubulare, fibrozei intestinale și progresării patologiei vasculare periferice ori ictusului cerebral [68].

Disfuncția microvasculară, în principiu, se manifestă prin afectarea tonusului vascular dilatator/constrictiv. Este foarte clar că activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sistemului nervos simpatic, statutului pro-inflamator contribuie la vasodilatare diminuată și fenotip vasoconstrictor exagerat în cadrul SM. Semnul distinctiv al patologiei vasculare induse de SM este afectarea funcției endoteliale, care este asociată nu numai cu biodisponibilitate scăzută de oxid nitric, dar, de asemenea, cu producerea sporită și/sau sensibilitatea vasculară la vasoconstrictorii

dependenți de endoteliu, așa ca endotelina-1, prostaglandina H₂ și tromboxan A₂ [69]. Disfuncția endotelială este importantă din punct de vedere patologic nu numai pentru modularea rezistenței vasculare și perfuziei tisulare, dar și ca un pas critic în dezvoltarea și progresia procesului aterosclerotic vascular. SM, de asemenea, este asociat cu afectarea expresiei funcționale și cuplării electromecanice între canalele ionice K⁺ și Ca²⁺ voltaj-dependente [70]. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru elucidarea mai aprofundată a mecanismelor precise responsabile pentru impactul nociv al SM asupra funcției microvasculare, ceea ce ar putea să reprezinte ținte noi pentru terapie medicamentoasă a consecințelor patologice acestui sindrom multifactorial.

1.2. Rolul compartimentelor drepte ale inimii în evaluarea prognosticului

Luând în considerație impactul major al SM asupra prognosticului unui pacient, au fost lansate multe studii clinice de evaluare a efectului SM și componentelor acestuia asupra funcției și structurii ventriculului stâng [72, 89, 90, 135, 136]. Dar pe de altă parte, există puține studii despre impactul SM asupra părților drepte ale inimii.

Multă vreme importanța evaluării funcției și geometriei VD a fost subapreciată de către medicii imagiști și clinicieni din considerentele minimalizării importanței clinice și de prognostic a părților drepte ale inimii, făcând-o mai mult orientativă și calitativă. În general, până în prezent nu există recomandări ale societăților de profil pentru determinarea gradului (ușor, moderat, sever) de modificări morfologice sau funcționale ale părților drepte ale inimii [162]. În literatura de specialitate recent au apărut primele studii, care propun unele valori de referință pentru cuantificarea gradului afectării părților drepte ale inimii, fiind descrise doar pentru populația din Europa Centrală [148].

Particularitățile anatomice ale inimii drepte:

VD se prelungește superior și la stânga cu o regiune cu aspect conic numită infundibulul sau conul arterei pulmonare [192].

Comparând aspectul celor 2 ventriculi, observăm că în timp ce VS are aspectul unui glonț-cilindru cu vârful conic în jos - și prin masivitatea și simetria lui pare principalul element arhitectonic în structura inimii - ventriculul drept are o aparență mai puțin masivă, este asimetric, având o formă spațială neasimilabilă nici unei forme geometrice cunoscute și pare înfășurat pe partea dreaptă și anterior de ventriculul stâng. Din acest motiv, el este extrem de dificil de explorat cu ajutorul ecografiei clasice bidimensionale, necesitând metode ce pot oferi date multidimensionale (ecografie tridimensională, rezonanța magnetică) [32].

Clasic, pentru VD se descriu un perete anterior, unul posterior sau posteroseptal și un perete septal. Cavitata VD începe de la inelul tricuspidian, coboară până aproape de vârful inimii și se termină apoi antero-superior și la stânga, cu conul de origine al arterei pulmonare. Respectând

acest aspect general, cavitatea VD este subîmpărțită în trei zone: un compartiment inițial, de primire sau de recepție a sângelui - denumit inlet, un compartiment trabecular, situat apical și un compartiment distal de evacuare - tractul de ejecție, outlet, conus sau infundibul. Compartimentul de primire (inlet) și cel trabecular au origine embriologică comună, constituind o unitate funcțională denumită sinus. Contribuția conusului (tractului de ejecție al VD) la funcția sistolică globală a acestuia este redusă, contracția sinusului fiind responsabilă de 80% din volumul bătaie [31]. Zona sinusului (compartimentul de primire) este cea explorată ecografic în fereastra de apical 4-camere. Astfel, datele obținute din această secțiune (de exemplu, variația procentuală a ariei VD), pot constitui un marker surogat pentru fracția de ejecție a acestuia. VD are un tip particular de contracție, similar mai degrabă unei mișcări peristaltice, care permite ejecția unui volum mare de sânge, fără a dezvolta presiuni intracavitare crescute [32].

Bandeleta moderatoare ar juca un rol în omogenizarea contracției celor doi ventriculi (fiind continuare de trabeculă septomarginală). În grosimea trabeculei septomarginale se găsește ramura dreaptă a fasciculului His [192].

Compartimentul trabecular este situat apical, distal de mușchii papilari, extinzându-se până la jumătatea peretelui liber. La acest nivel, pereții ventriculari sunt acoperiți cu trabecule musculare (fascicule musculare dispuse în rețea, ce se inseră în general cu ambele extremități pe peretele ventricular și au centrul liber). Asupra rolului acestor trabecule opiniile nu converg în literatura de specialitate, oscilând de la premisa că ele încetinesc curgerea sângelui, până la supoziția că ele măresc minut-volumul. Pornind de la noțiuni de filogeneză, merită de amintit rolul inițial al acestor trabecule de a realiza curgerea laminară a sângelui în ventricul unic, împiedicând astfel amestecarea sângelui oxigenat cu cel neoxigenat la cordul tricameral [192].

De asemenea, nu este lipsită de interes asemănarea dispoziției acestor trabecule cu barele din structura turnului Eiffel, barele care unesc nervurile stâlpilor de rezistență. Astfel, trabeculele realizează o structură de rezistență a cordului ce solidarizează bazele mușchilor papilari cu vârful și pereții cordului. Prezența trabeculelor la nivelul apexului favorizează fixarea sondelor de cardiostimulare la acest nivel. Forțele ce se aplică asupra planului inelului tricuspidian prin intermediul mușchilor papilari și al cordajelor tendinoase, determinând excursia apexiană a acestuia în sistolă, se transmit la rețeaua trabeculară și își găsesc punct de sprijin în miocardul de lucru. De altfel, excursia sistolică a planului inelului tricuspidian către apex (TAPSE) [139, 150], măsurată ecografic în mod M, reprezintă un parametru mult utilizat pentru aprecierea funcției sistolice a VD.

Studiile recente demonstrează că atât funcția atriului drept (AD) cât și, îndeosebi, VD, sunt predictorii independenți de mortalitate cardiovasculară în bolile cardiace congenitale, bolile valvulare, hipertensiunea pulmonară, insuficiența ventriculară stângă, transplantul cardiac și

infarctul miocardic [122]. La fel, studiile efectuate confirmă că funcția VD corelează cu simptomatologia pacienților și riscul de mortalitate intra-spitalicească [122]. Clinic insuficiența VD se determină prin tabloul clinic și prezența semnelor de congestie venoasă, cauzată de presiunea venoasă centrală crescută și supraîncărcarea părților drepte prin presiune. Edeemele periferice și viscerale la fel se asociază insuficienței cardiace drepte. În determinarea insuficienței VD mult contează și diagnosticul diferențial cu alte patologii, cum ar fi: hipoalbuminemia, insuficiența renală, limfoamele, utilizarea unor medicamente (ex. blocantele canalelor de calciu), tamponada, sindromul venei cave superioare, etc. Nivel crescut de NT-pro-BNP este unul din biomarkeri cei mai sugestivi pentru prezența insuficienței VD [168].

Actualmente se discută despre posibila influență a SM asupra remodelării compartimentelor drepte ale cordului (tabelul 1.2).

Tabelul 1.2. Mecanismele posibile ale influenței sindromului metabolic asupra funcției și geometriei ventriculului drept [122]

HTA	DZ/hiperglicemie	Obezitate	Dislipidemia	Sindrom metabolic
Interacțiunea ventriculară	Interacțiunea ventriculară	Supraîncărcare de volum i/vascular	Oxidarea acizilor grași crescută	Dependența interventriculară
Rezistența vasculară pulmonară crescută	Produse avansate finale de glicare	Interacțiunea ventriculară	Acumularea trigliceridelor în matricea extracelulară	Rezistența la insulină
Hiperreactivitatea vasculară pulmonară	Producerea exagerată a radicalilor liberi ai oxigenului	Rezistența la insulină	Efectul lipotoxic al trigliceridelor	Disfuncția endotelială
Disfuncția endotelială	Neuropatia cardiacă autonomă	Activitatea sporită a sistemului nervos simpatic	Disfuncția endotelială	Activitatea sporită a sistemului nervos simpatic
Nivelul crescut de catecolamine în circuitul sangvin	Rezistența la insulină	Mai des – sindromul de apnee în somn de tip obstructiv	Întreruperea canalelor ionice prin depozitarea i/celulară a lipidelor ce duc la micșorarea excitabilității și contractilității a miocardului	Activarea sporită a SRAA
Activarea sporită a SRAA	Interacțiunea dintre rezistența la insulină, sistemul nervos simpatic și SRAA	Rezistența vasculară pulmonară crescută	Inhibiția receptorilor angiotenzinei II	
	Patologia coronariană	Infiltrarea grăsoasă a miocardului		

Notă: SRAA – sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

În general, în literatura de specialitate mai mult a fost studiată remodelarea VD în contextul combinației a doar 2 factori de risc din definiția SM: DZ și HTA [122, 169] și obezitatea în asocieră cu HTA [122, 170]. Există doar câteva studii care au avut ca scop evaluarea morfologiei și funcției VD în cadrul pacienților cu SM: Cuspodi et al. [171], Tadic et al. [151], Karakurt et al. [132]. Mecanismele posibile, prin care SM ar putea să influențeze morfologia VD sunt prezentate în tabelul 1.2. [122].

Insulinorezistența, sistemul nervos simpatic și sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă rolul principal în afectarea VD la pacienții cu SM. Adicional, stresul oxidativ, disfuncția endotelială și inflamația, care des acompaniază SM, ar putea de asemenea să contribuie la afectarea structurii și funcției părților drepte ale inimii la acești pacienți [151, 58, 60].

Grosimea peretelui liber al VD este mai mare la bărbații și femeile cu SM [122]. Conform studiului MESA [123], hipertrofia VD este asociată cu risc dublu pentru apariția insuficienței cardiace și morții subite în cadrul populației multietnice. Geometria VD ar putea fi modificată prin lărgirea dimensiunilor [171], sau să rămână nemodificată [172]. Prevalența hipertrofiei VD și hipertrofiei biventriculare a fost mai mare la pacienții cu SM în ambele studii menționate. Masaidi et al. menționează că pacienții cu obezitate și HTA au grosimea peretelui liber al VD și diametrele telediastolice ale VD mai mari comparativ cu pacienții hipertensivi normoponderali [174], în timp ce Kosmala et al. nu au găsit diferențe importante între grosimea peretelui liber al VD și diametre la pacienții hipertensivi cu DZ comparativ cu grupul de control [173]. Tadic et al. au demonstrat că toți parametrii SM, cu excepția nivelurilor HDL-colesterolului, au corelat cu grosimea peretelui liber al VD, în timp ce TA, glicemia bazală și nivelul de trigliceride au fost predictorii independenți ai hipertrofiei VD [172]. Alte studii au arătat că obezitatea abdominală în cadrul componentelor SM a fost predictor independent al hipertrofiei VD [171]. Studiile recente au demonstrat faptul că triada din TA ridicată, obezitatea abdominală și dislipidemia au fost predictorii independenți ai hipertrofiei VD la pacienții cu SM în aceeași măsură la bărbați cât și la femei [122].

Funcția diastolică a VD este semnificativ afectată la pacienții cu SM [172, 171, 151]. Date asemănătoare au fost primite în câteva studii care s-au bazat pe evaluarea părților drepte ale inimii la pacienții cu DZ și HTA sau pacienții cu obezitate și HTA [91, 97, 101]. Tadic et al. au demonstrat că valorile TA, glicemia bazală și CA corelează cu funcția diastolică a VD estimată prin Doppler tisular, în timp ce numai glicemia bazală și CA au fost predictorii independenți ai funcției diastolice a miocardului VD [172]. La fel, tot același grup de autori mai târziu au demonstrat că triada criteriilor SM (valorile ridicate ale TA, obezitatea abdominală și dislipidemia) a fost predictor independent al funcției diastolice a VD la pacienții cu SM de ambele sexe, în timp

ce nivelul crescut al glicemiei bazale, obezitatea abdominală și dislipidemia au fost predictori independenți caracteristici doar pentru femeile cu SM [175].

În ceea ce privește funcția sistolică a miocardului VD în mai multe studii nu erau primite date statistic importante pentru a confirma afectarea ei la subiecții cu SM comparativ cu lotul de control [172, 171, 175], chiar și la utilizarea parametrilor suplimentari de determinare a funcției sistolice a VD prin Doppler tisular [122], ceea ce a fost confirmat și în studiile altor autori pe pacienți obezi cu HTA comparativ cu grupul de control [173, 171]. Pe de altă parte, Karakurt et al. menționează că valorile TAPSE au fost cu mult mai scăzute în grupul pacienților cu SM [132], dar Kosmala et al. au primit valori semnificativ scăzute a strain-ului VD la pacienții cu DZ și HTA comparativ cu grupul de control [173]. Conform datelor din alte studii funcția sistolică a VD determinată prin TAPSE ori Doppler tisular (S't) la pacienții cu obezitate și HTA a fost păstrată [170, 174], ceea ce nu s-a confirmat în studiul Leggio et al. [179].

Remodelarea VD la pacienții cu SM în dependență de sex este și mai puțin studiată în literatura de specialitate. Tadic et al. au încercat să studieze această corelație, menționând că așa componente ale SM cum ar fi nivelul crescut al glicemiei, obezitatea abdominală și dislipidemia au un impact mai semnificativ asupra remodelării VD în cadrul femeilor cu SM, comparativ cu bărbații cu SM [175].

Dacă această ipoteză va fi demonstrată, atunci poate fi lansată ideea unei relații dintre mortalitatea din SM și remodelarea compartimentelor drepte ale inimii, îndeosebi a VD.

1.2.1. Metode imagistice de vizualizare și evaluare a morfologiei și funcției compartimentelor drepte ale inimii

Cateterismul cardiac drept mult timp a fost considerat ca standardul „de aur” pentru evaluarea funcției VD, deoarece el permite măsurări directe a presiunii în AD, debitul cardiac și presiunea în artera pulmonară. În ultimele decenii metodele imagistice neinvazive, în particular ECOCG, tomografia computerizată și IMN, s-au dezvoltat progresiv, prestând date necesare și suficiente pentru conduita clinică în practică cotidiană. La momentul actual standardul „de aur” din metodologiile neinvazive este recunoscută evaluarea părților drepte ale inimii prin IMN, având următoarele avantaje indiscutabile: furnizarea unei informații complete despre morfologia și funcționarea AD și VD, inclusiv informația despre hemodinamica părților drepte, reproductibilitatea majoră a volumelor și fracției de ejeție a VD, depistarea semnelor de fibroză, rezoluție tisulară majoră [32]. Dezavantajele principale ale IMN în evaluarea compartimentelor drepte ale inimii prezintă disponibilitatea și accesibilitatea limitată, costul sporit, dependența de cooperare corectă cu pacientul în timpul procedurii, aritmii și contraindicații pentru efectuarea IMN [122, 138]. La fel, suplimentar sau separat, pentru evaluarea neinvazivă a părților drepte ale inimii în afara ECOCG și IMN pot fi utilizate următoarele metode [34, 122]:

1) ECG – avantajul principal constă în disponibilitatea excelentă, dar pe de altă parte nu putem obține nici o informație despre funcția VD (contractilitatea miocardului), metoda având specificitate scăzută;

2) radiografia toracică – lipsa informației despre funcția VD și specificitatea scăzută o fac mai puțin utilizată în evaluarea părților drepte;

3) tomografia computerizată – furnizează informație perfectă despre hemodinamica pulmonară, dar utilizarea ei este limitată din cauza radiației, costului și accesibilității;

4) tomografia computerizată cu emisie de foton unic – ajută la evaluarea perfuziei și metabolismului miocardului, fiind o metodă acurată în evaluarea volumelor și FE. Pe de altă parte, radiația, disponibilitate extrem de scăzută, costul ridicat reprezintă dezavantaje și limitări majore.

Dar totuși, ecografia cardiacă este considerată investigația de bază în evaluarea structurii și funcției VD și AD, având în vedere cost-eficiența, accesibilitatea și, la fel, apariția metodelor noi de tip ECOCG 3D, Doppler tisular miocardic și speckle tracking bi- și tridimensional, care la rândul său oferă datele similare cu IMN [180, 181].

Prin evaluarea ecocardiografică convențională bidimensională a compartimentelor drepte ale inimii ar putea fi estimați parametrii morfologici (diametrele, aria, volumele) și funcționali ai AD și VD.

Din cauza formei complexe a VD pe de o parte, și poziționării acestuia imediat în spatele sternului (abordare dificilă din punct de vedere al ferestrei acustice ecografice), examinarea ecocardiografică a VD și până în prezent rămâne o provocare și diametrele determinate nu vor reflecta cu acuratețe maximă modificările morfologice existente. Trebuie menționat faptul, că datele obținute prin ECOCG 2D mult depind inclusiv și de poziția corectă a pacientului în timpul examinării și de timpul respirator în care sunt efectuate. În absența unor condiții patologice, dimensiunile VD sunt mai mici decât ale VS din secțiunea ecografică apical 4 camere sau parasternal ax lung. Astfel, atunci când dimensiunile VD sunt mai mari decât 2/3 din dimensiunile VS, sau când VD participă la formarea apexului, avem în față un pacient care se prezintă cu suprasolicitare prin volum sau presiune a părților drepte ale inimii. Pe de altă parte, această estimare nu este veridică în condiții patologice ce presupun dilatarea VS [187].

Tot din considerente anatomice, calcularea volumului VD prin ecocardiografie bidimensională nu este considerată o metodă de elecție. Valorile obținute prin ecocardiografie 2D sunt mai mici decât cele obținute prin IMN și nu se corelează semnificativ cu acestea [187, 181].

AD contribuie important la funcția VD. Unii autori propun evaluarea nu numai a diametrelor, ariei și volumului AD, dar și funcția acestuia, apreciată prin calcularea FAC % [172]. În general, morfologia și funcția AD ar putea prezenta un interes deosebit în cadrul evaluării pacienților cu hipertensiune pulmonară, fiind un marker al prognosticului de evenimente adverse [187].

Printre parametrii morfologici importanți pentru evaluare ecocardiografică ai VD se numără și grosimea peretelui liber VD, care reprezintă un marker de suprasolicitare cronică de presiune. Conform Recomandărilor în vigoare a Societății Ecocardiografice Americane și Europene, acest parametru este măsurat la sfârșitul diastolei, preferabil din incidența subcostal 4 camere (se admite în caz de vizualizare dificilă măsurarea grosimii peretelui liber a VD din secțiunea parasternal ax lung) [131]. Tehnica este relativ dificilă din cauza prezenței trabeculațiilor excesive în VD și grăsimii epicardice [187].

1.2.2. Funcția diastolică a ventriculului drept

La fel ca și parametrii morfologici, de maximă importanță este evaluarea funcției diastolice și sistolice a miocardului părților drepte ale inimii [209].

Funcția diastolică influențează performanța ventriculară, în numeroase situații patologice disfuncția diastolică precedând-o pe cea sistolică, iar prin interdependență ventriculară, influențând activitatea cavității cardiace indemne. Evaluarea funcției diastolice a VD prin parametrii clasici este mai dificilă decât în cazul VS, datorită variațiilor mari ale presarcinii. În prezent, se recomandă evaluarea funcției diastolice ca marker de disfuncție precoce a VD și ca factor de prognostic [187]. Disfuncția diastolică a miocardului VD este asociată unui număr mare de stări patologice (suprasolicitarea prin presiuni și/sau volum, patologia pulmonară primară și secundară, hipertensiunea pulmonară, cardiopatia ischemică, patologia congenitală a cordului, cardiomiopatii, obezitatea, și multe altele, reflectate în tabelul 1.3. [182, 162]) și fiziologice (îmbătrânire) [182].

Tabelul 1.3. **Condițiile asociate disfuncției diastolice a miocardului ventriculului drept [162]**

Condiții	
<ul style="list-style-type: none"> • Embolismul pulmonar • Hipertensiunea pulmonară • Bronhopneumopatia cronică obstructivă • Fibroza cistică • Hipoxia acută • Infarctul miocardic sau ischemia din cauza afectării (proximal) a arterei coronariene drepte • Tetralogia Fallot corectată • Stare după corectarea transpoziției vaselor mari • Insuficiența cardiacă cronică • Transplant de cord • Displazia aritmogenă a miocardului ventriculului drept • Cardiomiopatia hipertrofică • Boala Chagas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiunea arterială • Stenoza valvei aortice • Regurgitarea aortică • Regurgitarea mitrală • Infarctul miocardic cauzat de obstrucția arterei coronariene descendente stângi • Diabetul zaharat • Hipotiroidia • Amiloidoza • Artrita reumatoidă • Scleroza sistemică • Sindromul antifosfolipidic • Vasculita Bechet • β-talasemia • Transplantul renal • Sindromul hepato-pulmonar • Nou-născuți normali • Îmbătrânire

Fiziopatologia disfuncției diastolice a VD este mult mai complexă decât măsurarea simplă a grosimii miocardului. Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice se bazează pe [162]:

- 1) profilul fluxului transtricuspidian, determinat prin interogare Doppler pulsat (Et, At, Et/At);
- 2) măsurarea prin Doppler tisular a velocităților inelului tricuspidian ($e't$, $a't$, $e't/a't$);
- 3) timpul de decelerare;
- 4) timpul de relaxare izovolumetrică.

În general se delimitează 3 grade de disfuncție diastolică a miocardului VD: relaxarea întârziată, pseudonormal și restrictiv.

Merită deosebită atenție dependența parametrilor funcției diastolice a VD determinați prin Doppler pulsat de vârsta pacientului, faza respirației, asocierea unei tahicardii, ceea ce face destul de complicat de a efectua comparații corecte între pacienți sau chiar și în cadrul evaluărilor aceluiași pacient [162, 150]. A. D'Andrea et al. (2017) au încercat să studieze impactul vârstei și sexului asupra funcției diastolice a VD pe un lot de 1168 persoane sănătoase [182]. Conform datelor obținute în acest studiu a fost constatat că raportul $Et/e't$ crește la femei concomitent cu vârsta și nu se schimbă esențial în rândul bărbaților. În cadrul populației generale, a fost observată o legătură importantă între funcția diastolică a VD și parametrii morfologici și funcționali ai ambilor ventriculi, precum și cu indicatorii de rezistență pulmonară sporită [182].

Datorită peretelui subțire, VD este foarte sensibil la post-sarcină, îndeosebi în prezența patologiei miocardului VD cum ar fi ischemia sau infarctul. La fel, VD este foarte sensibil la schimbările în pre-sarcină (scăderea pre-sarcinii duce la reducerea amplitudinii undei Et și scăderea relativă nesemnificativă a undei At, ceea ce se manifestă prin raportul Et/At mai mic) [162]. Doppler-ul tisular este mai puțin dependent de volume (pre- și post-sarcina), ceea ce face utilizarea lui mai simplă în determinarea funcției diastolice a miocardului VD.

Există un număr foarte mic de studii care au evaluat impactul clinic al funcției diastolice a miocardului VD. A fost demonstrat că raportul $Et/e't$ și volumul AD corelează bine cu parametrii hemodinamici. Raportul $Et/e't \geq 4$ a avut sensibilitate și specificitate înaltă în determinarea presiunii în AD ≥ 10 mmHg la pacienții cu intervenție chirurgicală non-cardiacă aflați în blocul de terapie intensivă în timp ce $Et/e't > 8$ a avut o sensibilitate și specificitate bună pentru prezicerea presiunii în AD ≥ 10 mmHg la pacienții cu transplant cardiac [183]. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și hipertensiune pulmonară, prezența disfuncției diastolice a miocardului VD a fost asociată cu clasă funcțională mai înaltă de insuficiență cardiacă și a fost predictor independent de mortalitate [30, 32, 162]. Pattern-urile de umplere diastolică reflectă răspunsul la terapie, îmbunătățindu-se cu tratament efectiv a diferitor condiții patologice ale cordului [184, 185].

În cele din urma, funcția diastolică a VD ar putea fi folosită în practica clinică cotidiană, deoarece ea reprezintă un marker precoce și ușor cuantificabil al disfuncției subclinice a VD. Studii multiple au arătat că disfuncția diastolică a VD, de obicei este prezentă înainte de disfuncția sistolică evidentă și înainte de dilatarea VD ori asocierea unei hipertrofii a miocardului peretelui liber a VD.

1.2.3. Funcția sistolică a ventriculului drept

Cum deja a fost menționat anterior, disfuncția VD este un predictor de morbiditate și mortalitate stabilit atât în cadrul patologiei cardiovasculare, precum și a bolilor respiratorii, inclusiv insuficiența cardiacă, infarctul miocardic, hipertensiunea pulmonară primară și bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO). Patologia pulmonară cronică, așa ca BPCO, poate duce la vasoconstricție hipoxemică și distrucția capilarelor patului pulmonar, ce duce la creșterea rezistenței vasculare pulmonare și post-sarcinii VD. Prin urmare, la pacienții cu BPCO, disfuncția VD este un marker de prognostic rezervat [150]. În plus, VD este direct afectat de presiunea de umplere a VS, ca urmare a cuplării circulatorii și funcția VD este deteriorată în condiții de disfuncție diastolică a VS, așa numită insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție prezervată [150]. Disfuncția diastolică al VS reprezintă un predictor puternic a consecințelor cardiovasculare adverse în populația generală [25, 26]. Din acest considerent, un interes deosebit în afara funcției diastolice și sistolice a VS este la moment acordat funcției sistolice și diastolice a miocardului VD, îndeosebi, în contextul evaluării prognosticului pacienților cu multipli factori de risc cardiometabolic [153, 154].

Cel mai cunoscut și ușor de măsurat și interpretat parametru non-volumetric al funcției sistolice VD reprezintă excursia sistolică a planului inelului tricuspidian (TAPSE), măsurat prin modul M. TAPSE a arătat o corelație bună cu volumele și fracția de ejeție, obținute prin IMN și angiografia radionuclidică [131, 150]. Modin et al. (2019) au studiat pe un lot de 1039 de subiecți valoarea prognostică a unui așa parametru ecocardiografic al funcției sistolice a VD ca TAPSE în prezicerea mortalității cardiovasculare la populația generală [150]. Participanții studiului au fost monitorizați în mediu 12.7 ani (între 12 și 12.9 ani). Astfel, a fost constatat că funcția sistolică a VD determinată ecocardiografic, prin așa parametru ca TAPSE, reprezintă predictor independent a patologiei cardiovasculare în rândul populației generale. Mai mult ca atât, evaluarea funcției sistolice a VD ar putea să adauge o valoare prognostică incrementală în predicția bolilor cardiovasculare în populația generală adițional la factorii de risc stabiliți în tabelul SCORE. În schimb, FE a VS, E/e', și nivelurile de pro-BNP nu au contribuit cu informații prognostice incrementale [150]. Limitarea principală a parametrului TAPSE constă în evaluarea strict a funcției longitudinale de contracție a miocardului VD.

La fel, conform recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie și Societății Europene de Imagistică Cardiacă [162, 149, 131] în vigoare, se propune utilizarea și a altor parametri pentru evaluarea funcției sistolice a miocardului VD, cum ar fi: variația procentuală a ariei VD (FAC), fracția de ejeție (FE) a VD, indicele de performanță miocardică (indicele Tei), viteza sistolică anulară tricuspidiană măsurată prin Doppler tisular (S't).

Conform studiului ECHO VALIANT, parametrul FAC a fost determinat ca factor independent de prognostic la pacienții după infarct miocardic complicat cu disfuncția sistolică subclinică de VS sau insuficiența cardiacă cu manifestări clinice evidente [186]. Indicele de performanță miocardică Tei reflectă funcția globală a ventriculului, unind funcția sistolică și cea diastolică. Principalul avantaj constă în faptul că acest indice nu depinde de morfologia VD, dar pe de altă parte ar putea prezenta date de pseudonormalizare în condiții de presiune crescută în AD [140]. La fel, indicele Tei nu poate fi utilizat la pacienții cu tulburări de ritm precum fibrilație atrială, extrasistolie frecventă, tulburări de conducere atrioventriculară [30].

1.2.4. Metode ecocardiografice contemporane de evaluare a părților drepte ale inimii

Medicina personalizată în practica cardiologică cotidiană ar putea fi privită ca un proces continuu, în care permanent sunt încorporate noi tehnologii în practica clinică. O metodă fezabilă de colectare a unei cantități mari de informație personalizată privind structura și funcția cardiacă este ecocardiografia. Cu toate acestea, înainte ca această informație să poată fi utilizată pentru predicția individuală și personalizată a riscului în populația generală, valoarea prognostică incrementală a parametrilor individuali trebuie testată și validată în detaliu [148, 150].

Doppler tisular miocardic. Această metodă permite determinarea funcției atât sistolice cât și diastolice a miocardului VD, încât și vizualizarea unor zone cu dereglare a cineticii regionale. Dezavantajul cel mai important al acestei metode reprezintă dependența mare de unghi și absența la moment a unor valori de referință strict determinate [152]. Prin utilizarea metodologiei strain/strain rate (deformarea/viteza de deformare) pe baza metodei Doppler tisular pentru evaluarea funcției VD am putea estima și mai bine funcția intrinsecă a peretelui liber al VD, metoda fiind independentă de sarcină [149]. Conform mai multor studii, strain și strain rate a miocardului la nivelul peretelui liber de VD a fost mai mică la pacienții cu hipertensiune pulmonară (valori mai mici în regiunea apicală decât bazală), comparativ cu grupul de control [150].

Ecografia speckle tracking 2D. Principiu metodologiei constă în analiza markerilor acustici (speckles) în timpul ciclului cardiac, apreciind contractilitatea și relaxarea miocardului studiat. Aplicând strain/strain rate pe baza metodei speckle tracking am putea studia contractilitatea și relaxarea segmentară atât a părților stângi cât și celor drepte ale inimii. Avantajul

major constă în lipsa dependenței de unghi și dependența de sarcină mai ne semnificativă. La fel ca și pentru metoda precedentă nu sunt valori de referință definitiv stabilite pentru părțile drepte ale inimii [114, 152].

Ecocardiografia 3D. Pornindu-ne de la ideea că IMN a VD reprezintă standardul de aur în evaluarea FE și analiza volumetrică a părților drepte ale inimii, am dori să menționăm că volumele determinate prin ECOCG 3D arată cea mai bună corelație cu IMN [187, 32]. La fel este de menționat, că evaluarea ecografică tridimensională a VD are o variabilitate intra- și inter-observator mai mică decât ECOCG 2D [187]. Există o ușoară subestimare a volumelor cu IMN [181]. Metoda actuală de evaluare se bazează pe detectarea volumetrică semiautomată a endocardului și calculul volumelor la sfârșitul sistolei și diastolei. Trabeculele sunt incluse în endocard, dar banda moderatoare este exclusă. Avantajul acestei tehnici este ușurința înregistrării și stocării datelor și repetabilitatea în procesul de urmărire în dinamică a pacientului, ceea ce nu se poate spune despre IMN [181]. Spre regret, actualmente nu există o tehnică imagistică absolut ideală și ECOCG 3D, de asemenea, nu face excepție din această regulă. Incapacitatea pacientului de a ține respirația, aritmiile, mărimea transductorului și dependența de o imagine optimă 2D, precum și necesitatea unei calificări specifice a ecografistului sunt câțiva din factorii care influențează achiziția și postprocesarea datelor [187].

1.2.5. Importanța clinică și de prognostic a evaluării ventriculului drept

Evaluarea cantitativă a dimensiunilor și funcției VD a dovedit să aibă o importanță clinică în unele patologii cardiace și pulmonare. O mulțime de publicații științifice au dovedit că VD joacă un rol semnificativ în prognostic. Funcția și morfologia VD suferă nu numai în cadrul patologiilor care direct afectează părțile drepte ale inimii (embolismul pulmonar acut, hipertensiunea pulmonară, patologia pulmonară cronică, ischemia miocardului, bolile congenitale), provocând dilatarea, hipertrofia, dereglări de cinetică regională a VD [196]. La fel, ele pot suferi în cadrul patologiei VS, prin mecanisme intrinseci de interdependență ventriculară. Acest concept constă în faptul că dimensiunea, forma și complianța unui ventricul poate afecta dimensiunea, forma și relația de presiune-volum a celuilalt ventricul, prin interacțiunile mecanice directe [187]. Interdependența sistolică ventriculară este mediată în principal prin septul interventricular. Conform unor experimente pe animale a fost demonstrat că aproximativ 20-40% din presiunea sistolică și volumul VD sunt rezultatul funcției de contractilitate a VS. Mai mult decât atât, în prezența cicatricilor la nivelul VD, septul este capabil să mențină stabilitatea circulatorie, atâta timp cât VD nu este dilatat [187]. Interacțiunea ventriculo-ventriculară și până în prezent nu este completamente elucidată, provocând mai multe discuții în literatura științifică. Unii autori consideră că această interacțiune se realizează prin intermediul SIV, pe când alții insistă că peretele liber al ventriculului afectează ventriculul contralateral, independent de sept [187]. Pacienții cu

disfuncția VS din cauza infarctului miocardic ori insuficienței cardiace au un risc crescut pentru dilatare și disfuncție biventriculară [162]. Într-adevăr, disfuncția VD este unul dintre cei mai importanți și independenți predictorii de supraviețuire la pacienții după infarct miocardic, chiar în absența infarctului VD [162, 186]. Aceleași date sunt veridice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [123, 168]. Mai mult ca atât, sindromul de apnee obstructivă în somn la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică la fel ar putea contribui substanțial la modificări în dimensiunile și funcția VD [162, 145]. Aceste date sugerează importanța introducerii evaluării obligatorii mai desfășurate ale părților drepte ale inimii în protocoalele clinice de ECOCG, cu deosebită atenție la pacienții cu insuficiența VS.

Funcția și dimensiunile VD la fel pot fi afectate în patologia valvei tricuspide, care provoacă regurgitare masivă. Dintre aceste entități nosologice fac parte: boala carcinoidă (retracția cuspelor valvei tricuspide, ele devenind funcțional incompetente), patologia valvulară reumatismală, degenerescența mixomatoasă a valvei tricuspide ori alte patologii care ar putea să implice valva tricupidă [162].

De asemenea importanța VD este subliniată în patologii congenitale: defect de sept interatrial, tetralogia Fallot corectată, anomalia Ebstein, etc.

Există o necesitate de detecție precoce a disfuncției de VD, tocmai pentru a îmbunătăți prognosticul. Ecografia 3D îmbunătățește considerabil evaluarea volumelor și funcției VD, iar ecografia speckle tracking aduce informații subclinice importante. Totodată rolul ECOCG 2D convenționale n-ar trebui să fie subapreciat, deoarece ea ar putea să ne furnizeze la fel cu o informație destul de completă și desfășurată despre funcția VD și afectarea subclinică (prin aprecierea funcției diastolice și indicelui de performanță miocardică Tei în cadrul mai multor patologii, inclusiv obezitate, DZ și alte).

1.3. Obezitatea viscerală – componentă principală a sindromului metabolic

Obezitatea *per se* demult nu se limitează doar la excesul de masă corporală, dar reprezintă o entitate nosologică cu multiple complicații multisistemice [215, 218, 221]. Obezitatea reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea insuficienței cardiace, și anume insuficienței cardiace cu FE păstrată, semnificativ influențând funcția diastolică a miocardului VS [155, 152, 19, 225]. Deși veriga mecanică între obezitatea și funcția diastolică a VS încă se discută în literatura de specialitate, adipozitatea viscerală capătă tot mai multă atenție în rândurile cercetătorilor ca unul dintre mecanismele de interconexiune posibile [155, 28]. Există câteva studii care au demonstrat că adipozitatea viscerală, evaluată prin tomografie computerizată, se asociază cu disfuncția diastolică VS la populația generală [155, 19], cu DZ [4, 13], cu infarct miocardic [15]. La pacienții cu DZ tip 2 a fost presupus că adipozitatea viscerală în exces are conexiuni mai puternice cu

dezvoltarea disfuncției diastolice a VS decât controlul glicemiei [155]. Dar totuși și până în prezent nu este clar elucidat mecanismul posibil de influență a adipozității viscerale asupra funcției diastolice a VS, ea fiind mai detaliat studiată în cadrul pacienților cu HTA, în dependență de vârstă și masă corporală în populația generală [233, 234]. La fel nu este întru totul clar rolul adipozității viscerale în funcția diastolică a VD.

Rolul obezității în cadrul SM este accentuat de mai mulți autori, mai ales merită deosebită atenție excesul de țesut adipos ectopic, care ar fi fundamental în fiziopatologia SM [113, 110]. Încă în anul 1947 Vague a fost primul care a accentuat că distribuirea ȚAd poate influența predispoziția la afecțiuni metabolice [156]. Persoanele cu obezitate centrală acumulează grăsimea în special intra-abdominal și în depozite toracice; un număr mare de studii epidemiologice relevă legătură strânsă între obezitatea centrală, rezistența la insulină și cluster de diferite patologii metabolice [10, 156, 226]. În ultimii ani o atenție deosebită au câștigat publicațiile științifice ce raportează că oamenii care au greutate corporală normală definită prin IMC, dar în schimb cantitate mare de grăsime viscerală sau raport CA/PȘ crescut, adică obezitate centrală cu greutate normală, au risc crescut de patologii cardiovasculare și metabolice [86, 42, 53]. În contrast, persoanele cu obezitate periferică au acumulare subcutanată de ȚAd și par să nu aibă predispoziție spre complicații metabolice, rezistența la insulină și dislipidemie [86, 36].

Este cunoscut faptul că țesutul adipos nu este un organ omogen, ci este diferențiat în raport cu activitatea sa metabolică. În timp ce acumularea de grăsimi în regiunea subcutanată nu necesită aport substanțial de sânge, grăsimea ce se localizează în jurul organelor (ex.: adipozitatea intraabdominală, țesutul adipos epicardic ș.a.), numită și adipozitate viscerală, este metabolic activă, necesită energie și produce o serie de compuși care afectează sistemul cardiovascular atât direct cât și indirect [67, 223]. Conform unor studii recente, adipozitatea viscerală, alături de HTA și vârstă, este independent legată cu funcția diastolică a miocardului VS în rândul populației generale [155, 25]. Mecanismele fiziopatologice, prin care ar putea fi explicată această relație între ȚAd visceral și disfuncția diastolică a VS, la momentul actual nu sunt întru totul elucidate [76, 92, 26]. Cum deja a fost menționat, ȚAd este un organ metabolic activ cu excreție a mai multor substanțe biologice active - adipokine, unul dintre care fiind adiponectina. Adiponectina, comparativ cu alte adipokine, pare să aibă un efect cardioprotector prin efectul său antiinflamator și anti-aterosclerogen. Nivelurile scăzute de adiponectina sunt asociate cu factorii de risc cardiovascular sporit cu nivel scăzut de HDL-colesterol, IMC crescut, glicemia bazală ridicată și HTA. Nivelul plasmatic scăzut de adiponectină este asociat cu insulinorezistența și acumularea mai degrabă viscerală decât subcutanată a ȚAd [155]. Alte studii demonstrează, că nivelurile scăzute de adiponectină pot contribui la hipertrofia excesivă a miocardului, la fibroza cardiacă, la stresul oxidativ, la angiogeneză, la ateroscleroză și răspuns inflamator prin mai multe căi

adiponectin- mediate. Mai mult ca atât, Ouchi et al. [157] au demonstrat că un nivel plasmatic scăzut de adiponectină a fost asociat cu afectarea vasorelaxării dependente de funcția endotelială, ce este strâns legat cu funcția diastolică a miocardului. Totuși există puține studii clinice care s-au bazat pe studierea efectului cardioprotector al adiponectinei, nivelul căreia este scăzut cu creșterea ȚAd visceral [155, 16].

Standardele de aur în evaluarea obezității centrale sunt metodele imagistice cum ar fi densitometria, IMN, computer tomografia (CT). Metodele date sunt caracterizate a fi cele mai precise pentru evaluarea grăsimii corporale, dar și pentru determinarea localizării acesteea. CT și IMN au fost utilizate în mai multe studii clinice pentru determinarea distribuirii ȚAd subcutanat și ȚAd visceral. Fiecare din aceste două metode are avantaje și dezavantaje când sunt utilizate cu acest scop, însă ambele pot cu acuratețe determina și cuantifica ȚAd visceral și ȚAd subcutanat, astfel cuantificând ȚAd total. CT este considerată ca metodologie imagistică cel mai bine stabilită pentru studierea și cuantificarea grăsimii abdominale, deoarece ȚAd are densitate constantă (scăzută) [158]. Aceste metode imagistice, însă, sunt foarte costisitoare și mai puțin accesibile [75, 127].

În schimb ultrasonografia este o metodă neinvazivă, rapidă, relativ necostisitoare și accesibilă pentru determinarea adipozității în practica clinică. Pacienții nu sunt dispuși la radiație, metoda fiind ideală pentru oamenii tineri și pentru urmărirea în dinamică a unor parametri studiați. Cu USG este posibil de a măsura grosimea ȚAd în diferite depozite viscerale, și de a determina conținutul lipidic în țesut, orientându-se după ecogenitatea organului studiat [156, 80]. Pentru prima dată tentativele de a studia ȚAd cu ajutorul ultrasunetului se datează în anii '60, cu focusarea mai mult asupra stratului subcutanat. În 1990 Armellini et al. au fost primii, care au descris metodologia evaluării sonografice a adipozității abdominale, și au comparat cu datele obținute prin CT [156, 159]. În ultimii ani a crescut interesul față de metoda respectivă, ceea ce a condus la elaborarea mai multor indici și parametri pentru evaluarea și aprecierea gradului de obezitate viscerală.

ȚAdE reprezintă unul din depozitele viscerale de grăsimi, care este situat în jurul inimii între miocard și foia viscerală a pericardului, preponderent în șanțul atrioventricular și interventricular [211]. Focare minore de grăsime, de asemenea, sunt localizate subepicardial de-a lungul pereților liberi ai atrilor și în jurul ambelor urechiușe [24]. Nu există nici o fascie musculară care ar diviza grăsimea epicardică și miocard; de aceea, ambele țesuturi au aceeași microcirculație [128].

Proximitatea anatomică și funcțională a ȚAdE față de miocard se face obiectul principal al cercetărilor mai multor studii. Una dintre cele mai importante descoperiri este faptul că țesutul adipos epicardic reprezintă un organ imuno-metabólico-endocrin foarte activ cu multiple funcții care sunt descrise în tabelul 1.4 [118, 24, 14].

Tabelul 1.4. **Funcțiile cunoscute sau atribuite țesutului adipos epicardic**

Funcții fiziologice	Funcții fiziopatologice
<p>Cunoscute</p> <p>Sursă de energie pentru miocard Sursă de adipokine anti-aterogene și antiinflamatoare Protecție mecanică a arterelor coronariene</p>	<p>Cunoscute</p> <p>Exces de sinteză și secreția acizilor liberi grași Modularea conținutului de grăsime intramiocardică Statut inflamator intrinsec Sursă de secreție a adipokinelor proaterogene și proinflamatorii Corelația cu boală coronariană Relația mecanică cu hipertrofia biventriculară Relația mecanică cu disfuncția diastolică biventriculară Corelația cu fibrilația atrială</p>
<p>Atribuite</p> <p>Protecția miocardului de toxicitatea acizilor grași liberi Remodelarea pozitivă a arterelor coronariene Termoreglarea miocardului Proprietățile țesutului adipos brun Reglarea sistemului nervos intrinsec al inimii</p>	<p>Atribuite</p> <p>Relația funcțională cu inimă Rolul independent în boala coronariană Rolul independent în fibrilația atrială Reglarea anormală a sistemului nervos cardiac intrinsec</p>

ȚAdE secretă multiple substanțe active cu acțiune paracrină (sau vasocrină) și autocrină, numite adipokine, printre care sunt: factorii proinflamatori și proaterogeni (tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukina (IL) 1, IL6, IL8, IL 10, proteina C reactivă, proteina 1 chemoatractantă a monocitelor (MCP1), ș.a.); insulino-mimetice și markerii țesutului adipos visceral (rezistina, visfatina, omentina); factori de creștere (factorul de creștere al nervilor (NGF), receptorul factorului de creștere endotelial vascular solubil (FLT1)); factori de remodelare vasculară, control a tensiunii arteriale, hipertrofiei miocardului, adipogenezei (angiotensină, angiotensinogen, leptina); factori antiinflamatori și antiaterogeni (adiponectina, adrenomedulina); factori termogenici și factorii de transcripție diferențială a țesutului adipos brun [113, 62, 201].

Conform unor studii, excesul de ȚAdE este asociat cu ateroscleroza arterelor coronariene [15, 79]. Nu este întrutotul clar, dacă această relație între ȚAdE și boala coronariană poate fi explicată prin asocierea ȚAdE cu obezitatea generalizată, obezitatea abdominală și/sau alți factori dependenți de obezitate care au impact asupra patologiei cardiovasculare, și anume: HTA, glicemia bazală și dislipidemia [12, 228].

Iacobellis G. et al. [116] au constatat că grosimea ȚAdE a fost influențată de principalele componente clinice și antropometrice ale SM. Conform unei metaanalize, au fost obținute date

convingătoare că ȚAdE are corelații importante cu indicatorii principali ai obezității, cum ar fi IMC și CA. Astfel, grosimea ȚAdE , determinată ecocardiografic, corelează cu indicii insulinorezistenței și toleranței alterate la glucoză la pacienții obezi [12]. Pacienții cu SM au o grosime mai mare a ȚAdE în comparație cu persoanele la care nu este prezent acest sindrom și această grosime de ȚAdE este influențată de unele componente ale SM [11, 120]. ȚAdE corelează semnificativ cu 4 (nelegate de obezitate) componente ale SM, și anume: glicemia bazală, TA sistolică, nivelul de TG și nivelul de HDL-colesterol. Aceste corelații, însă, nu au fost la fel de semnificative comparativ cu corelația între grosime ȚAdE și indicii obezității. Analiza multivariată efectuată în urma metaanalizei, raportează conexiune importantă între ȚAdE și SM, independent de obezitate [12]. Valorile de 9,5 mm și 7,5 mm ale grosimii țesutului adipos epicardic la bărbați și femei respectiv, evaluate prin ecocardiografie 2D, maximalizează sensibilitatea și specificitatea pentru stabilirea diagnosticului de SM [5, 3, 12]. La fel este important de a menționa, că este o corelație importantă între ȚAdE și adipozitatea abdominală, determinată prin IMN, CT comparativ cu alți indicatori ai obezității (IMC, CA). Această particularitate ar putea fi explicată prin similarități anatomice și morfologice ale ambilor depouri de ȚAd [12]. Altă specificitate a ȚAdE la pacienții cu SM constă în distribuția lui regională în jurul cordului, fiind reprezentat în cantitate mai mare în șanțul atrioventricular drept și stâng și în partea anterioară a VD, comparativ cu alte zone ale cordului [62, 107].

De asemenea, unele studii accentuează rolul important al lipidelor ectopice (în afara ȚAd), ce se acumulează în ficat și mușchii scheletici [229, 230]. Acest fapt este la fel asociat cu o insulinorezistență și fenotipurile metabolice adverse, independent de adipozitatea totală a organismului [156, 231]. Acumularea excesivă a lipidelor în ficat duce la dezvoltarea ficatului gras non-alcoolic (FGNA), care la rândul său reprezintă forma hepatică de manifestare a SM, veriga de legătură reprezentând-o insulinorezistența [41, 112, 204]. Mai mult decât o treime din populația adultă din SUA se presupune să aibă FGNA, dar prevalența în Europa și Asia ajunge până la 30% [28]. O varietate de reacții inflamatorii, inclusiv stresul oxidativ, eliberarea citokinelor proinflamatorii, lipotoxicitatea, sunt strâns legate cu dezvoltarea FGNA. Fiind a doua cauza de transplantare a ficatului în SUA, FGNA presupune să devină pe locul întâi în următoarele câteva decade [160, 232]. Cu toate acestea, cauza principală a decesului la pacienții cu FGNA este patologia CV, probabil datorită factorilor de risc asociați, dintre care cei mai principali sunt obezitatea și SM [28]. În mai multe studii a fost demonstrată relația strânsă dintre FGNA și patologia coronariană, ateroscleroza preclinică, demonstrată prin îngroșarea complexului intima-media carotidian și afectarea vasodilatației mediate de endoteliu. Mai mult ca atât, pacienții cu FGNA au geometria afectată a VS și semne de disfuncție diastolică a miocardului VS, demonstrate prin ECOCG [28, 41]. Un alt studiu demonstrează scăderea metabolismului energetic la nivelul

miocardului VS la pacienții primar diagnosticați cu FGNA, necătând la funcția și structura VS păstrate [161]. La fel a fost demonstrat, că prevalența FGNA este foarte înaltă în rândul pacienților cu DZ tip 2, fiind manifestare hepatică de insulinorezistență. Pentru pacienții cu DZ tip 2 și FGNA s-a demonstrat o corelație importantă cu disfuncția diastolică a miocardului VS [28, 212, 213]. Au fost propuse câteva mecanisme fiziopatologice care ar putea să explice asocierea între FGNA și disfuncția diastolică a miocardului VS. Fibroza hepatică este asociată cu o cantitate crescută de TAdE , care la rândul său este asociat cu afectarea funcției diastolice și geometria cardiacă (prin asocierea efectelor para- și endocrine a TAdE). La fel, apar tot mai multe date din studii clinice care sugerează că ficatul gras, și anume procesul necroinflamator, eliberează citokine pro-inflamatorii (ex.: $\text{TNF}\alpha$, IL-6, MCP-1, etc.), factori, pro-coagulanți și molecule de adeziune care pot fi implicate în stresul oxidativ al miocardului, dislipidemia aterogenă și disfuncția endotelială. Alterări ale țesutului miocardic, inclusiv depozitarea produselor de glicare avansată finală, fibrozare și tensiune crescută de repaos la nivelul cardiomiocitelor poate duce la rigiditate diastolică a miocardului VS. În plus, afectarea secreției hepatokinelor (ex.: fetuin A, LECT2, RBP4, etc.) pot stimula procesele inflamatorii ale disfuncției cardiace. De asemenea, microbiota intestinală alterată, des raportată în asociere cu FGNA, poate contribui la menținerea statutului pro-inflamator cronic. Toate aceste procese sus descrise ar putea duce la statut de insulinorezistență sistemică și, ulterior la afectarea funcției cardiace prin acumularea acizilor grași liberi și metabolitelor lipidelor în cardiomiocite și de asemenea la afectarea funcției mitocondriilor [28, 37].

Mult se discută referitor la relevanța clinică a parametrilor antropometrici de tip IMC, CA și elaborarea și introducerea posibilă în practica cotidiană a altor markeri ai obezității viscerale [81, 82, 63]. Indicele adipozității viscerale (IAV) este propus să fie un marker simplu și sigur al acumulării și disfuncției țesutului adipos visceral, dar și faptul că în lipsa manifestărilor clinice a SM, IAV să fie un instrument de prognostic precoce în apariția patologiilor CV [44, 207]. Majoritatea studiilor demonstrează că IAV este independent asociat cu riscul crescut de dezvoltare a patologiei CV [46, 45]. Avantajul major al IAV este faptul că este singurul indice care unește parametrii antropometrici (circumferința abdominală, indicele masei corporale) și de laborator (nivelul de trigliceride și HDL-colesterol) în calculul său. IAV în cadrul SM ar putea să reprezinte un criteriu important pentru determinarea riscului cardiovascular [46].

2. MATERIALE ȘI METODE

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, fiind examinat la ședința din 07 noiembrie 2016, cu emiterea avizului favorabil nr. 33 din 14.11.2016.

2.1. Prezentarea generală a studiului efectuat (protocolul de cercetare)

Pentru realizarea scopului propus, a fost efectuat studiul de tip caz-martor, cu caracter analitic, care a fost desfășurat în perioada anilor 2016-2019 în conformitate cu Principiile Declarației de la Helsinki – WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. S-au utilizat următoarele metode de cercetare: anchetare, examen clinic obiectiv, explorări biochimice, electrocardiografie, ecocardiografie, test de efort fizic dozat ECG, ultrasonografia (USG) organelor abdominale. A fost elaborat designul studiului, care a fost desfășurat în trei etape.

Etapa 1. A fost stabilit numărul necesar (volumul eșantionului) de participanți pentru includerea în studiu conform următoarei formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 P(1-P)}{(P0 - P1)^2}$$

Unde: $P = (P0 + P1) / 2 = 0,45$

$Z\alpha$ – valoarea tabelară (pragul de semnificație /probabilitatea erorii de tip I) = 1.96

$Z\beta$ – valoarea tabelară (probabilitatea erorii de tip II) = 1.28 (pentru puterea de 90%)

$P0$ – proporția pacienților care sunt supuși unui factor de risc cunoscut (valoare din surse bibliografice) = 35% (0.35)

$P1$ – proporția pacienților la care se așteaptă depistarea unui factor de risc cunoscut (se stabilește de către cercetător) = 70.0% (0.70)

f – proporția subiecților din studiu care pot abandona studiul din motive diferite (factorul de ajustare a volumului eșantionului pentru non-răspuns) = 10% (0.1)

Dacă introducem datele existente în formula respectivă, obținem că mărimea lotului de cercetare trebuie să fie nu mai mică de 47 de respondenți ($L1=47$). Reieșind din regulă, că raportul dintre loturi trebuie să fie 1:1, atunci mărimea lotului de control tot este de 47 de respondenți ($L0=47$).

Criteriile de includere în studiu: vârsta 30-65 de ani; acordul voluntar de a participa în studiu.

Criteriile de excludere din studiu:

- insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție a ventriculului stâng intermediară și redusă,
- prezența anomaliilor de contractilitate regională a miocardului VS,
- cardiopatia ischemică,
- ictus cerebral în antecedente,
- fibrilație atrială sau flutter atrial,
- bloc major de ramură stângă al fasc. His,
- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună (intervenție cu risc major de sângerare),
- vicii cardiace congenitale,
- valvulopatii severe (prezența valvelor protetice, orice grad de stenoză, regurgitare valvulară moderată sau severă),
- pericardită,
- HTA secundară,
- hipertensiune pulmonară (pacienții cu probabilitatea ecocardiografică moderată sau înaltă),
- ciroză hepatică,
- insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară estimată < 60 ml/min/1,73 m²),
- patologii endocrinologice (cu excepția DZ tip 2 insulinoindependent),
- obezitate severă (IMC ≥ 35),
- sindrom de apnee obstructivă în somn (conform chestionarului STOP BANG),
- BPCO ori altă patologie pulmonară cronică.

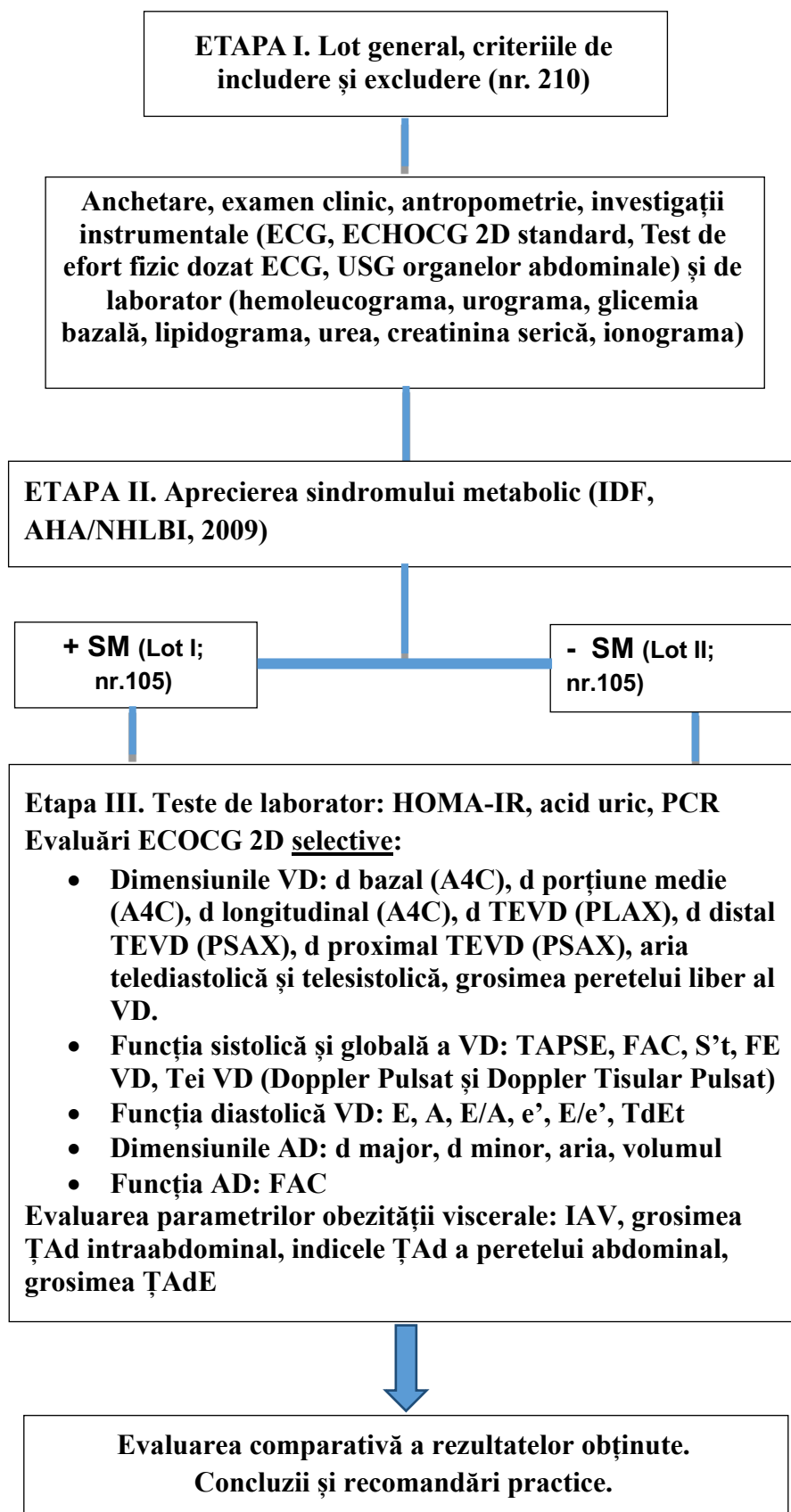
Etapa 2. Evaluări de bază a lotului general de studiu cu repartizare în 2 loturi conform prezenței criteriilor pentru SM.

Diagnosticul de SM la pacienții incluși în studiu a fost stabilit conform prezenței ≥ 3 criteriilor IDF, AHA/NHLBI (2009) [113]:

1. Obezitatea abdominală (circumferința abdominală ≥ 94 cm pentru bărbați și ≥ 80 cm pentru femei)
2. Trigliceride $> 1,7$ mmol/l (sau tratament specific hipolipemiant)
3. HDL colesterol: bărbați < 1 mmol/l (40 mg/dL), femei $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dL) (sau tratament specific)
4. TA s ≥ 130 mmHg sau TA d ≥ 85 mmHg SAU terapia antihipertensivă

5. Glicemia bazală $\geq 5,6$ mmol/l

Etapa 3. Evaluări ecocardiografice selective a părților drepte ale inimii și parametrilor suplimentari antropometrici și sonografici ai obezității viscerale cu compararea rezultatelor obținute între lotul de bază și lotul martor (figura 2.1).



Notă: SM – sindrom metabolic, USG -ultrasonografie, d-diametru, PCR-proteina C reactivă, TEVD-tractul de ejeție a ventriculului drept, IAV – indicele de adipozitate viscerală, TdEt-timpul de decelare al undei E la nivel tricuspidian, ȚAd – țesut adipos, FAC – rata de modificare a ariei, FE – fracția de ejeție, S't – viteză sistolică anulară tricuspidiană măsurată prin Doppler tisular pulsat

Figura 2.1. Designul studiului.

2.2. Metode de cercetare utilizate în studiu

Subiecții incluși în studiu au trecut printr-un examen clinic, paraclinic și instrumental complex. Inițial, fiecare participant a trecut prin interviu, cu introducerea datelor primite într-un chestionar elaborat pentru cercetare. Chestionarul a inclus întrebări privind date generale despre pacient: vârsta, datele demografice, statutul de fumător, consumul de alcool, administrarea tratamentului antihipertensiv, hlipoglicemiant, hipolipemiant sau altul, durata prezenței HTA sau DZ. La fiecare participant foarte minuțios a fost evaluată cartela de ambulator și colectată anamneza, care a presupus interviuarea pacienților despre prezența patologiei gastrointestinale, pulmonare, patologiei endocrinologice, prezența ictusului cerebral în antecedente, intervenției chirurgicale majore în ultima lună, sindromului de apnee obstructivă în somn (SAOS). Pentru a exclude pacienții suspecți cu SAOS a fost aplicat chestionarul STOP BANG, conform Protocolului Clinic Național „Sindrom de apnee obstructivă în somn” (2017) [145]. Acest chestionar conține întrebări despre sforăit, oboseală, prezența episoadelor de pauze respiratorii sau sufocare în timpul somnului, TA, IMC, vârsta, circumferința gâtului, sexul (masculin) și presupune alegerea răspunsului „Da” sau „Nu”. Participanții care au răspuns „Da” la 3 sau mai multe întrebări au fost excluși din studiu, deoarece au avut risc mediu de SAOS.

Ulterior a fost efectuat examenul clinic. Parametrii antropometrici evaluați au fost: talia, masa corporală, CA, PȘ, raport CA/PȘ, IMC, BSA.

IMC, care reprezintă raportul dintre greutatea corporală (kg) și înălțimea la pătrat (m²), a fost calculat după măsurarea înălțimii fiecărui participant al studiului și determinarea greutății corporale la un cântar standardizat.

Pentru măsurarea CA a fost utilizată banda metrică, care a fost plasată la mijlocul distanței dintre marginea inferioară a coastelor și creasta iliacă. PȘ a fost apreciat între cele două trohantere. Raportul CA/PȘ (sinonim fiind indicele abdomeno-fesier) determină tipul conformației corporale: tipul android (la bărbați mai mare sau egal cu 0.90, dar la femei mai mare sau egal cu 0.85) și ginoid (pentru bărbați <0.90, pentru femei <0.85) [188].

Pentru calcularea ariei suprafeței corporale (BSA) a fost utilizat calculator on-line de pe site oficial al Societății Canadiene de Ecocardiografie (<http://csecho.ca>) conform formulei lui Mosteller (formula 1) [189].

Formula 1.

$$BSA = \sqrt{\frac{\text{înălțimea (cm)} \times \text{greutate (kg)}}{3600}}$$

Tensiunea arterială la fiecare participant al studiului a fost măsurată conform ultimelor recomandări ale Societății Europene de Cardiologie (2018) peste 5 minute de repaos [130]. Pentru

identificarea TA sistolice și diastolice au fost utilizate respectiv fazele I și V a zgomotelor Korotkoff. Au fost efectuate trei măsurători ale TA la interval de 1-2 minute, fiind înregistrată media TA a ultimelor două citiri ale TA. TA a fost măsurată la ambele brațe, brațul cu valoare mai mare fiind utilizat ca referință. La fel a fost înregistrată frecvența cardiacă, efectuată palparea pulsului și apreciată frecvența respirațiilor. Diagnostic de HTA a fost stabilit conform ultimelor recomandări în vigoare ale Societății Europene de Cardiologie [130]. Clasificarea TA și definirea gradelor de HTA este reflectată în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. **Clasificarea tensiunii arteriale și definirea gradelor de hipertensiune arterială [130]**

Categorie	TA sistolică (mmHg)		TA diastolică (mmHg)
Optimă	< 120	și	<80
Normală	120-129	și/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
Hipertensiune grad 1	140-159	și/sau	90-99
Hipertensiune grad 2	160-179	și/sau	100-109
Hipertensiune grad 3	≥ 180	și/sau	≥ 110
≥ Hipertensiune sistolică izolată	≥ 140	și	< 90

Notă: TA – tensiunea arterială.

Diagnosticul de DZ a fost stabilit conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie în colaborare cu Asociația Europeană de Studiere a Diabetului Zaharat, 2019 [110]. Astfel, diagnostic de DZ a fost stabilit la pacienții cu HbA1c ≥ 6,5% (48 mmol/mol), sau glicemia a jeun ≥ 7 mmol/l.

Analizele de laborator au fost efectuate la toți participanții din studiu (fie efectuate în laboratorul biochimic al IMSP Institutului de Cardiologie, fie selectate din cartela de ambulator), indiferent de lot, s-au prelevat dimineața *a jeun*, după o perioadă de 12 ore de repaus digestiv și au inclus:

- hemoleucograma (eritrocite, hemoglobina, numărul total de leucocite, VSH),
- analiza generală de urină,
- glicemia bazală - metoda de gluco-oxidare (mmol/l),
- ureea - metoda enzimatică, colorimetrică (mmol/l),
- creatinina - prin metoda cinetică fără deproteinizare (mcmol/l),
- profilul lipidic (colesterol total, HDL, LDL, trigliceride, care au fost determinate prin metoda enzimatică fotometrică; iar nivelul trigliceridelor, a fost determinat cu ajutorul

metodei colorimetrice enzimatică prin aplicarea glicerol 3-fosfataxidazei; LDL-colesterolul a fost calculat după formula Friedewald) (mmol/l),

- ionograma (potasiu, sodiu) - prin metoda enzimatică (mmol/l),
- acidul uric - a fost determinat din ser prin metoda spectrofotometrică (mg/dL),
- proteina C reactivă (PCR) (U/l).

Măsurarea insulinei bazale a fost efectuată la 34 de participanți ai studiului, aleși aleator, dintre care 30 de analize s-au efectuat în laboratorul de Biochimie în cadrul IMSP Centrului Republican de Diagnosticare Medicală după metoda ELISA. Pentru aprecierea statutului de insulino-rezistență a fost calculat indicele HOMA-IR cu ajutorul calculatorului on-line (<https://www.mdcalc.com/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance>), care se bazează pe utilizarea formulei 2 [109, 190].

Formula 2.

$$HOMA - IR = \frac{Insulina\ bazal\ast Glicemie\ bazal\ast}{405}$$

Valorile de referință pentru HOMA-IR: <2 - normal; >2 - posibil rezistență la insulină; ≥ 2,5 - probabilitate crescută de rezistență la insulină; >5 - valoarea medie la persoane diabetice [109].

Pentru determinarea obezității viscerale suplimentar a fost calculat IAV conform sexului pacientului după următoarele formule: IAV (bărbați) = CA/[39.68 + (1.88 × IMC)] × (trigliceride/1.03) × (1.31/HDL) ; IAV (femei) = CA/[36.58 + (1.89 × IMC)] × (trigliceride/0.81) × (1.52/HDL) [85]. Valori de referință: pentru femei >2.25 și pentru bărbați > 1.86 [46].

Dintre evaluările instrumentale non-invazive la toți participanții au fost efectuate: ECG, EchoCG 2D, USG abdominală, testul de efort fizic dozat.

ECG de repaos în 12 derivații standard a fost efectuată la toți participanții studiului, pentru urmărirea ritmului cardiac, axei electrice a cordului, prezenței criteriilor pentru bloc major sau minor al ramurii drepte a fasciculului His. De asemenea, au fost urmărite semne cantitative de hipertrofie a miocardului VD: $RV_1 > 7$ mm, $S V_1V_2 \leq 2$ mm, $S V_5 \geq 7$ mm, $RV_5V_6 < 5$ mm, $RV_1+SV_5 > 10,5$ mm, $R AVR > 4$ mm [191].

Toți participanții studiului au fost examinați ecocardiografic transtoracic cu ecocardiograful General Electric VIVID S5, sonda 3Sc-RS cu frecvența 1.3-4.0 MHz, de către un singur observator. Măsurările ecocardiografice au fost efectuate în regimul bidimensional, M, Doppler pulsat, Doppler continuu, Doppler color, Doppler tisular pulsat conform ultimelor recomandări ale Societății Europene de Imagistică Cardiovasculară elaborate în comun cu Societatea Americană de Ecocardiografie, 2015, 2016 [131, 94]. La fel, pentru examinări selective ale compartimentelor

drepte ale inimii a fost utilizat Ghidul pe Evaluare Ecocardiografică a Inimii drepte la adulți, elaborat de Societatea Americană de Ecocardiografie, în colaborare cu Societatea Europeană de Ecocardiografie și Societatea Canadiană de Ecocardiografie (2010) [162]. Au fost folosite incidențele standard: parasternal ax lung (PLAX), parasternal ax scurt (PSAX), apical doi (A2C), trei (A3C), patru (A4C) și cinci (A5C) camere, suprasternal și subcostal.

Prin efectuarea examenului ECOCG, au fost determinați mai mulți indicatori:

- Evaluarea AS: diametrul longitudinal și transversal, volumul, volumul AS raportat la aria suprafeței corporale, volumul AS/h²; pentru determinarea funcției AS a fost calculat rata de modificare a ariei (FAC).

- Evaluarea VS: diametrul telediastolic și telesistolic, grosimea peretelui posterior (PPVS) și septului interventricular (SIV), volumul telediastolic (VTD) și telesistolic (VTS), masa miocardului conform metodei liniare de calculare (masa VS = 0,80 (1,04 ([DTDVS + SIV + PPVS]³ - [DTDVS³])) + 0,6 g), masa VS/BSA, masa VS/h^{2.7}. Hipertrofia VS a fost considerată pentru bărbați ca m > 224 g, m/BSA > 115 g/m², m/h^{2.7} > 50 g/m^{2.7}; pentru femei m > 162 g, m/BSA > 95 g/m², m/h^{2.7} > 47 m^{2.7}. Pentru aprecierea funcției sistolice a miocardului VS a fost calculată fracția de ejeecție (FE) după metoda biplană Simpson. Pentru funcția diastolică au fost apreciate viteza maximă transmitrală a fluxului de umplere precoce (E), viteza maximă transmitrală a fluxului generat de contracția atrială (A), raportul E/A, E transmitral măsurat prin Doppler tisular la nivelul inelului mitral lateral și septal (e'), raportul E/e' mediu, viteza maximă de regurgitare tricuspidiană (m/s), volumul AS/BSA. Pentru funcția globală a miocardului VS a fost calculat indicele Tei prin Doppler pulsat convențional după următoarea formulă: (a-b)/b, unde a - intervalul de timp de la sfârșitul până la debutul fluxului diastolic transmitral, b - intervalul de la începutul până la sfârșitul fluxului sistolic transaortic (respectiv timpul de ejeecție). Grosimea relativă a peretelui VS (RWT) a fost calculată după următoarea formulă: RWT= 2x PPVS/DTDVS. Astfel, au fost evidențiate cele patru tipuri geometrice a VS [130]:

- 1) geometria normală (masa VS și RWT normale).

- 2) Hipertrofia concentrică (RWT ≥ 0.43 și masa VS crescută).

- 3) Remodelarea concentrică (RWT ≥ 0.43 și masa VS normală).

- 4) Hipertrofia excentrică (RWT < 0.43 cu masa VS crescută).

- Evaluarea AD: diametrul longitudinal și transversal, aria, volumul/BSA; pentru evaluarea funcției s-a calculat FAC (Anexa 1, Anexa 2).

- Evaluarea VD: d bazal A4C, d mediu A4C, d longitudinal A4C, d proximal al tractului de ejeecție a VD (TEVD) secțiune PLAX, d proximal TEVD din PSAX, d distal

TEVD din PSAX, aria telediastolică și telesistolice, grosimea peretelui liber VD. Pentru evaluarea funcției sistolice au fost determinate: excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE), viteza sistolică anulară tricuspidiană măsurată prin Doppler tisular pulsant (S't), FE după Simpson, FAC. Pentru funcția globală a miocardului VD a fost calculat indicele de performanță miocardică Tei prin metoda Doppler pulsant convențional și Doppler tisular pulsant, reprezentând raportul între timpii izovolumici (relaxare și contracție) și timpul de ejeție. Funcția diastolică a VD a fost interpretată conform datelor din tabelul 2.2 [162, 187].

Tabelul 2.2. Evaluarea ecocardiografică convențională a funcției diastolice a ventriculului drept

Parametru, unitate măsură	Valoare normală	Comentarii
E, cm/s	55 (35-73)	-
A, cm/s	40 (21-58)	-
E/A	1,5 (0,8-2,1)	<0,8 relaxare întârziată; 0,8-2,1 normal sau pseudonormal; > 2,1 restrictiv
e', cm/s	14 (8-20)	-
E/e'	4 (2-6)	> 6 corespunde pattern-ului pseudo-normal
TdE, msec	174 (120-229)	< 120 msec profil restrictiv
<i>Notă: E, viteza maximă a fluxului de umplere precoce; A, viteza maximă a fluxului generat de contracția atrială; raportul E/A; TdE, timpul de decelerare al undei E; e', E măsurat prin Doppler tisular.</i>		

Testul de efort fizic dozat a fost efectuat conform protocolului Bruce, utilizând bicicleta ergonomică (cicloergometrie). Pacienții cu criterii pozitive sugestive pentru prezența ischemiei miocardului apărute în timpul testului de efort fizic dozat au fost excluși din studiu și redirecționați pentru evaluări suplimentare cu recomandări pentru medicul de familie. Interpretarea testului a inclus determinarea capacității de efort, exprimată în Watts, conform datelor din tabelul 2.3.

Tabelul 2.3. Determinarea toleranței la efort fizic dozat

Toleranța la efort	Capacitatea de efort (Watts)
Înaltă	> 120
Medie	≥ 75
Joasă	< 75

Dintre parametrii ecografici ai obezității viscerale la același aparat General Electric Vivid S5 cu ajutorul sondei 4C-RS cu frecvența 1,8-6,0 MHz au fost examinați: grosimea ȚAd intra-

abdominal, grosimea minimală a ȚAd subcutanat, grosimea maximală a ȚAd pre-peritoneal, indicele abdominal de ȚAd.

Grosimea ȚAd intra-abdominal reprezintă distanța între peretele anterior al aortei și suprafața posterioară a mușchiului rectis abdominis, fiind măsurată cu 2 cm deasupra ombilicului la linia xifoombilicală. Indicele abdominal de ȚAd reprezintă raportul între grosimea maximă a ȚAd pre-peritoneal (distanța între suprafața anterioară a lobului stâng al ficatului și suprafața posterioară a liniei albe) și grosimea minimă a ȚAd subcutanat (distanța între suprafața anterioară a liniei albe și bariera între piele-țesut adipos) care au fost mășurați imediat sub procesul xifoid la linia medie (linia alba) [156].

Ecografic grosimea ȚAdE a fost evaluată cu sonda 3Sc-RS și se prezintă ca spațiu anecogen între peretele liber al ventriculului drept și foia viscerală a epicardului și a fost măsurat în 3 cicluri cardiace (fiind calculată valoarea medie), la sfârșitul sistolei, din secțiunea parasternală ax lung (reper anatomic pentru măsurare, fiind inelul aortei) [126, Anexa 1, Anexa 2].

La fel, prin evaluare sonografică abdominală a participanților din ambele loturi de cercetare o deosebită atenție a fost acordată evaluării dimensiunilor (diametrul anterior a lobului drept și stâng) și structurii parenchimului ficatului și, anume, identificarea elementelor caracteristice *pattern*-ului de steatoză. Severitatea ecografică a steatozei hepatice a fost estimată conform tabelului 2.4, după cum urmează: steatoză hepatică stadiul I – 5-8 puncte, stadiul II – 9-11 puncte și stadiul III – 12-15 puncte [193].

Tabelul 2.4. Estimarea gradului de modificare sonografică pentru *pattern*-ul de steatoză hepatică

Criteriile ecografice de diagnostic	Intensitatea modificării		
	1 punct (ușoară)	2 puncte (medie)	3 puncte (accentuată)
Strălucire hepatică, hiperecogenitate	ușor crescută	medie	accentuată
Atenuare posterioară lob drept	ușoară	medie	accentuată
Contrast hepato-renal	ușor crescut	mediu	accentuat
Vizibilitatea diafragmului drept	foarte bună	intermediară	ștearsă
Vizibilitatea vaselor intra-hepatice	foarte bună	intermediară	ștearsă

Notă: Scorul total se obține prin calcularea tuturor punctelor cu care a fost notat fiecare criteriu de diagnostic (scor minimal este 5, cel maximal – 15 puncte).

2.3 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor obținute

Analiza statistică a rezultatelor a fost efectuată cu ajutorul *software* Jamovi 1.2.27.0, specializat în calcule statistice științifice [163, 164].

Pentru ambele loturi de cercetare variabilele continue au fost exprimate ca medie \pm deviere standard ($M \pm DS$). Devierea standard reprezintă o măsură a preciziei determinărilor sau, cu alte cuvinte, o măsură a împrăștierii rezultatelor individuale față de medie. Pentru compararea și precizarea diferențelor statistic semnificative între parametrii evaluați s-au aplicat testetele t-Student (pentru variabilele cu test Levene $P > 0.05$) și t-Welch test (pentru variabilele cu test Levene $P < 0.05$).

Variabilele categorice, prezentate în procente sau număr, au fost analizate statistic prin aplicarea testului chi-patrat (χ^2). Testul exact Fisher s-a folosit în cazul frecvenței < 5 .

Calcularea șanselor (Odds Ratio, OR) și a intervalului de încredere (CI) egal cu 95% au fost efectuate pentru aprecierea forței asocierii dintre expunere și efect [165]. OR este singura modalitate de măsurarea a asocierii expunere (factor de risc) -boală disponibilă în cazul studiilor de tip caz-martor. Dă o măsură a riscului relativ (are valori apropiate de acesta) când: 1) valoarea incidenței este mică ($< 5\%$ din populația totală); 2) grupul de control (martor) este reprezentativ pentru întreaga populație (inclusiv din punctul de vedere al expunerii la factorul de risc). OR poate avea, teoretic vorbind, valori între 0 și infinit. $OR=1$: nu există nici un fel de asociere între expunere (factorul de risc) și boală; $OR > 1$: expunerea reprezintă un factor de risc în cazul bolii respective (crește riscul apariției bolii); $OR < 1$: expunerea reprezintă un factor „protector” în cazul bolii respective (scade riscul apariției bolii).

Coeficientul de corelație Pearson (r) a fost calculat pentru evaluarea puterii asocierii dintre două variabile cantitative continue (normal distribuite) investigate, majoritatea rezultatelor fiind reprezentate în forma de diagrame de dispersie. În cazul în care o variabilă crește, iar a doua variabilă de asemenea crește, atunci între ele există o corelație pozitivă, iar coeficientul de corelație este mai aproape de 1. Dacă o variabilă scade, în timp ce cealaltă variabilă crește, atunci între ele există o corelație negativă, iar coeficientul de corelare este mai aproape de -1. Pentru determinarea unei interdependențe între variabile a fost aplicată funcția de regresie liniară multiplă. Coeficientul de corelație Pearson, a fost interpretat după Hopkins în modul următor: $r < 0,1$ – neglijabil, foarte mic; $0,1 \geq r < 0,3$ – mic, minor; $0,3 \geq r < 0,5$ – moderat, rezonabil; $0,5 \geq r < 0,7$ – mare, major; $0,7 \geq r < 0,9$ – foarte mare; $r > 0,9$ – aproape perfect, descrie relația dintre 3 variabile practic indistincte. Coeficientul de corelație este interpretat în paralel cu valoarea P, care reprezintă probabilitatea de a obține rezultatele prezente, dacă coeficientul de corelare ar fi egal cu zero, adică nu există nici o corelație (ipoteza nulă). Dacă această probabilitate este mai mică de 5% ($P < 0,05$), atunci coeficientul de corelație este statistic semnificativ. Analiza statistică multivariată a

covarianței a fost efectuată prin aplicarea testului ANCOVA (pentru analiza dispersională multivariată a variabilelor categorice și cantitative) [165]. Astfel, analiza covarianței ANCOVA evaluează dacă mijloacele unei variabile dependente sunt egale între nivelurile unei variabile independente categorice, în timp ce controlează statistic efectele altor variabile continue care nu sunt de interes primar, cunoscute sub numele de covariabile. Analiza ANCOVA este utilizată pentru a crește puterea statistică (probabilitatea unei diferențe semnificative se găsește între grupuri atunci când există unul) prin reducerea varianței de eroare în cadrul grupului.

În cazul tuturor metodelor de analiză statistică, valoarea $P < 0.05$ a fost considerată statistic semnificativă.

3. REZULTATE

Studiul actual a fost axat pe evaluarea impactului SM asupra structurii și funcției compartimentelor drepte ale inimii. A fost efectuată analiza selectivă comparativă a structurii și funcției AD și VD în dependență de asocierea cu SM. O atenție deosebită a fost acordată inclusiv unor parametri ai obezității viscerale, evaluați prin metode sonografice și antropometrice.

3.1. Caracteristica generală a lotului studiat

Populația din acest studiu a inclus 210 de subiecți selectați din cadrul pacienților internați în IMSP Institutul de Cardiologie cu diagnosticul de HTA sau consultați în condiții de ambulator prin autoadresare pentru evaluări sonografice și consultația cardiologului, care au fost divizați în 2 loturi de cercetare, în dependență de prezența SM: 105 subiecți cu SM (dintre care 47 bărbați și 58 femei; vârsta medie $53 \pm 9,6$ ani) au constituit lotul de bază (lot I) și 105 persoane fără SM - lotul de control (lot II; 41 bărbați, 64 femei; vârsta medie $50 \pm 9,8$ ani).

Majoritatea subiecților incluși în studiu în ambele loturi de cercetare erau cu mediul de reședință urban (61% vs. 69,5%, $P=0.192$) și au fost căsătoriți (77,1% vs. 76,2%, $P=0.87$). Statutul fumătorului nu a arătat diferență statistic importantă între loturile de cercetare ($P=0.229$).

Valorile pentru toate criteriile de SM au fost statistic semnificativ mai mari în lotul I de cercetare (tabelul 3.1, tabelul 3.2).

Caracteristicile clinico-staturale de ansamblu ale ambelor loturi de cercetare sunt reprezentate în tabelul 3.1.

Analiza parametrilor biochimici ai sângelui este prezentată în tabelul 3.2.

Tabelul 3.3 ne oferă datele descriptive ale ambelor loturi de cercetare în dependență de gen și criteriile diagnostice pentru SM.

Tabelul 3.1. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Caracteristica	SM (n=105), M±DS/ %	Control (n=105), M±DS/ %	P
Vârsta la momentul cercetării, ani	53±9,6	50±9,8	0.060
Genul masculin/feminin, %	44,8/55,2	39,0/61,0	0.401
Mediul de reședință, urban/rural, %	61,0/39,0	69,5/30,5	0.192
Stare civilă actuală:			
1. Necăsătorit/divorțat/văduv, %	22,9	23,8	0.870
2. Căsătorit/concubinaj, %	77,1	76,2	
TA sistolică, mmHg	149±11	130±16	<0.001
TA diastolică, mmHg	92±7	80±10	<0.001
FCC, b/min	69±9	71±7	0.167
Frecvența respirației, r/min	17±1,5	17±1,3	0.068
CA, cm	102,1±5,6	85,3±10,8	<0.001
Fumători curenți, % (n)	31,4 (33)	22,9 (24)	0.229
Administrarea tratamentului antihipertensiv, %	81,0	37,1	<0.001
Durata HTA, %			
0-6 luni, % (n)	4,8 (5)	7,6 (8)	<0.001
6-12 luni, % (n)	15,2 (16)	12,4 (13)	
1-5 ani, % (n)	45,7 (48)	21,0 (22)	
5-10 ani, % (n)	22,9 (24)	1,9 (2)	
Peste 10 ani, % (n)	0,0	0,0	
Nu a fost stabilit diagnosticul de HTA, % (n)	11,4 (12)	57,1 (60)	
Administrarea tratamentului hipoglicemiant, %	29,5	0,0	<0.001
Durata prezenței DZ, % (n)			
0-6 luni, % (n)	4,8 (5)	0	<0.001
6-12 luni, % (n)	10,5 (11)	0	
1-5 ani, % (n)	18,1 (19)	0	
5-10 ani, % (n)	3,8 (4)	0	
Peste 10 ani, % (n)	0 (0)	0	
Nu a fost stabilit diagnosticul de DZ, % (n)	62,9 (66)	0	

Notă: SM – sindrom metabolic, TA – tensiunea arterială, FCC – frecvența contracțiilor cardiace, CA – circumferința abdominală, HTA – hipertensiunea arterială, DZ – diabet zaharat.

De asemenea, atrage atenția că în lotul participanților cu SM, doar valorile CA la bărbați au fost statistic semnificativ mai mari comparativ cu a femeilor ($P < 0.001$), ceea ce este evident din criteriile pentru SM în dependență de sex, restul parametrilor SM fiind fără diferențe statistic importante între sexe (tabelul 3.4).

Tabelul 3.2. **Profilul biochimic seric al pacienților din loturile de studiu**

Caracteristica	SM (n=105), M±DS/ %	Control (n=105), M±DS/ %	P
Glicemia bazală, mmol/l	6,63±2,05	4,93±0,49	<0.001
Insulinemia bazală, μU/mL	13,68±3,98 (15)	9,58±2,52 (19)	<0.001
HOMA-IR	3,45±1,15 (15)	2,15±0,59 (19)	<0.001
Colesterol total, mmol/l	5,53±1,14	5,22±0,93	0.032
Trigliceride, mmol/l	2,12±0,88	1,32±0,54	<0.001
HDL, mmol/l	1,17±0,4	1,41±0,3	<0.001
LDL, mmol/l	3,57±1,14	3,32±0,86	0.077
Creatinina serică, mcmmol/l	79,09±14,2	76,15±14,0	0.133
Clearance-ul creatininei, ml/min	119,0±27,0	110,0±29,4	0.020
Ureea, mmol/l	5,61±1,5	5,19±1,4	0.041
Acid uric, mg/dL	6,58±1,6	4,66±1,4	<0.001
PCR, U/l	9,24±13,9	2,05±2,7	<0.001

Notă: HOMA-IR - modelul de evaluare a homeostaziei (homeostatic model assessment (HOMA) index), HDL - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL - lipoproteine cu densitate joasă, PCR- proteina C reactivă.

Distribuția pe loturi a valorilor medii ale indicelui HOMA-IR a arătat valori statistic semnificativ mai mari în lotul I comparativ cu lotul II, P<0.001. De asemenea, noi am observat că valorile medii ale acidului uric, PCR, clearance-ul creatininei, colesterolului total sunt semnificativ mai mari în grupul cu SM (P<0.05) (tabelul 3.2).

Tabelul 3.3. **Caracteristica loturilor de studiu în dependență de gen și criteriile sindromului metabolic**

Criterii SM	Bărbați		P	Femei		P
	SM, (n=47), M±DS	Control, (n=41), M±DS		SM, (n=58), M±DS	Control, (n=64), M±DS	
CA, cm	105±5,7	94±5,6	<0.001	100±5,1	80±9,9	<0.001
TA sistolică, mmHg	147±10,3	134±16,1	<0.001	151±10,5	128±15,7	<0.001
TA diastolică, mmHg	93±7	82±11	<0.001	91±7	78±9	<0.001
Glicemia bazală, mmol/l	6,38±1,63	4,94±0,62	<0.001	6,83±2,3	4,92±0,40	<0.001
Trigliceride, mmol/l	2,15±0,94	1,41±0,38	<0.001	2,09±0,83	1,26±0,61	<0.001
HDL, mmol/l	1,12±0,55	1,32±0,27	0.038	1,21±0,21	1,47±0,23	<0.001

Notă: CA – circumferința abdominală, TA – tensiunea arterială, HDL - lipoproteine cu densitate înaltă, SM – sindromul metabolic.

Tabelul 3.4. Comparația valorilor criteriilor sindromului metabolic între bărbați și femei în lotul subiecților cu sindrom metabolic

Criterii SM	Bărbați (n=47), M±DS	Femei, (n=58), M±DS	P
CA, cm	105±5,7	100±5,1	<0.001
TA sistolică, mmHg	147±10,3	151±10,5	0.074
TA diastolică, mmHg	93±7	91±7	0.291
Glicemia bazală, mmol/l	6,38±1,63	6,83±2,3	0.268
Trigliceride, mmol/l	2,15±0,94	2,09±0,83	0.732
HDL, mmol/l	1,12±0,55	1,21±0,21	0.260

Notă: CA – circumferința abdominală, TA – tensiunea arterială, HDL - lipoproteine cu densitate înaltă, SM – sindromul metabolic.

Pacienții cu diagnostic stabilit de HTA în lotul I au constituit 88,6 %, dar în lotul II – 42,9% (P<0.001). Majoritatea pacienților cu HTA în ambele loturi de cercetare au avut durata bolii între 1-5 ani, respectiv 48 pacienți în lotul I și 22 în lotul de control.

La analiza valorilor TA s-a constatat că majoritatea pacienților din lotul I de cercetare au avut HTA de gr. 1 (72 pts.: 28 bărbați și 44 femei; 68,6% vs. 29 pts.: 10 bărbați și 19 femei; 27,6% din lotul de control). Pe de altă parte, din lotul de control majoritatea participanților au fost cu TA normală (40 cazuri, 38,1%) vs. subiecților cu SM (3 pts., 2,9%) (figura 3.1.).

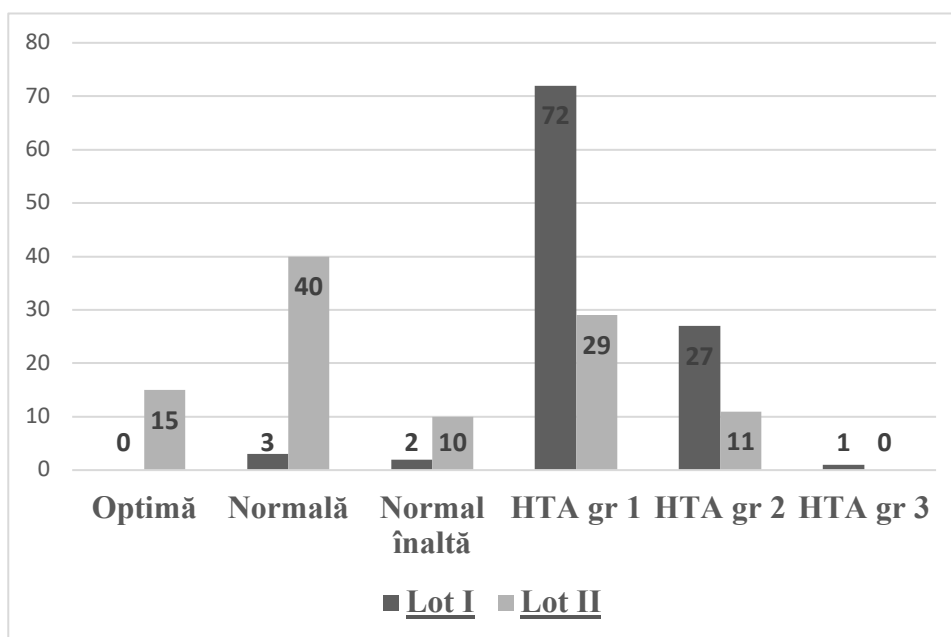


Figura 3.1. Prezentarea gradelor de tensiune arterială în ambele loturi de cercetare ($X^2 = 78.2$; $P < 0.001$)

Notă: HTA – hipertensiunea arterială

Tratamentul antihipertensiv a fost administrat la 81% de pacienți cu SM și la 37,1 % din lotul de control ($X^2=41.7$; $P<0.001$). Repartizarea principalelor clase de medicamente antihipertensive administrate în ambele loturi de cercetare este prezentată grafic (figura 3.2.).

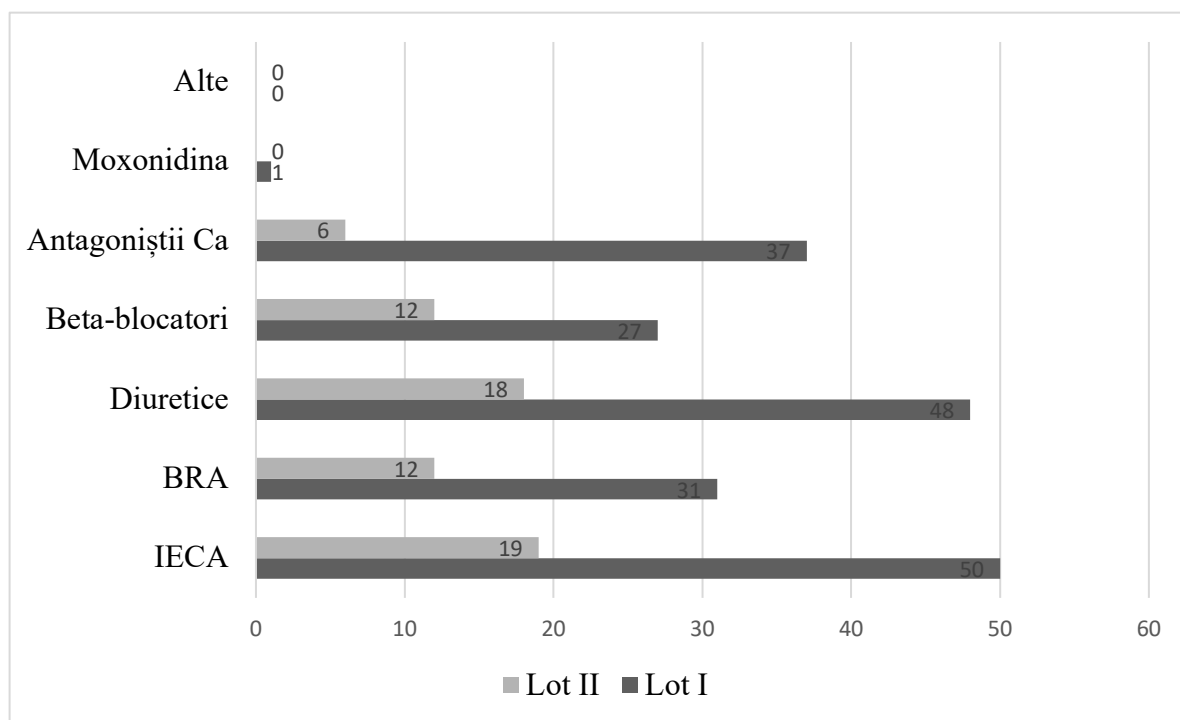


Figura 3.2. **Tratamentul antihipertensiv administrat în loturile de cercetare**

Notă: IECA – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; BRA – blocați ai receptorilor angiotensinei; $P<0.001$ – pentru administrarea IECA, $P=0.001$ pentru BRA; $P<0.001$ pentru diuretice; $P=0.316$ – pentru Moxonidina; $P=0.008$ pentru beta-blocatori; $P<0.001$ pentru antagoniștii Ca.

Conform datelor din figura 3.2 putem relata că în ambele loturi de cercetare dintre toate clasele de medicamente antihipertensive a predominat utilizarea IECA și a diureticilor. Am dori să menționăm că în grupul pacienților cu SM, tratamentul antihipertensiv a fost administrat de către 85 de participanți (35 bărbați, 50 femei). În grupul de control tratamentul pentru HTA au administrat 39 de persoane (14 bărbați, 25 femei).

Diabetul zaharat a fost prezent doar în lotul I de cercetare la 39 de persoane, majoritatea pacienților fiind cu durata bolii între 1-5 ani (18,1%). Dintre toți pacienții cu DZ numai 29,5% administrau tratament hipoglicemiant.

Evaluarea electrocardiografică a subiecților înrolați în studiu a relatat următoarele date: toți participanții au fost cu ritm sinusal (pacienții cu aritmii au fost excluși din studiu), fără dereglări

de conductibilitate intraventriculară de tip de bloc major de ramură stângă a fascicolului His (fiind criteriu obligator de a participa în studiu). La majoritatea subiecților care au fost înrolați în studiu axa electrică a cordului a fost interpretată ca intermediară (187 participanți), 14 persoane au fost cu axa deviată moderat spre stânga, 7 subiecți cu deviere extremă a axei spre stânga și 2 participanți cu axa electrică a cordului moderat deviată spre dreapta. Bloc incomplet de ram drept al fascicolului His a fost prezent la 37 de persoane înrolați în studiu, dar bloc major de ram drept a fost înregistrat la 6 persoane. Analiza criteriilor ECG cantitative de hipertrofie a VD, cu excluderea prealabilă a participanților cu bloc major de ram drept, (tabelul 3.5) a constatat următoarele diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare: unda S în derivațiile V₁V₂ a fost mai mică în lotul pacienților cu SM vs. lotul de control (respectiv, 5,01±1,96 mm vs. 5,59±2,26 mm, P=0.049), amplitudinea undei R în V₅V₆ a fost statistic semnificativ mai mică în grupul subiecților cu SM (10,03±2,56 mm vs. 11,13±2,90 mm, P=0.004), la fel ca și amplitudinea undei R în derivația aVR a arătat o diferență importantă între loturile de cercetare, fiind de amplitudine mai mare în lotul pacienților cu SM (respectiv, 1,64±0,73 mm vs. 1,40±0,53 mm, P=0.006).

Tabelul 3.5. Criteriile electrocardiografice de hipertrofie a miocardului ventriculului drept la pacienții cu sindrom metabolic (lot I) și lotul de control (lot II)

Criteriu ECG de HVD	Lot I (n=105), M±DS	Lot II (n=105), M±DS	P
RV ₁ (> 7 mm), mm	2,20±1,21	2,0±0,92	0.159
S V ₁ V ₂ (≤ 2mm), mm	5,01±1,96	5,59±2,26	0.049
S V ₅ (≥ 7 mm), mm	3,69±1,73	3,39±1,43	0.181
RV ₅ V ₆ (< 5 mm), mm	10,03±2,56	11,13±2,90	0.004
RV ₁ +SV ₅ (> 10,5 mm), mm	5,89±2,53	5,39±1,71	0.098
R AVR (> 4 mm), mm	1,64±0,73	1,40±0,53	0.006

Notă: HVD – hipertrofia ventriculului drept.

În timpul evaluării prin USG abdominală a persoanelor incluse în studiu, au fost notate următoarele diferențe importante între loturile de cercetare (tabelul 3.6) în structura și dimensiunile ficatului: diametrul anterior al lobului drept și stâng a fost statistic semnificativ mai mare în lotul I vs. control (respectiv, 15,69 ± 0,614 cm vs. 14,64 ± 0,616 cm, P < 0.001; 7,55 ± 1,09 cm vs. 6,47 ± 1,00 cm, P < 0.001). Analizând datele din tabelul 3.6, putem constata, că dimensiunile ficatului nu au avut diferențe statistic importante între bărbați și femei nici în lotul participanților cu SM (P > 0.05), nici în lotul de control (P > 0.05).

Tabelul 3.6. Parametrii ecografici ai ficatului în dependență de sex și prezența sindromului metabolic

Parametru ecografic	Participanții cu SM (lot I), M±DS		P	Participanții fără SM (lot de control), M±DS		P
	Bărbați (n=47)	Femei (n=58)		Bărbați (n=41)	Femei (n=64)	
Diametrul anterior al lobului drept, cm	15,56 ±0,66	15,79±0,56	0.053	14,78±0,49	14,54±0,67	0.055
Diametrul anterior al lobului stâng, cm	7,56±1,12	7,54±1,08	0.938	6,59±0,92	6,39±1,06	0.324
Stadiul steatozei hepatice, cm						
Nu este, % (n)	5,7 (6)	2,9 (3)	0.371	33,3 (35)	50,5 (53)	0.370
I, % (n)	21,0 (22)	26,7 (28)		4,8 (5)	10,5 (11)	
II, % (n)	18,1 (19)	25,7 (27)		1 (1)	0	
III, % (n)	0	0		0	0	

Notă: SM – sindromul metabolic.

Distribuția stadiului de steatoză hepatică în loturile de cercetare este reprezentată în figura 3.3. Majoritatea pacienților din lotul I de cercetare s-au prezentat cu semne ecografice sugestive pentru stadiu I de steatoză hepatică (50 cazuri, 23,8%), stadiul II fiind identificat la 46 de pacienți (21,9%) și stadiul III nu a fost diagnosticat la nici un pacient. În lotul de control la 88 de participanți (41,9%) nu au fost identificate schimbări ecografice sugestive pentru steatoză hepatică, 16 de participanți (7,6%) au avut steatoză hepatică de stadiu I și doar 1 participant (0,5%) cu stadiul II.

La fel am dori să menționăm, că distribuția stadiului de steatoză hepatică nu a prezentat diferențe statistic importante între bărbați și femei în ambele loturi de cercetare ($P>0.05$).

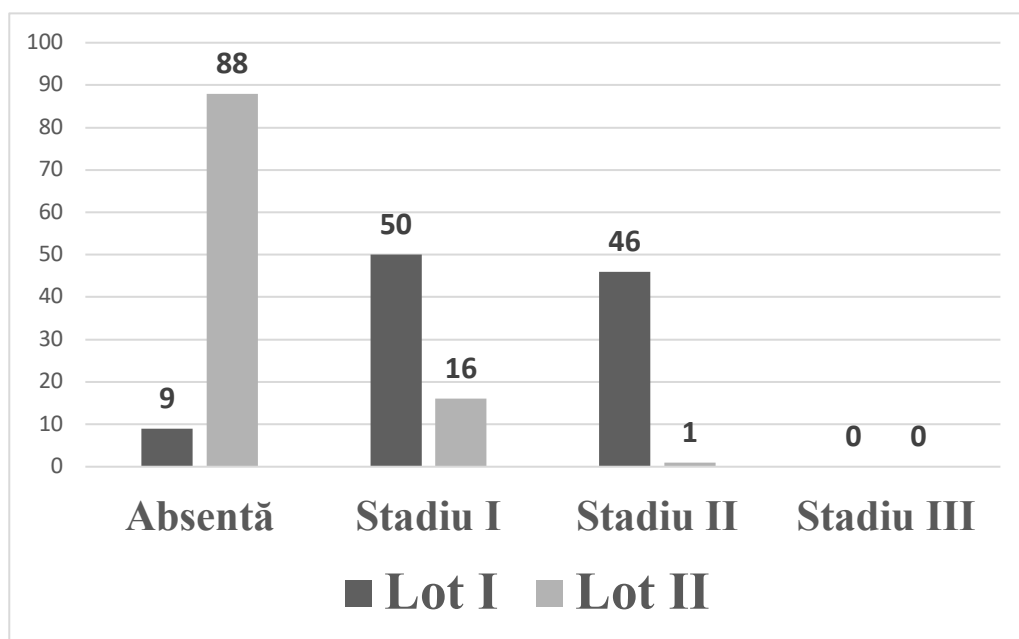


Figura 3.3. Distribuția severității steatozei hepatice în loturile de cercetare ($P < 0.001$)

Analiza statistică a toleranței la efort fizic dozat, care a fost apreciată în timpul efectuării cicloergometriei, a prezentat următoarele date în grupurile studiate, reflectate la figura 3.4.

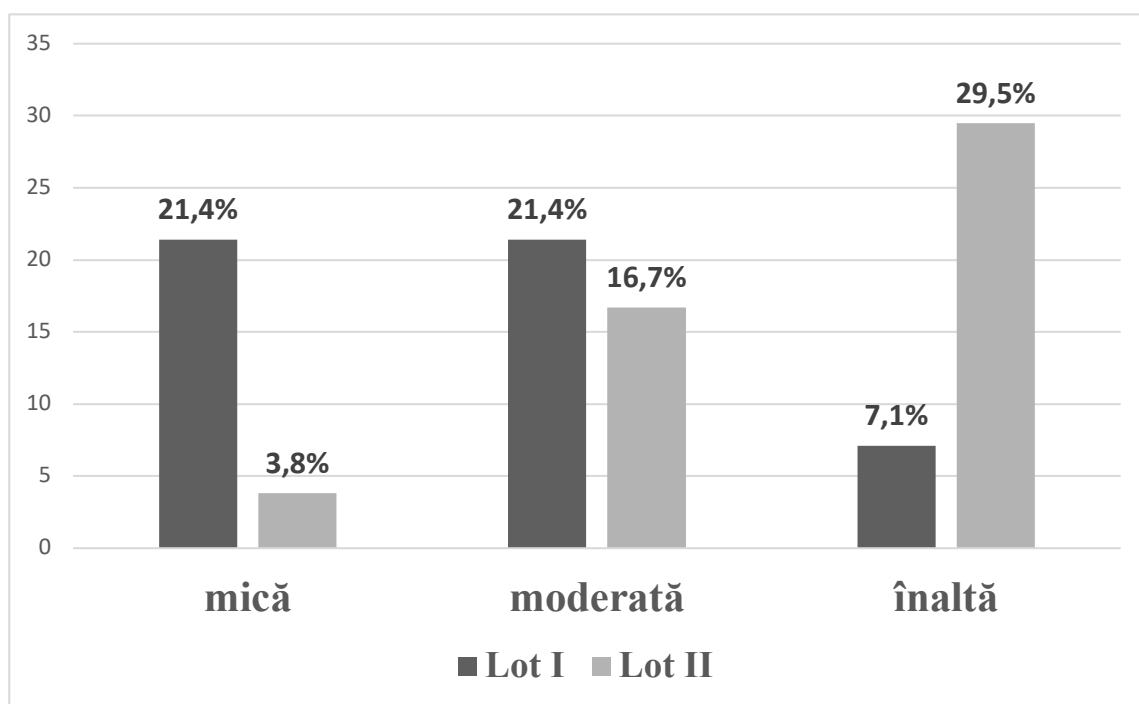


Figura 3.4. Toleranța la efort fizic în dependență de prezența (lotul I) sau absența (lotul II) sindromului metabolic ($X^2=55.8$; $P < 0.001$)

Datele din diagrama de sus accentuează dependența toleranței la efort fizic de prezența SM, astfel în grupul I de cercetare au predominat participanți cu toleranța la efort fizic mică și moderată

(câte 45 de subiecți în fiecare categorie), și doar 15 subiecți cu toleranța la efort înaltă (vs. 62 de participanți cu toleranța la efort fizic înaltă din lotul de control).

3.2. Analiza parametrilor ecocardiografici ai compartimentelor drepte ale inimii

În urma analizei datelor obținute prin ECOCG 2D putem relata, că dimensiunile (d longitudinal și transversal, aria) și volumul AD au fost semnificativ mai mari în lotul cu SM ($P < 0.001$ pentru toți parametri) (tabelul 3.7). Pe de altă parte, nu era diferență statistic importantă între funcția AD estimată ca FAC între loturile de cercetare ($P = 0.089$) (tabelul 3.8).

Tabelul 3.7. Parametrii ecocardiografici structurali ai compartimentelor drepte ale cordului la pacienții cu sindrom metabolic și lotul de control

Caracteristica	SM (n=105), M±DS	Control (n=105), M±DS	P
Atriul drept			
d longitudinal, mm	46,1±2,7	42,2±3,2	<0.001
d transversal, mm	38,3±2,6	35,4±3,0	<0.001
Aria, cm ²	17,3±1,1	14,2±1,5	<0.001
Volumul/BSA, ml/m ²	24,7±2,7	17,4±2,1	<0.001
Ventriculul drept			
d bazal A4C, mm	31,2±2,0	30,5±4,4	0.160
d porțiune medie A4C, mm	28,7±2,1	27,9±4,1	0.061
d longitudinal A4C, mm	72,6±3,5	69,9±4,0	<0.001
d proximal TEVD PLAX, mm	26,8±1,8	26,2±2,7	0.084
d proximal TEVD PSAX, mm	30,5±2,1	29,9±3,5	0.118
d distal TEVD PSAX, mm	24,0±1,5	22,0±2,0	<0.001
Aria telediastolică, cm ²	16,4±1,5	19,1±1,5	<0.001
Aria telediastolică/BSA, cm ² /m ²	7,6±1,12	9,9±1,03	<0.001
Aria telesistolice, cm ²	7,8±1,1	9,5±1,2	<0.001
Aria telesistolice/BSA, cm ² /m ²	3,7±0,5	4,9±0,6	<0.001
Grosimea peretelui liber, mm	6,2±0,9	4,6±1,1	<0.001

Notă: SM – sindromul metabolic, d – diametru, BSA – aria suprafeței corporale, A4C – secțiune ecocardiografică apical 4 camere, TEVD – tractul de ejecție a ventriculului drept, PLAX – secțiune ecocardiografică parasternal ax lung

Prin analiza univariată a volumului AD raportat la suprafața corporală și interconexiunile cu componentele SM, la lotul I de cercetare am găsit corelații pozitive importante cu CA ($r = 0.330$,

$P < 0.001$) și TA sistolică ($r = 0.204$, $P = 0.037$). Aceleași componente ale SM au corelat pozitiv și cu aria AD: CA ($r = 0.321$, $P < 0.001$), TA sistolică ($r = 0.334$, $P < 0.001$).

Prin analiza parametrilor morfologici ai VD (tabelul 3.7) putem constata că d bazal A4C, mediu A4C, proximal TEVD PLAX, proximal TEVD PSAX nu au arătat diferențe importante între loturile de cercetare (pentru toți parametri $P > 0.05$). În același timp, d longitudinal al VD ($P < 0.001$) și d distal TEVD PSAX ($P < 0.001$) au fost semnificativ mai mari la subiecții cu SM. La fel, datele din tabelul 3.7 denotă că aria telediastolică și cea telesistolică a VD, inclusiv fiind indexate la aria suprafeței corporale, sunt statistic semnificativ mai mici în lotul I vs grupul de control ($P < 0.001$). În lotul pacienților cu SM aria telediastolică a VD a arătat interdependențe importante cu mai mulți parametri ai VS: E/A ($r = 0.361$, $P < 0.001$), E/e' ($r = 0.248$, $P = 0.011$). Aria telesistolică a VD în lotul I de cercetare a avut corelații importante cu RWT ($r = -0.259$, $P = 0.008$), E/A ($r = 0.284$, $P = 0.003$), E/e' ($r = 0.288$, $P = 0.003$). De asemenea, merită atenție diferența importantă în grosimea peretelui liber al VD, ea fiind semnificativ mai mare în grupul subiecților cu SM ($P < 0.001$). Astfel, hipertrofia peretelui liber al VD a fost prezentă la 87 de subiecți din lotul I de cercetare, dintre care 34 bărbați (39,1%) și 53 femei (60,9%), și 27 subiecți din lotul de control (13 bărbați (48,1%) și 14 femei (51,9%)) (figura 3.5).

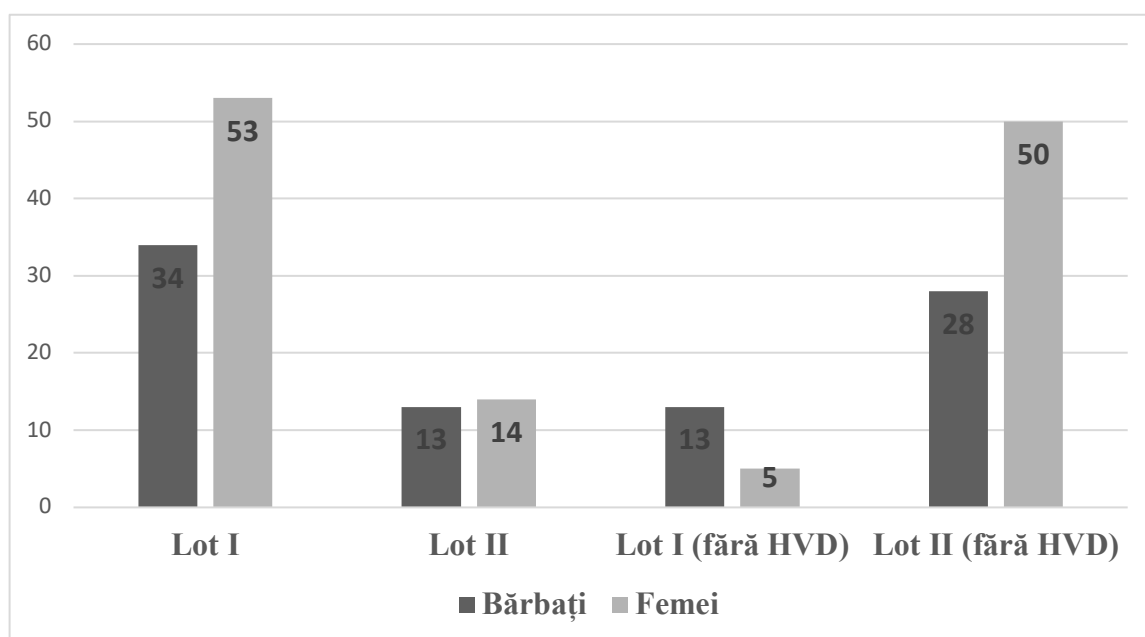


Figura 3.5. Prezența hipertrofiei peretelui liber al ventriculului drept în ambele loturi de cercetare în dependență de gen

Notă: HVD – hipertrofia ventriculului drept; $P < 0.001$ pentru bărbați și femei

Riscul apariției hipertrofiei peretelui liber al VD a fost de 4 ori mai mare în rândul femeilor cu SM vs. bărbați (OR 4.05, 95% CI: 1.33-12.4, $P = 0.010$). La analiza interdependențelor între grosimea peretelui liber al VD și componentelor SM au fost notate următoarele corelații, semnificativ statistic: cu CA ($r = 0.670$, $P < 0.001$), TA sistolică ($r = 0.786$, $P < 0.001$), TA diastolică

($r=0.703$, $P<0.001$), glicemia bazală ($r=0.269$, $P<0.001$), HDL ($r=-0.204$, $P=0.003$), TG ($r=0.342$, $P<0.001$). Analiza univariată a grosimii peretelui liber a VD în lotul pacienților cu SM a arătat următoarele corelații pozitive, statistic semnificative cu parametrii ecografici morfologici și funcționali ai VS: Tei index VS ($r=0.545$, $P<0.001$), SIV ($r=0.627$, $P<0.001$), RWT ($r=0.466$, $P<0.001$), masa VS ($r=0.612$, $P<0.001$), masa VS/BSA ($r=0.651$, $P<0.001$), masa VS/h^{2.7} ($r=0.682$, $P<0.001$) și corelație negativă importantă cu FE VS ($r=-0.205$, $P=0.036$). Ni s-a părut logic și interesant să căutăm suplimentar în lotul pacienților cu SM interconexiune între grosimea peretelui liber a VD și toleranța la efort fizic, evaluată prin cicloergometrie (respectiv, am primit corelație statistic importantă: $r=-0.504$, $P<0.001$). La fel am analizat interdependențe între criteriile clasice ECG de hipertrofie a miocardului VD și grosimea peretelui liber al VD prin ECHOCG în lotul pacienților cu SM, primind următoarele corelații statistic importante: cu amplitudinea undei R în V₁ ($r=0.300$, $P=0.002$), S în V₅ ($r=0.241$, $P=0.013$), R în V₅V₆ ($r=-0.226$, $P=0.020$), R V₁+ S V₅ ($r=0.297$, $P=0.002$), R AVR ($r=0.303$, $P=0.002$). Prezența blocului incomplet ($P=0.740$) sau complet ($P=0.061$) al ramurii drepte a fasciculului His nu a arătat conexiune statistic importantă cu hipertrofia peretelui liber al VD.

Alături de evaluarea indicilor morfologici ai VD, a fost efectuată evaluarea ecocardiografică funcțională a VD (tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Parametrii ecocardiografici funcționali ai compartimentelor drepte ale cordului la pacienții cu sindrom metabolic și lotul de control

Caracteristica	SM (n=105), M±DS	Control (n=105), M±DS	P
Atriul drept			
FAC, %	43,5±3,5	44,4±3,8	0.089
Ventriculul drept			
TAPSE, mm	20,9±1,9	21,4±2,2	0.087
FE, %	53±3	54±4	0.092
S't, m/s	0,114±0,03	0,117±0,01	0.259
FAC, %	52±6	51±4	0.100
Et, cm/s	46,5±12,5	54,3±13,2	<0.001
At, cm/s	58,6±11,5	49,6±9,5	<0.001
Et/At	0,84±0,37	1,15±0,41	<0.001
TdE, msec	231±9	210±18	<0.001
e't, cm/s	9,2±1,7	12,6±4,0	<0.001
Et/e't	5,0±1,1	4,4±0,6	<0.001
Tei index (Doppler pulsant)	0,47±0,04	0,37±0,05	<0.001
Tei index (Doppler tisular pulsant)	0,58±0,04	0,47±0,06	<0.001

Notă: SM – sindromul metabolic, FAC - rata de modificare a ariei, TAPSE – excursia sistolică a inelului tricuspidian, Et - viteza maximă a fluxului de umplere precoce; At - viteza maximă a fluxului generat de contracția atrială; raportul Et/At; TdE - timpul de decelerare al undei Et; e't - Et măsurat prin Doppler tisular.

Parametrii responsabili pentru funcția sistolică ventriculară dreaptă (TAPSE (P=0.087), FE (P=0.092), S't (P=0.259), FAC (P=0.100); tabelul 3.8) nu au arătat diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare. Evaluarea funcției diastolice, conform tabelului 3.8, a relatat schimbări importante în primul lot de cercetare comparativ cu grupul de control. Toți parametrii funcției diastolice au fost statistic semnificativ modificați în grupul cu sindrom metabolic vs. grupul de control, respectiv: Et $46,5 \pm 12,5$ cm/s vs. $54,3 \pm 13,2$ cm/s, $P < 0.001$; At $58,6 \pm 11,5$ cm/s vs. $49,6 \pm 9,5$ cm/s, $P < 0.001$; raportul Et/At $0,84 \pm 0,37$ vs. $1,15 \pm 0,41$, $P < 0.001$; TdE 231 ± 9 msec vs. 210 ± 18 msec, $P < 0.001$; e't $9,2 \pm 1,7$ cm/s vs. $12,6 \pm 4,0$ cm/s, $P < 0.001$; raportul Et/e't $5,0 \pm 1,1$ vs. $4,4 \pm 0,6$, $P < 0.001$.

Conform datelor prezentate în figura 3.6, putem constata că majoritatea pacienților cu SM au avut disfuncție diastolică a VD de tip „Afectarea relaxării”- (77,1%, 81 cazuri), dar de tip pseudonormal a fost prezentă la 19% (20 cazuri) și restrictiv la 1% (1 caz). Funcția diastolică normală a VD a fost depistată doar la 2,9 % (3 cazuri) de participanți în lotul cu SM. În lotul de control, majoritatea subiecților au avut funcție diastolică VD normală (61%, 64 cazuri), restul având afectarea relaxării miocardului VD.

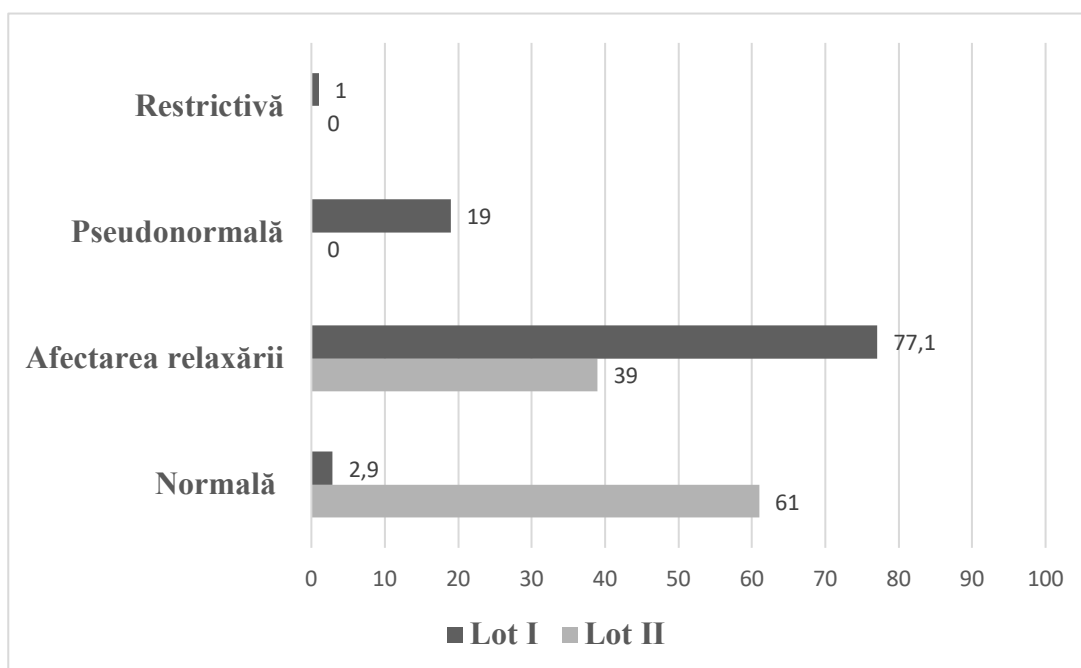


Figura 3.6. Funcția diastolică a ventriculului drept la pacienții cu sindrom metabolic (lot I, %) și fără (lot II, %) ($X^2 = 89.7$; $P < 0.001$)

Analiza corelațională a parametrilor ecografici responsabili pentru determinarea funcției diastolice a miocardului VD (Et/At și Et/e't) cu componentele SM a relatat mai multe asocieri semnificative. Astfel, a fost notată corelație negativă, statistic semnificativă între Et/At și CA ($r = -0.427$, $P < 0.001$), TA sistolică ($r = -0.442$, $P < 0.001$), TA diastolică ($r = -0.397$, $P < 0.001$), TG ($r =$

0.162, P=0.019). Raportul Et/e't a arătat corelație pozitivă, statistic semnificativă cu următoarele componente ale SM: CA (r=0.259, P<0.001), TA sistolică (r=0.311, P<0.001), TA diastolică (r=0.258, P<0.001), glicemia bazală (r=0.291, P<0.001), TG (r=0.215, P=0.002), și corelație negativă importantă cu HDL (r=-0.166, P=0.016).

De maximă importanță considerăm prezentarea analizei univariate a parametrilor funcției diastolice a VD (Et/e't) și hipertrofia peretelui liber al VD (figura 3.7).

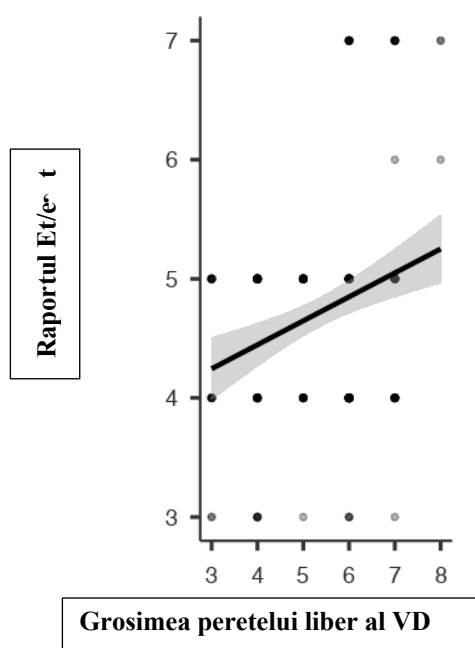


Figura 3.7. Corelațiile raportului Et/e't cu grosimea peretelui liber al ventriculului drept (mm) (r=0.268, P<0.001)

În urma studiului efectuat, am putea relata, că în lotul pacienților cu SM hipertrofia miocardului peretelui liber al VD a fost întâlnită la 81,5% dintre pacienții cu afectarea relaxării miocardului VD, la 100% dintre pacienții cu paternul pseudonormal al disfuncției diastolice a VD și respectiv la 100% dintre pacienții cu disfuncția diastolică de tip restrictiv a VD (tabel 3.9).

Tabelul 3.9. Asocierea hipertrofiei miocardului peretelui liber al ventriculului drept în dependență de gradul disfuncției diastolice a ventriculului drept în lotul pacienților cu sindrom metabolic (n=105)

Funcția diastolică a miocardului VD	Prezența hipertrofiei peretelui liber a VD					
	Da			Nu		
	Bărbați, n (%)	Femei, n (%)	Total, n (%)	Bărbați, n (%)	Femei, n (%)	Total, n (%)
Normală	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (100)
Afectarea relaxării	29 (43,9)	37 (56,1)	66 (81,5)	10 (66,6)	5 (33,4)	15 (18,5)
Pseudonormală	5 (25)	15 (75)	20 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Restrictivă	0 (0)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Notă: VD – ventriculul drept

La fel, merită deosebită atenție interconexiunile parametrilor funcției diastolice a VD cu parametrii ecografici ai morfologiei și funcției VS în lotul pacienților cu SM. Astfel, analiza univariată a raportului Et/At a arătat corelație pozitivă, statistic importantă cu SIV ($r=0.254$, $P=0.009$), RWT ($r=0.194$, $P=0.047$), masa VS ($r=0.323$, $P<0.001$), inclusiv masa VS/BSA ($r=0.365$, $P<0.001$), masa VS raportată la $h^{2.7}$ ($r=0.354$, $P<0.001$). Pentru raportul Et/e't s-au notat următoarele corelații importante cu parametrii morfologici ai VS: masa VS ($r=0.227$, $P=0.020$), masa VS/BSA ($r=0.261$, $P=0.007$), masa VS/ $h^{2.7}$ ($r=0.263$, $P=0.007$). Merită atenție faptul, că în urma studiului efectuat analiza statistică univariată în lotul subiecților cu SM nu a arătat interconexiuni semnificative între parametrii funcției diastolice a VD și FE a VS (pentru Et/At $P=0.764$, pentru Et/e't $P=0.312$). Ne-am propus ca idee să evaluăm corelația dintre funcția diastolică a VD și toleranța la efort fizic a pacienților cu SM. Am primit corelație statistic importantă între raportul Et/e't și capacitatea de efort – $r=-0.208$, $P=0.033$.

Funcția globală a miocardului VD, apreciată prin calcularea indicelui Tei, a fost afectată în lotul I de cercetare comparativ cu lotul de control. Datele din tabelul 3.8 relevă, că indicele Tei fie măsurat prin Doppler convențional pulsant, fie prin Doppler tisular pulsant a fost statistic semnificativ mai mare în grupul cu sindrom metabolic ($P<0.001$), sugerând afectarea globală a funcției VD. La analiza interdependenței între indicele Tei determinat prin Doppler pulsant și componentele SM s-a notat corelație pozitivă, statistic importantă cu CA ($r=0.709$, $P<0.001$), TA sistolică ($r=0.736$, $P<0.001$), TA diastolică ($r=0.628$, $P<0.001$), glicemia bazală ($r=0.409$, $P<0.001$), TG ($r=0.403$, $P<0.001$) și corelație negativă cu HDL ($r=-0.297$, $P<0.001$). Pentru indicele Tei determinat prin Doppler tisular pulsant analiza corelațională a arătat următoarele interconexiuni statistic semnificative cu componentele SM: CA ($r=0.705$, $P<0.001$), TA sistolică ($r=0.709$, $P<0.001$), TA diastolică ($r=0.618$, $P<0.001$), glicemia bazală ($r=0.399$, $P<0.001$), HDL ($r=-0.270$, $P<0.001$), TG ($r=0.367$, $P<0.001$). Conform datelor obținute în timpul studiului efectuat, am depistat, că în lotul subiecților cu SM, disfuncția globală a VD, determinată prin indicele Tei modificat, a fost prezentă la 86,1% (93 cazuri, dintre care 38 bărbați și 55 femei) vs. 13,9% (15 cazuri; 7 bărbați, 8 femei) în grupul de control. În lotul I de cercetare am determinat că riscul de apariție a disfuncției globale a miocardului VD este de aproximativ 4 ori mai mare în rândul femeilor cu SM vs. bărbați cu SM (OR 4.34, 95% CI 1.10-17.1, $P=0.025$). În lotul pacienților cu sindrom metabolic, prin analiza univariată am stabilit interconexiune statistic importantă între indicele de performanță a miocardului VD și hipertrofia peretelui liber a VD, respectiv pentru indicele Tei prin Doppler pulsant $r=0.623$, $P<0.001$, pentru indicele Tei prin Doppler tisular pulsant $r=0.658$, $P<0.001$. Reieșind din datele descrise mai sus a analizei corelaționale univariate, ne-am propus ca idee în lotul I de cercetare să analizăm prevalența

hipertrofiei VD în rândul pacienților cu disfuncție globală a VD. Am primit următoarele date, reflectate în tabelul 3.10.

Tabelul 3.10. **Asocierea hipertrofiei miocardului peretelui liber al ventriculului drept și indicele Tei a ventriculului drept în lotul pacienților cu sindrom metabolic în funcție de sex (n=105)**

Indicele Tei determinat prin Doppler pulsat	Prezența hipertrofiei peretelui liber a VD					
	Da			Nu		
	Bărbați, n	Femei, n	Total	Bărbați, n	Femei, n	Total, n
< 0,43	4	2	6	5	1	6
≥ 0,43	30	51	81	8	4	12

Notă: VD – ventriculul drept

Astfel, putem conchide că riscul pentru dezvoltarea disfuncției globale a performanței VD în rândul pacienților cu SM și hipertrofia peretelui liber a VD este de aproximativ 7 ori mai mare (OR 6.75, 95% CI 1.87-24.4, P=0.001) decât la cei care sunt fără hipertrofia VD.

Analiza corelației dintre indicele Tei VD prin Doppler pulsat și prin Doppler tisular pulsat și parametrii ecocardiografici ai morfologiei și funcției VS în lotul subiecților cu SM, a arătat următoarele interconexiuni statistic importante: FE VS (date statistic semnificative doar pentru Tei index determinat prin Doppler pulsat, respectiv $r=-0.216$, $P=0.027$), Tei index VS ($r=0.593$, $P<0.001$; $r=0.594$, $P<0.001$), RWT ($r=0.341$, $P<0.001$; $r=0.339$, $P<0.001$), SIV ($r=0.425$, $P<0.001$; $r=0.420$, $P<0.001$), masa VS ($r=0.359$, $P<0.001$; $r=0.350$, $P<0.001$), masa VS/BSA ($r=0.394$, $P<0.001$; $r=0.407$, $P<0.001$), masa VS/h^{2.7} ($r=0.456$, $P<0.001$; $r=0.488$, $P<0.001$). Am dori să menționăm, că în rândul pacienților cu SM, la 83 de persoane cu indicele Tei a VD afectat a fost prezentă hipertrofia miocardului VS, și doar 10 persoane cu afectarea funcției globale a VD au fost fără hipertrofia VS. 7 participanți din lotul cu SM au avut funcția globală a VD păstrată, însă au avut masa miocardului VS sporită și 5 persoane cu SM au avut indicele Tei în limitele normei fără asociere de masă sporită a VS. Astfel, am putea conchide că riscul de dezvoltare a disfuncției globale a VD este de aproape 6 ori mai mare (OR 5.93, 95% CI 1.58-22.2, P=0.004) la persoanele cu SM și hipertrofia miocardului VS. Prin excluderea pacienților cu HTA din lotul I de cercetare, obținem că la 3 persoane cu hipertrofia VS a fost asociată disfuncția globală VD vs. 1 persoană cu indicele Tei afectat și masa miocardului VS normală. Hipertrofia biventriculară a fost prezentă la 79 de pacienți cu SM și afectarea funcției globale de VD ($P<0.001$). Analizând interdependențele între indicele de performanță globală a miocardului VD și VS, putem constata următoarele date în rândul pacienților cu SM: asociere concomitentă între indicele Tei afectat a ambelor ventricule a fost prezentă la 84 de pacienți (33 bărbați, 51 femei) vs. 7 persoane (5 bărbați, 2 femei) cu funcția

globală biventriculară păstrată; 5 participanți (4 bărbați, 1 femeie) au avut doar afectarea indicelui Tei a VS și 9 persoane (5 bărbați, 4 femei) cu SM au avut exclusiv afectarea funcției globale a VD.

La fel, este important de specificat că a fost depistată interconexiune statistic importantă între indicele de performanță miocardică a VD și toleranța la efort fizic la subiecții cu SM (respectiv, pentru Tei index prin Doppler pulsat $r=-0.538$, $P<0.001$; prin Doppler tisular pulsat $r=-0.517$, $P<0.001$).

3.3. Analiza parametrilor ecocardiografici ai compartimentelor stângi ale inimii

Analiza comparativă a datelor obținute în urma evaluării ECOCG 2D a părților stângi ale inimii din ambele loturi de cercetare a notat unele particularități importante pentru subiecții cu SM. Astfel, conform tabelului 3.11, putem constata că dimensiunile AS (diametrele longitudinal și transversal, volumul, inclusiv raportat la BSA și h^2) sunt mai mari în lotul I comparativ cu lotul de control (pentru toți parametrii valoarea $P<0.001$).

Tabelul 3.11. Parametrii ecocardiografici structurali și funcționali ai compartimentelor stângi ale cordului la pacienții cu sindrom metabolic și lotul de control

Caracteristica	SM (n=105), M±DS	Control (n=105), M±DS	P
Atriul stâng			
d longitudinal, mm	52,6±2,37	47,0±2,79	<0.001
d transversal, mm	42,4±2,67	37,4±2,8	<0.001
Volumul, ml	77,4±7,33	57,6±13,18	<0.001
Volumul/BSA, ml/m ²	36,7±2,8	29,5±5,1	<0.001
Volumul/h ² , ml/m ²	27,5±2,6	19,5±4,2	<0.001
FAC, %	52±5	53±4	0.101
Ventriculul stâng			
DTD, mm	50,7±3,1	48,3±3,3	<0.001
DTS, mm	32,2±3,9	29,9±3,7	<0.001
VTD, ml	100±21,2	95±20,5	0.083
VTS, ml	38±11,1	35±9,6	0.056
SIV, mm	12,2±1,4	10,5±1,2	<0.001
PPVS, mm	11,4±1,1	10,0±0,9	<0.001
RWT	0,45±0,045	0,42±0,036	<0.001
FE, %	59±2,9	60±2,5	0.080
Tei index (Doppler pulsat)	0,49±0,051	0,37±0,046	<0.001
Masa/BSA, g/m ²	112,7±24,0	92,6±15,9	<0.001
Masa/h ^{2,7} , g/m ^{2,7}	58,8±14,1	42,1±8,8	<0.001
E/A	1,11±0,47	1,41±0,41	<0.001
E/e'	8,52±4,10	7,39±1,91	0.011

Notă: SM – sindromul metabolic, d – diametru, DTD – diametrul telediastolic, DTS – diametrul telesistolic, RWT – grosimea relativă a peretelui ventricular, SIV - septul interventricular, BSA – aria suprafeței corporale, h – înălțime, FE – fracția de ejeție, VTD – volumul telediastolic, VTS – volumul telesistolic, E – viteza maximă a fluxului de umplere precoce, e' – E măsurat prin Doppler tisular, A – viteza maximă a fluxului generat de contracția atrială.

Pe de altă parte, FAC care a fost propus pentru evaluarea funcției AS nu a arătat diferență statistic semnificativă între ambele loturi de cercetare ($P=0.101$). Date asemănătoare au fost primite și pentru AD (descrise mai sus).

Analiza univariată a lotului I de cercetare a relatat următoarele corelații statistic veridice între volumul AS și componentele SM: CA ($r=0.382$, $P<0.001$), TA sistolică ($r=0.419$, $P<0.001$), TA diastolică ($r=0.330$, $P<0.001$), TG ($r=0.193$, $P<0.001$). La fel, prin analiza univariată a lotului pacienților cu SM am evidențiat corelații importante între volumul AS/BSA și următoarele componente ale SM: TA sistolică ($r=0.616$, $P<0.001$) și TA diastolică ($r=0.327$, $P<0.001$). Corelații importante, statistic veridice au fost găsite între volumul AS/ h^2 și TA sistolică ($r=0.595$, $P<0.001$), TA diastolică ($r=0.289$, $P=0.003$) în lotul cu SM. Diametrul longitudinal al AS a corelat pozitiv cu TA sistolică ($r=0.375$, $P<0.001$). Pentru diametrul transversal al AS au fost stabilite următoarele corelații pozitive, cu valoare statistic importantă în rândul pacienților cu SM: CA ($r=0.361$, $P<0.001$), TA sistolică ($r=0.451$, $P<0.001$), TA diastolică ($r=0.236$, $P=0.015$).

Analizând parametrii morfologici ai VS din tabelul 3.11 putem relata, că DTD și DTS ale VS, la fel ca și grosimea SIV și PPVS, RWT, masa VS raportată la suprafața corporală și înălțime^{2,7} sunt mai mari în lotul pacienților cu SM. În lotul cu SM, DTD a VS a prezentat corelație pozitivă cu următorii parametri ai SM: TA sistolică ($r=0.244$, $P=0.012$), TA diastolică ($r=0.415$, $P<0.001$). Prin analiza univariată a interdependențelor între SIV, PPVS, masa VS și componentele SM la lotul I am găsit corelații pozitive cu TA sistolică (respectiv, $r=0.495$, $P<0.001$; $r=0.395$, $P<0.001$; $r=0.497$, $P<0.001$) și TA diastolică (respectiv, $r=0.332$, $P<0.001$; $r=0.266$, $P=0.006$; $r=0.428$, $P<0.001$). Hipertrofia miocardului VS în lotul pacienților cu SM a fost prezentă la 90 de subiecți, dintre care 32 bărbați (35,6%) și 58 femei (64,4%). În lotul de control, hipertrofia miocardului VS a fost depistată la 40 de subiecți, dintre care 9 bărbați (22,5%) și 31 femei (77,5%) (figura 3.8).

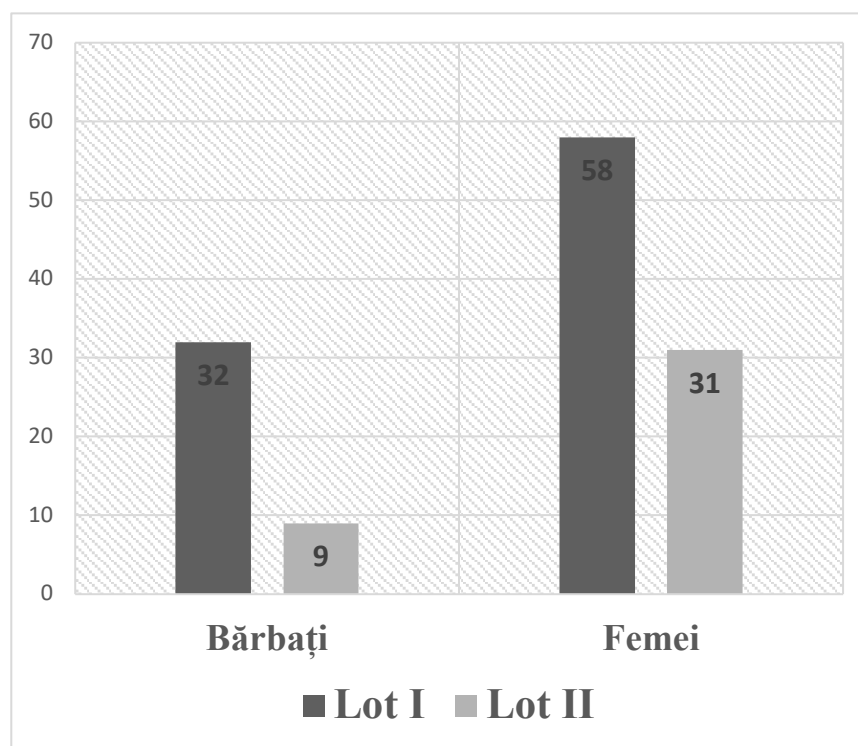


Figura 3.8. Prezența hipertrofiei ventriculului stâng în ambele loturi de cercetare în dependență de gen ($P < 0.001$ pentru bărbați și femei)

În lotul pacienților cu SM, hipertrofia izolată a miocardului VS a fost aproximativ de 55 de ori mai mare pentru femei vs. bărbați (OR 55.8, 95 % CI: 3.23-9.63, $P < 0.001$). Hipertrofia biventriculară în lotul pacienților cu SM a fost prezentă la 82 de participanți, dintre care 29 bărbați și 53 femei. Riscul de hipertrofie biventriculară a fost aproape de 20 de ori mai mare pentru femeile cu sindrom metabolic vs. bărbați (OR 19.9, 95% CI: 1.07-3.74, $P = 0.004$). Prin excluderea pacienților cu HTA, a fost stabilit că, riscul pentru dezvoltarea hipertrofiei izolate a VS în lotul pacienților cu SM este de aproape 5 ori mai mare în rândul femeilor vs. bărbați (OR 4.74, 95% CI: 1.23-18.3, $P = 0.017$).

La fel ne-am propus ca scop să evaluăm distribuția tipurilor de remodelare a VS în dependență de RWT și asocierea hipertrofiei miocardului VS. Datele obținute sunt reprezentate în tabelul 3.12.

Tabelul 3.12. Distribuția tipurilor de remodelare a ventriculului stâng în dependență de prezența sindromului metabolic, %, (n) ($X^2 = 67$; $P < 0.001$)

Prezența SM	Geometrie normală	Hipertrofie concentrică	Remodelare concentrică	Hipertrofie excentrică
Lot I	4.3% (9)	31.9 % (67)	2.9 % (6)	11.0% (23)
Lot II	23.3 % (49)	6.7% (14)	7.6% (16)	12.4 % (26)

Notă: SM – sindromul metabolic.

Astfel, conform tabelului 3.12, majoritatea participanților din lotul II au avut geometrie normală a cavității VS (49 de persoane). Pe de altă parte, pacienții cu SM în majoritatea cazurilor au avut hipertrofie concentrică a miocardului VS (67 persoane vs 14 persoane din lotul de control). Mai mult ca atât, ni s-a părut interesant că participanții cu hipertrofie excentrică au predominat în lotul de control (26 persoane) vs de lotul pacienților cu SM (23 persoane).

Prin excluderea participanților cu HTA, am primit următoarea distribuție a tipurilor de remodelare a VS în dependență de prezența SM (tabelul 3.13)

Tabelul 3.13. Distribuția tipurilor de remodelare a ventriculului stâng la participanții fără hipertensiunea arterială în dependență de prezența sindromului metabolic, %, (n) ($X^2=15.1$; $P=0.002$)

Prezența SM	Geometrie normală	Hipertrofie concentrică	Remodelare concentrică	Hipertrofie excentrică
Lot I	2.9% (2)	4.3% (3)	1.4 (1)	0 (0)
Lot II	55.7 % (39)	4.3 % (3)	12.9 % (9)	18.6 % (13)

Notă: SM – sindromul metabolic.

Astfel, conform datelor din tabelul 3.13 a fost constatat că din 70 de participanți ai studiului, care s-au prezentat fără HTA (6 persoane cu SM (lotul I) și 64 persoane (lotul II) control), la fel a predominat geometria normală a VS în lotul II (39 pts vs 2 pts). Pe de altă parte numărul pacienților cu hipertrofie concentrică a VS a coincis în ambele loturi de cercetare (câte 3 persoane).

În lotul pacienților cu SM, distribuția tipurilor de remodelare a cavității VS nu a arătat date statistic importante dependente de sex (tabelul 3.14). Totuși merită de atenționat că în rândul pacienților cu SM nu a fost nici o persoană cu geometrie normală a VS și că a predominat hipertrofia concentrică a VS (41.9%).

Tabelul 3.14. Distribuția tipurilor de remodelare a ventriculului stâng în lotul pacienților cu sindrom metabolic în dependență de sex, %, (n)

Sex	Geometrie normală	Hipertrofie concentrică	Remodelare concentrică	Hipertrofie excentrică
Masculin	8.6% (9)	21.9 % (23)	5.7% (6)	8.6% (9)
Feminin	0 (0)	41.9 % (44)	0 (0)	13.3 % (14)
X^2	21.8			
Semnificația statistică	P>0.05			

Notă: SM – sindromul metabolic.

De asemenea, cu deosebită atenție au fost analizați parametrii funcției sistolice, diastolice și globale a VS în ambele loturi de cercetare. Conform datelor din tabelul 3.11 este evident, că

funcția diastolică (E/A, E/e') și cea globală (indicele Tei) sunt afectate în lotul I comparativ cu lotul de control (pentru toți parametrii $P < 0.05$). Conform figurii 3.9 putem conchide că majoritatea pacienților din lotul I au avut disfuncție diastolică a VS (74,3% vs. 21,9%), 2,9% (vs. 68,6%) au fost cu funcție diastolică normală și la 22,9% (vs. 9,5%) funcția diastolică nu a putut fi determinată.

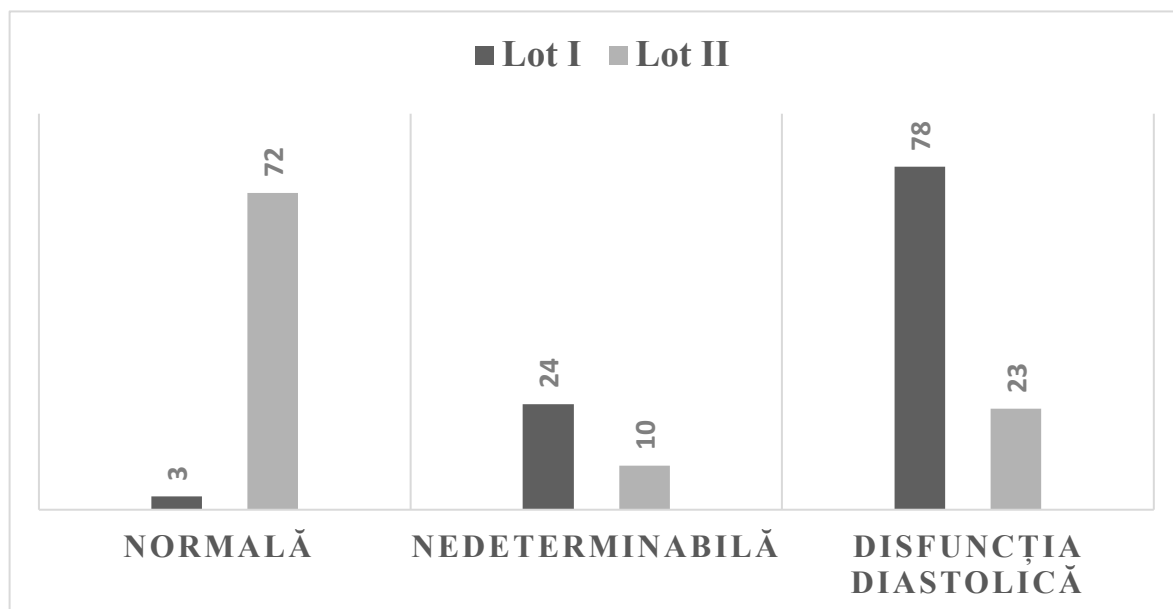


Figura 3.9. Funcția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic (lot I, n=105) și fără (lot II, n=105) ($P < 0.001$)

Datele din figura 3.10 denotă că la majoritatea pacienților din lotul I și lotul de control a fost prezentă disfuncția diastolică de gr. I a VS (62,8% vs. 91,3%), de gr. II a fost depistată la 35,9% vs. 8,7%, și de gr. III doar în lotul I de cercetare (1,3%).

La fel ni s-a părut interesant să evaluăm prezența disfuncției diastolice biventriculare în ambele loturi de cercetare (în dependență de SM). Astfel, am primit următoarele date statistic importante ($X^2=49.7$; $P < 0.001$): în lotul pacienților cu SM disfuncția diastolică biventriculară a fost prezentă la 75 de persoane (35.7%; 28 bărbați, 47 femei) vs 24 persoane din lotul de control (11.4 %; 11 bărbați, 13 femei). Numărul pacienților ce au prezentat disfuncție diastolică biventriculară în rândul pacienților cu SM a fost de aproximativ 8 ori mai mare (OR 8.44, 95% CI: 4.53-15.7).

Mai mult ca atât, chiar și prin excluderea pacienților hipertensivi din analiză, am primit date statistic importante de asociere între disfuncția diastolică biventriculară și prezența SM ($X^2=18.2$; $P < 0.001$): în lotul 1 de cercetare 3 persoane cu disfuncție diastolică biventriculară vs. 2 persoane din lotul de control (OR 3.43, 95% CI: 1.30-5.57).

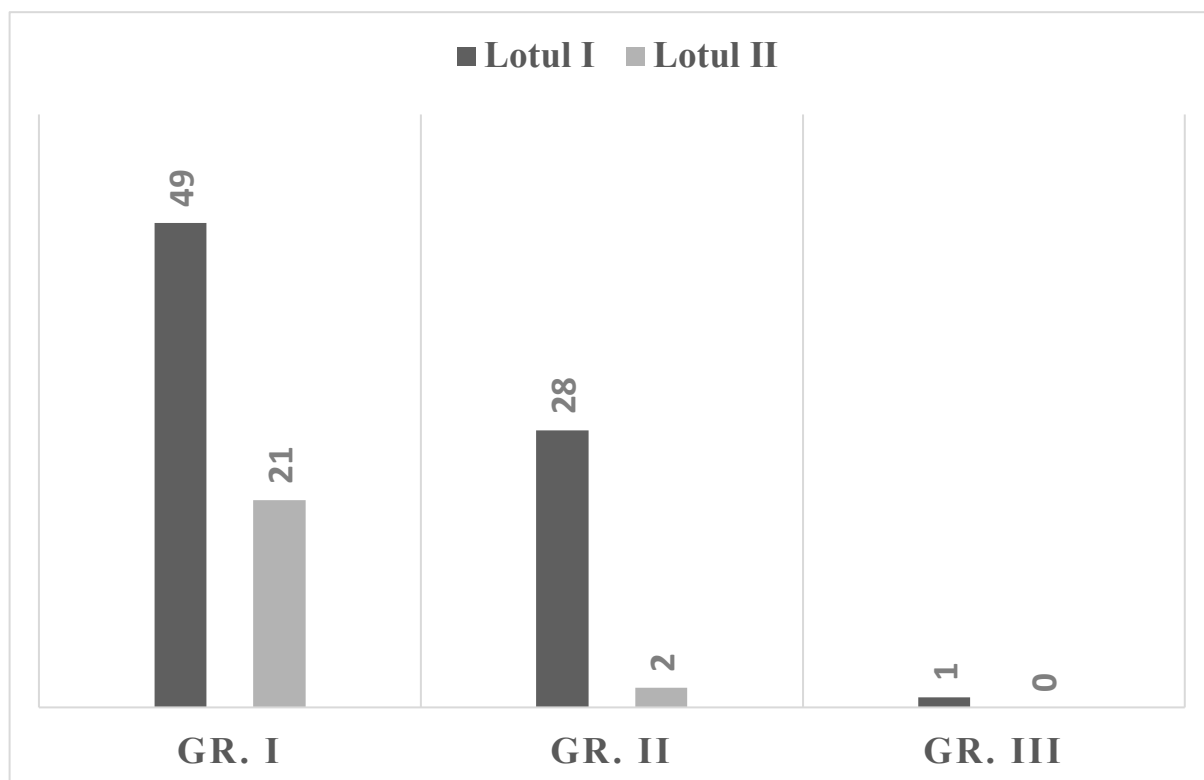


Figura 3.10. Gradul disfuncției diastolice a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic (lot I, n=78) și fără (lot II, n=23) ($X^2=6.8$; $P=0.033$)

Este important de menționat că funcția sistolică interpretată prin FE a VS nu a arătat diferențe statistice semnificative în ambele loturi de cercetare ($P=0.080$). Analiza corelațională univariată a parametrilor funcției diastolice (E/e') a VS în lotul subiecților cu SM a arătat interconexiuni veridice cu următoarele componente ale SM: TA sistolică ($r=0.223$, $P=0.022$), glicemia bazală ($r=0.196$, $P=0.045$). Indicele Tei VS în același lot de pacienți a corelat pozitiv cu următorii parametri ai SM: CA ($r=0.217$, $P=0.026$) și TA sistolică ($r=0.367$, $P<0.001$). La fel merită de menționat, că indicele Tei a VS a corelat negativ, statistic important cu toleranța la efort fizic în rândul pacienților cu SM: $r=-0.423$, $P<0.001$.

Am considerat interesant în lotul pacienților cu SM să evaluăm distribuția prezenței afectării funcției globale a miocardului VS în dependență de tipul de remodelare a VS (tabelul 3.15).

Datele din tabelul 3.15, pe de o parte, nu au prezentat interes statistic semnificativ, dar pe de altă parte, am dori să menționăm că din cei 105 de participanți ai lotului I, doar 16 persoane (15.2%) nu au avut afectarea funcției globale a miocardului VS.

Tabelul 3.15. **Prezența afectării funcției globale a miocardului ventriculului stâng (indicele Tei ≥ 0.4) în dependență de tipurile de remodelare a ventriculului stâng în lotul pacienților cu sindrom metabolic, %, (n)**

Indicele Tei al VS	Geometrie normală	Hipertrofie concentrică	Remodelare concentrică	Hipertrofie excentrică
≥ 0.4	1 % (1)	61 % (64)	3.8 % (4)	19 % (20)
<0.4	7.6 % (8)	2.9 % (3)	1.9 % (2)	2.9% (3)
X^2	45.4			
Semnificația statistică	P>0.05			

Notă: VS – ventriculul stâng.

Am hotărât să analizăm prezența hipertrofiei VD în dependență de tipul de remodelare a VS în grupul pacienților cu SM. Respectiv, conform datelor din tabelul 3.16 am constatat că aproape toți pacienții ce au avut hipertrofie concentrică a miocardului VS (67 persoane, tabelul 3.12) au avut concomitent și hipertrofia miocardului VD (63 persoane) în rândul participanților cu SM.

Tabelul 3.16. **Prezența hipertrofiei miocardului ventriculului drept în dependență de tipul de remodelare a ventriculului stâng la pacienții cu sindrom metabolic, % (n)**

Prezența hipertrofiei VD	Geometrie normală	Hipertrofie concentrică	Remodelare concentrică	Hipertrofie excentrică
Nu este	4.8 % (5)	3.8 % (4)	4.8 % (5)	3.8 % (4)
Hipertrofia VD	3.8% (4)	60% (63)	1% (1)	18.1% (19)

Notă: VD – ventriculul drept.

Datele din tabelul 3.17 ne denotă asocierea între gradul de HTA și tipul de remodelare a VS în rândul pacienților cu SM. Respectiv am constatat, că hipertrofia concentrică a miocardului VS a fost cel mai des întâlnită la pacienții cu HTA de gradul I în lotul I de cercetare (48 pts).

Tabelul 3.17. **Distribuția tipurilor de geometrie a ventriculului stâng în dependență de gradul de hipertensiunea arterială la pacienții cu sindrom metabolic, % (n)**

Gradul de HTA	Geometrie normală	Hipertrofie concentrică	Remodelare concentrică	Hipertrofie excentrică
Normală	1.9% (2)	0 (0)	1% (1)	0 (0)
Normal înaltă	0 (0)	1.9% (2)	0 (0)	0 (0)
HTA grad 1	3.8 % (4)	45.7 % (48)	4.8 % (5)	14.3% (15)
HTA grad 2	2.9 % (3)	15.2% (16)	0 (0)	7.6 % (8)
HTA grad 3	0 (0)	1 % (1)	0 (0)	0 (0)
X^2	23.7			
Semnificația statistică	P= 0.022			

Notă: HTA – hipertensiunea arterială.

De asemenea în rândul pacienților cu SM am analizat distribuția tipurilor de remodelare a VS în dependență de durata prezenței HTA. Respectiv, am obținut următoarele date statistice importante ($X^2=27.3$; $P=0.007$), reflectate în tabelul 3.18.

Tabelul 3.18. Asocierea între durata prezenței diagnosticului de hipertensiunea arterială la pacienții cu sindrom metabolic și tipul de remodelare a ventriculului stâng, % (n)

Durata bolii HTA	Geometrie normală	Hipertrofie concentrică	Remodelare concentrică	Hipertrofie excentrică
0-6 luni	0 (0)	3.8 % (4)	0 (0)	1% (1)
6-12 luni	2.9 % (3)	5.7 % (6)	1.9 % (2)	4.8 % (5)
1-5 ani	2.9% (3)	29.5 % (31)	1% (1)	12.4% (13)
5-10 ani	1% (1)	21% (22)	0 (0)	1% (1)
Nu a fost stabilit diagnostic de HTA	1.9 % (2)	3.8 % (4)	2.9 % (3)	2.9 % (3)

Notă: HTA – hipertensiunea arterială.

Am putea constata, că în rândul pacienților cu SM, hipertrofia concentrică a VS cel mai des a fost întâlnită la pacienții cu durata bolii de HTA între 1-5 ani (31 persoane, 29.5% din lotul D).

3.4. Parametrii antropometrici și sonografici ai obezității, insulinoresistența, diabetul zaharat, spectrul lipidic și efectul lor asupra funcției și structurii miocardului compartimentelor drepte și stângi ale inimii la pacienții cu sindrom metabolic și fără

Tot mai mare atenție se atribuie obezității viscerale ca factor de risc major în apariția mai multor boli, inclusiv și celor cardiovasculare. Astfel, am hotărât să analizăm parametrii antropometrici și sonografici ai obezității viscerale. Sumarul datelor obținute este reprezentat în tabelul 3.19.

Analizând datele din tabelul 3.19, am putea conchide că toți parametrii obezității sunt statistic semnificativ mai mari în lotul pacienților cu SM vs. de lotul de control (pentru toți parametrii $P<0.001$).

Tabelul 3.19. Parametrii antropometrici și ecografici ai obezității la pacienții cu sindrom metabolic și lotul de control

Caracteristica	SM (n=105), M±DS	Control (n=105), M±DS	P
Masa corporală (kg)	94,8±8,2	79,9±12,6	<0.001
IMC (kg/m ²)	33,6±1,3	27,0±3,4	<0.001
CA (cm)	102,1±5,6	85,3±10,8	<0.001
Perimetrul șold (cm)	106,0±4,4	99,0±6,8	<0.001
Raport CA/perimetrul șold	0,96±0,05	0,86±0,06	<0.001
IAV	2,5±1,4	1,2±0,6	<0.001
Grosimea ȚAd intra-abdominal, cm	5,9±1,1	3,3±1,0	<0.001
Grosimea minimală a ȚAd subcutanat, mm	22,5±10,2	11,5±5,9	<0.001
Grosimea maximală a ȚAd pre-peritoneal, mm	23,5±10,3	11,0±6,3	<0.001
Indice abdominal de ȚAd	1,05±0,06	0,94±0,07	<0.001
Grosimea ȚAdE, mm	7,7±0,8	5,6±1,1	<0.001

Notă: SM – sindromul metabolic, IMC – indicele masei corporale, CA – circumferința abdominală, IAV - indicele de adipozitate viscerală, ȚAd – țesut adipos, ȚAdE – țesut adipos epicardic

La aprecierea interrelației dintre grosimea ȚAdE și parametrii morfologici ecocardiografici determinați ai AD, în lotul pacienților cu SM s-au determinat următoarele corelații statistic semnificative pozitive: cu d longitudinal și transversal al AD (respectiv, $r=0.506$, $P<0.001$; $r=0.477$, $P<0.001$), aria și volumul/BSA (respectiv, $r=0.674$, $P<0.001$; $r=0.558$, $P<0.001$). Pe de altă parte, funcția AD determinată prin FAC nu pare să aibă o corelație importantă cu grosimea ȚAdE ($r=-0.180$, $P=0.067$). La analiza corespondenței altor indicatori ai obezității viscerale cu parametrii morfologici ecocardiografici ai AD în lotul I de cercetare au fost, la fel, constatate corelații statistic veridice. Astfel, d longitudinal AD a corelat cu IMC ($r=0.273$, $P=0.005$), CA ($r=0.307$, $P=0.001$), perimetrul șold ($r=0.202$, $P=0.039$), grosimea ȚAd intra-abdominal ($r=0.206$, $P=0.035$); d transversal a avut corelație cu IMC ($r=0.302$, $P=0.002$), raport CA/perimetrul șold ($r=0.206$, $P=0.035$), grosimea ȚAd intra-abdominal ($r=0.316$, $P=0.001$); și aria a corelat cu IMC ($r=0.336$, $P<0.001$), CA ($r=0.321$, $P<0.001$), raport CA/perimetrul șold ($r=0.352$, $P<0.001$), grosimea ȚAd intra-abdominal ($r=0.367$, $P<0.001$), indicele abdominal de ȚAd ($r=0.363$, $P<0.001$).

Am considerat important să reflectăm în lucrare rezultatele analizei univariante a indicilor obezității și volumului/BSA a AD (tabelul 3.20) în lotul pacienților cu SM.

Tabelul 3.20. Corelațiile indicilor antropometrici și ecografici ai obezității și volumul/BSA (ml/m²) a atrului drept în lotul pacienților cu sindrom metabolic (n=105)

Indicii	Coeficientul de corelație Pearson (r)	P
Masa corporală (kg)	-0.071	0.470
IMC (kg/m ²)	0.444	<0.001
CA (cm)	0.330	<0.001
Perimetrul șold (cm)	0.127	0.195
Raport CA/perimetrul șold	0.280	0.004
IAV	-0.023	0.816
Grosimea ȚAd intra-abdominal, cm	0.647	<0.001
Grosimea minimală a ȚAd subcutanat, mm	0.182	0.064
Grosimea maximală a ȚAd pre-peritoneal, mm	0.210	0.032
Indicele abdominal de ȚAd	0.292	0.003
Grosimea ȚAdE, mm	0.558	<0.001

Notă: BSA- aria suprafeței corporale, IMC – indicele masei corporale, CA – circumferința abdominală, IAV - indicele de adipozitate viscerală, ȚAd – țesut adipos, ȚAdE – țesut adipos epicardic

Conform datelor din tabelul 3.20, putem constata corelație statistic semnificativă între volumul/BSA a AD și următorii indici antropometrici și ecografici ai obezității: IMC (P<0.001), CA (P<0.001), raport CA/perimetrul șold (P=0.004), grosimea ȚAd intra-abdominal (P<0.001), grosimea maximală a ȚAd pre-peritoneal (P=0.032), indice abdominal de ȚAd (P=0.003). În lotul subiecților cu SM, FAC a AD a relatat corelație statistic importantă cu grosimea minimală a ȚAd subcutanat (r=-0.267, P=0.006), grosimea maximală a ȚAd pre-peritoneal (r=-0.253, P=0.009), indicele abdominal de ȚAd (r=0.300, P=0.002).

Reieșind din obiectivele studiului efectuat prin analiza univariată am analizat interconexiunile între parametrii morfologici ai VD și indicii obezității în lotul I de cercetare. Am dori să accentuăm importanța obezității viscerale în remodelarea peretelui liber al VD (tabelul 3.21).

Datele din tabelul 3.21 denotă o corelație statistic semnificativă între grosimea peretelui liber al VD și IMC (P<0.001), CA (P<0.001), perimetrul șold (P=0.006), grosimea ȚAd intra-abdominal (P<0.001), grosimea minimală a ȚAd subcutanat (P=0.015), grosimea maximală a ȚAd pre-peritoneal (P=0.008), indicele abdominal de ȚAd (P=0.009) și grosimea ȚAdE (P<0.001).

Tabelul 3.21. Corelațiile indicilor antropometrici și ecografici ai obezității și grosimii peretelui liber al ventriculului drept în lotul pacienților cu sindrom metabolic (n=105)

Indicii	Coefficientul de corelație Pearson (r)	P
Masa corporală (kg)	-0.154	0.118
IMC (kg/m ²)	0.513	<0.001
CA (cm)	0.343	<0.001
Perimetrul șold (cm)	0.265	0.006
Raport CA/perimetrul șold	0.188	0.055
IAV	-0.089	0.365
Grosimea ȚAd intra-abdominal, cm	0.370	<0.001
Grosimea minimală a ȚAd subcutanat, mm	0.237	0.015
Grosimea maximală a ȚAd pre-peritoneal, mm	0.259	0.008
Indicele abdominal de ȚAd	0.253	0.009
Grosimea ȚAdE, mm	0.539	<0.001

Notă: IMC – indicele masei corporale, CA – circumferința abdominală, IAV - indicele de adipozitate viscerală, ȚAd – țesut adipos, ȚAdE – țesut adipos epicardic

La fel de importanți pentru aprecierea remodelării VD sunt și alți parametri ecocardiografici determinați, cum ar fi diametrele și aria VD. Astfel am evaluat corelația dintre acești parametri și indicii obezității în lotul pacienților cu SM. Am putea raporta următoarele interdependențe importante clinic și statistic veridice: aria telediastolică a VD indexată la BSA a corelat cu masa corporală ($r=-0.264$, $P=0.007$), IMC ($r=0.407$, $P<0.001$), IAV ($r=-0.212$, $P=0.030$), grosimea minimală a ȚAd subcutanat ($r=0.234$, $P=0.016$), grosimea maximală de ȚAd pre-peritoneal ($r=0.239$, $P=0.014$), grosimea ȚAdE ($r=0.316$, $P=0.001$); aria telesistolică a VD indexată la BSA a corelat cu greutatea corporală ($r=-0.291$, $P=0.003$), CA ($r=-0.338$, $P<0.001$), raport CA/PȘ ($r=-0.298$, $P=0.002$), grosimea ȚAd intra-abdominal ($r=-0.256$, $P<0.001$), grosimea minimală a ȚAd subcutanat ($r=0.267$, $P=0.006$), grosimea maximală de ȚAd pre-peritoneal ($r=0.245$, $P=0.012$), indice abdominal de ȚAd ($r=-0.266$, $P=0.006$). Pentru d bazal, porțiunea medie și longitudinală a VD, toate fiind determinate din secțiunea A4C, au fost identificate interdependențe statistic importante cu următorii indici ai obezității: IMC (respectiv, $r=0.298$, $P=0.002$; $r=0.214$, $P=0.028$; $r=0.231$, $P=0.018$), CA (respectiv, $r=0.245$, $P=0.012$; $r=0.215$, $P=0.028$; $r=0.265$, $P=0.006$), grosimea ȚAdE (respectiv, $r=0.252$, $P=0.010$; $r=0.212$, $P=0.030$; $r=0.404$, $P<0.001$).

Mai mult ca atât, în urma studiului realizat am putea relata date importante despre interdependența între parametrii obezității și funcția diastolică a VD. Astfel, au fost constatate interconexiuni importante statistic veridice între raportul Et/At, Et/e't și TdE t și masa corporală (respectiv, $r=-0.395$, $P<0.001$; $r=0.145$, $P=0.035$; $r=0.424$, $P<0.001$), IMC (respectiv, $r=-0.431$,

$P < 0.001$; $r = 0.260$, $P < 0.001$; $r = 0.635$, $P < 0.001$), CA (respectiv, $r = -0.427$, $P < 0.001$; $r = 0.259$, $P < 0.001$; $r = 0.551$, $P < 0.001$), PȘ (respectiv, $r = -0.321$, $P < 0.001$; $r = 0.226$, $P < 0.001$; $r = 0.447$, $P < 0.001$), raport CA/PȘ (respectiv, $r = -0.437$, $P < 0.001$; $r = 0.227$, $P < 0.001$; $r = 0.533$, $P < 0.001$), IAV (respectiv, $r = -0.171$, $P = 0.013$; $r = 0.207$, $P = 0.003$; $r = 0.281$, $P < 0.001$), grosimea ȚAd intra-abdominal (respectiv, $r = -0.342$, $P < 0.001$; $r = 0.335$, $P < 0.001$; $r = 0.592$, $P < 0.001$), grosimea minimală a ȚAd subcutanat (respectiv, $r = -0.139$, $P = 0.045$; $r = 0.389$, $P < 0.001$; $r = 0.507$, $P < 0.001$), grosimea maximală a ȚAd pre-peritoneal (respectiv, $r = -0.162$, $P = 0.019$; $r = 0.400$, $P < 0.001$; $r = 0.532$, $P < 0.001$), indicele abdominal de ȚAd (respectiv, $r = -0.426$, $P < 0.001$; $r = 0.212$, $P = 0.002$; $r = 0.538$, $P < 0.001$) și grosimea ȚAdE (respectiv, $r = -0.524$, $P < 0.001$; $r = 0.291$, $P < 0.001$; $r = 0.692$, $P < 0.001$). Figura 3.11 ne accentuează interdependențe statistic importante între indicii obezității viscerale și raportului Et/e't a VD.

De asemenea, reieșind din obiectivele propuse, în lotul pacienților cu SM am analizat legătura dintre funcția globală a miocardului VD și obezitate. Ambii parametri, fie indicele Tei determinat prin Doppler pulsant, fie prin Doppler tisular pulsant, au arătat corelație statistic semnificativă cu următorii indici ai obezității: CA (respectiv, $r = 0.370$, $P < 0.001$; $r = 0.426$, $P < 0.001$), IMC (respectiv, $r = 0.566$, $P < 0.001$; $r = 0.611$, $P < 0.001$), CA/PȘ (respectiv, $r = 0.321$, $P < 0.001$; $r = 0.373$, $P < 0.001$), grosimea ȚAd intra-abdominal (respectiv, $r = 0.498$, $P < 0.001$; $r = 0.530$, $P < 0.001$), indicele abdominal de ȚAd (respectiv, $r = 0.313$, $P = 0.001$; $r = 0.307$, $P = 0.001$). Deosebită atenție merită interdependența între grosimea ȚAdE și funcția globală a VD, având corelație pozitivă semnificativă (figura 3.12).

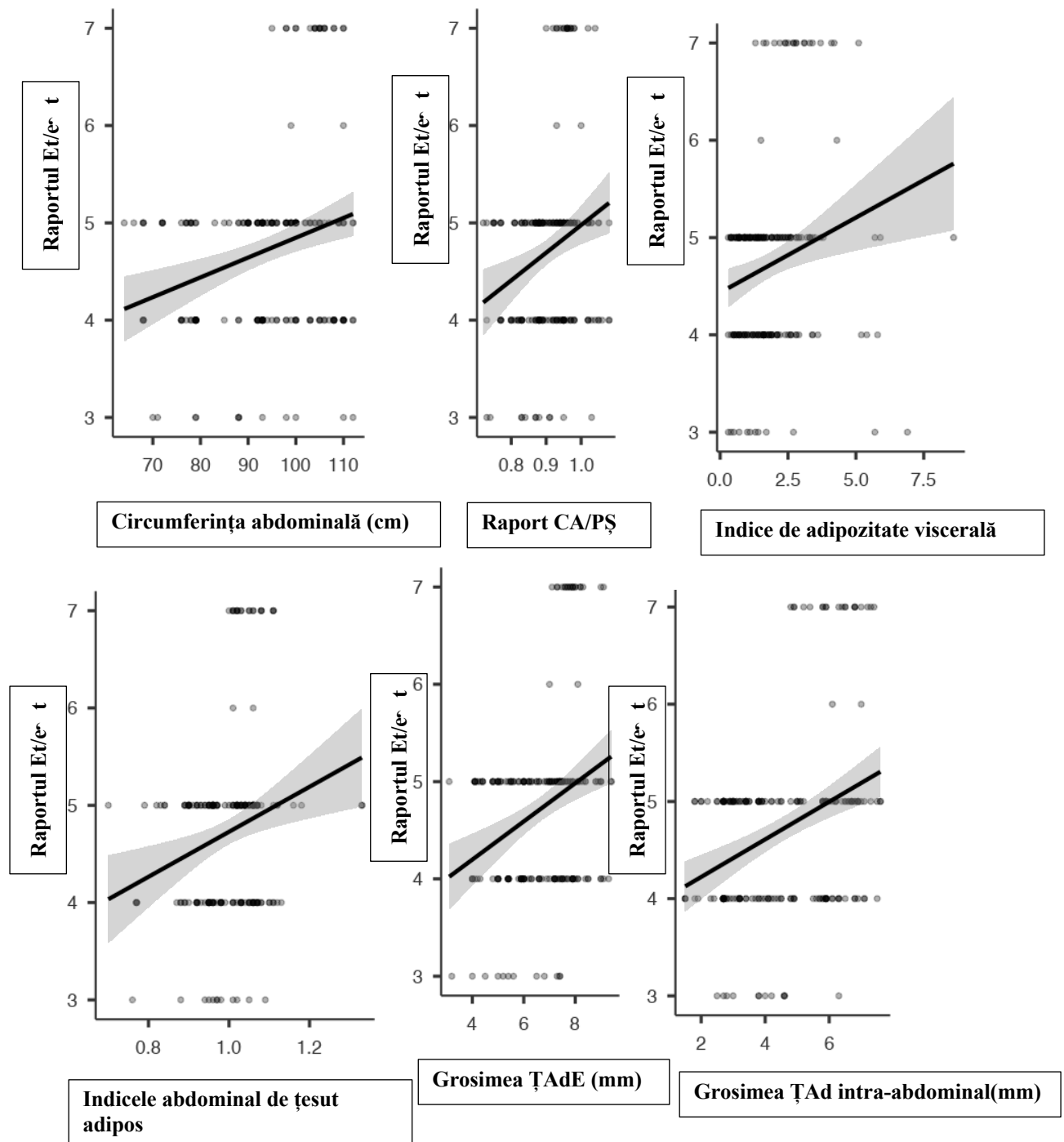


Figura 3.11. Corelațiile indicilor de obezitate viscerală și raportului Et/e't (P<0.05)

Notă: CA – circumferința abdominală, PȘ – perimetrul șold, ȚAd – țesut adipos, ȚAdE – țesut adipos epicardic, Et – viteza maximă a fluxului de umplere precoce la nivel tricuspidian, e't – E măsurat prin Doppler tisular la nivel tricuspidian

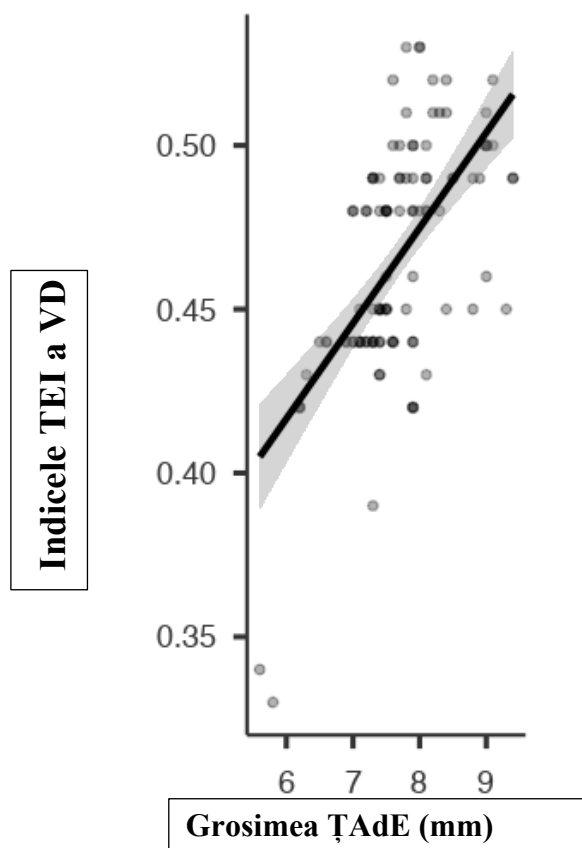


Figura 3.12. Corelațiile indicelui de performanță miocardică Tei prin Doppler pulsat a ventriculului drept cu grosimea țesutului adipos epicardic (mm) în lotul pacienților cu sindrom metabolic ($r=0.623$, $P<0.001$)

Notă: VD – ventriculul drept, ȚAdE – țesut adipos epicardic.

Analiza funcției sistolice a VD în lotul subiecților cu SM a relatat unele interconexiuni relativ importante, dar statistic veridice doar pentru parametrul TAPSE și unii indici ai obezității, cum ar fi: CA ($r=-0.337$, $P<0.001$), CA/PȘ ($r=-0.242$, $P=0.013$), grosimea ȚAd intra-abdominal ($r=-0.301$, $P=0.002$), indicele abdominal de ȚAd ($r=-0.236$, $P=0.015$), grosimea ȚAdE ($r=-0.319$, $P<0.001$).

La o parte din participanții studiului (total 34 persoane: 15 persoane din lotul I și 19 din lotul de control) statutul insulinorezistenței a fost apreciat cu ajutorul indexului HOMA-IR, care prin analiza univariată a prezentat următoarele interconexiuni statistic importante cu: grosimea ȚAd intra-abdominal ($r=0.515$, $P=0.002$), grosimea ȚAdE ($r=0.661$, $P<0.001$), CA ($r=0.503$, $P=0.002$), CA/PȘ ($r=0.426$, $P=0.012$), indicele Tei al VS ($r=0.577$, $P<0.001$), masa VS/h^{2.7} ($r=0.425$, $P=0.012$), grosimea peretelui liber a VD ($r=0.532$, $P=0.001$), raportul Et/At ($r=-0.427$, $P=0.012$), indicele Tei VD determinat prin Doppler pulsant ($r=0.500$, $P=0.003$) și Doppler tisular pulsant ($r=0.505$, $P=0.002$). În grupul participanților cu SM valorile indicelui HOMA-IR nu au arătat

diferențe statistic semnificative între bărbați (8 cazuri) și femei (7 cazuri), respectiv $3,48 \pm 1,33$ vs. $3,40 \pm 1,02$, $P=0.895$. Aceleași date au fost veridice și pentru grupul de control, respectiv indicele HOMA-IR la bărbați (9 cazuri) a fost $2,05 \pm 0,59$ și la femei (10 cazuri) $2,24 \pm 0,60$, $P=0.497$. În lotul general de studiu statutul de insulinorezistență (indicele HOMA-IR $\geq 2,5$) a fost confirmat la 17 participanți. Riscul pentru disfuncția diastolică a VD (14 persoane cu insulinorezistența confirmată) este de 5 ori mai mare pentru cei cu HOMA-IR $\geq 2,5$ (OR 5.25, 95% CI: 1.09-25.2, $P=0.031$). Dar dacă vom analiza exclusiv femeile (9 persoane cu insulinorezistență), atunci acest risc crește până la 22 ori (OR 22.5, 95% CI: 1.61-31.5, $P=0.009$) vs. aproximativ de 2 ori la bărbați (5 persoane) (OR 1.67, 95% CI: 0.210-13.2, $P<0.05$). Dintre cei, la care a fost evaluat indicele HOMA-IR, insulinorezistența a fost asociată cu hipertrofia peretelui liber a VD la 35,3% (12 cazuri) de participanți vs. 20,6% (7 cazuri) de participanți cu HOMA-IR $\geq 2,5$ și fără asociere de hipertrofie a VD sau 8,8% (3 cazuri) cu hipertrofia VD și indicele HOMA-IR normal (tabelul 3.22). Astfel, putem relata că riscul pentru dezvoltarea hipertrofiei VD este de aproximativ 1,5 ori mai mare (OR 1.46, 95% CI: 0.303-7.02, $P=0.012$) la persoanele care prezintă insulinorezistență. Diferențe statistic importante între asocierea insulinorezistenței cu hipertrofia miocardului VD în dependență de sex nu au fost notate ($P>0.05$).

Tabelul 3.22. **Asocierea între insulinorezistența confirmată (HOMA-IR $\geq 2,5$) și prezența hipertrofiei peretelui liber al miocardului ventriculului drept, % (n) ($X^2=6.33$; $P=0.012$)**

Valoarea HOMA-IR	Hipertrofia VD	
	Absentă	prezentă
$\geq 2,5$	20,6 (7)	35,3 (12)
$< 2,5$	35,3 (12)	8,8 (3)

Notă: VD – ventriculul drept, HOMA-IR – modelul de evaluare a homeostaziei (homeostatic model assessment (HOMA) index)

La participanții cu diagnostic stabilit de DZ am considerat important să analizăm interconexiuni între durata prezenței DZ și parametrii sonografici ai morfologiei și funcției compartimentelor drepte și stângi ale inimii și parametrii sonografici ai obezității viscerale. Prin analiza univariată au fost stabilite următoarele corelații statistic importante ale duratei DZ cu:

1) compartimentele drepte ale inimii: aria AD ($r=0.537$, $P<0.001$), volumul AD/BSA ($r=0.612$, $P<0.001$), FAC a AD ($r=-0.360$, $P=0.025$), funcția diastolică a VD, evaluată prin Et/e't ($r=0.329$, $P=0.041$), indicele de performanță globală a miocardului VD evaluat prin Doppler pulsant

($r=0.576$, $P<0.001$) și Doppler tisular pulsat ($r=0.557$, $P<0.001$), grosimea peretelui liber a VD ($r=0.554$, $P<0.001$);

2) compartimentele stângi ale inimii: volumul AS/h² ($r=0.362$, $P=0.023$), volumul AS/BSA ($r=0.401$, $P=0.011$), masa VS/h^{2.7} ($r=0.331$, $P=0.040$), RWT ($r=0.394$, $P=0.013$), indicele Tei ai VS ($r=0.507$, $P<0.001$);

3) indicii obezității viscerale: grosimea ȚAdE ($r=0.505$, $P=0.001$), grosimea ȚAd intra-abdominal ($r=0.330$, $P=0.040$). Am dori să menționăm, că nu a fost stabilită conexiune statistic veridică între durata DZ și FAC a AS ($r=-0.163$, $P=0.321$).

Hipertrofia miocardului peretelui liber al VD a fost prezentă la 34 (16,2%) dintre participanții studiului cu diagnosticul de DZ stabilit. Astfel, am considerat interesant să evaluăm riscul pentru dezvoltarea hipertrofiei VD la pacienții cu DZ, el fiind de aproximativ 8 ori mai mare (OR 7.74, 95% CI: 2.89-20,7, $P<0.001$) vs. de participanții fără DZ. Pentru femeile cu DZ acest risc de dezvoltare a hipertrofiei VD este de 30 ori mai mare (OR 30.1, 95% CI: 3.92-23.2, $P<0.001$) comparativ cu femeile fără DZ. Pentru bărbații cu DZ acest risc nu a prezentat valoare statistic importantă ($P=0.141$).

Analiza minuțioasă a spectrului lipidic și a corelațiilor lui cu parametrii morfologici și funcționali a VD și VS, ca și parametrilor sonografici și antropometrici ai obezității viscerale (în afara parametrilor ce intră în diagnosticul de SM) a relatat mai multe date statistic importante. Astfel, colesterolul total a corelat cu: indicele abdominal de ȚAd ($r=0.172$, $P=0.013$), indicele de performanță globală a miocardului VS ($r=0.159$, $P=0.021$), grosimea peretelui liber a VD ($r=0.220$, $P=0.001$), Et/At ($r=-0.204$, $P=0.003$), indicele Tei a VD prin Doppler pulsant ($r=0.190$, $P=0.006$) și tisular pulsant ($r=0.184$, $P=0.008$), grosimea ȚAdE ($r=0.240$, $P<0.001$). LDL-colesterolul a arătat corelații statistic importante cu aceiași parametri studiați, ca și pentru colesterolul total: indicele abdominal de ȚAd ($r=0.171$, $P=0.013$), indicele Tei al VS ($r=0.136$, $P=0.049$), grosimea peretelui liber a VD ($r=0.176$, $P=0.011$), Et/At ($r=-0.159$, $P=0.022$), indicele Tei a VD prin Doppler pulsant ($r=0.168$, $P=0.015$) și tisular pulsant ($r=0.169$, $P=0.014$), grosimea ȚAdE ($r=0.190$, $P=0.006$). La fel am examinat interrelațiile colesterolului non-HDL cu parametrii adipozității viscerale și parametrii examinați ai inimii și am primit următoarele corelații statistic importante cu: grosimea ȚAd intra-abdominal ($r=0.185$, $P=0.007$), indicele abdominal de ȚAd ($r=0.216$, $P=0.002$), indicele Tei VS ($r=0.233$, $P<0.001$), RWT ($r=0.139$, $P=0.044$), masa VS/h^{2.7} ($r=0.151$, $P=0.029$), E/A ($r=-0.171$, $P=0.013$), grosimea peretelui liber a VD ($r=0.249$, $P<0.001$), Et/At ($r=-0.198$, $P=0.004$), indice Tei VD prin Doppler pulsant ($r=0.247$, $P<0.001$) și tisular pulsant ($r=0.233$, $P<0.001$), grosimea ȚAdE ($r=0.275$, $P<0.001$). Raportul colesterol total/HDL-colesterol a corelat statistic semnificativ cu: grosimea ȚAd intra-abdominal ($r=0.372$, $P<0.001$), indicele abdominal de ȚAd ($r=0.336$, $P<0.001$), indicele Tei VS ($r=0.379$, $P<0.001$), RWT ($r=0.179$, $P=0.009$), masa VS/h^{2.7}

($r=0.240$, $P<0.001$), E/A ($r=-0.163$, $P=0.018$), grosimea peretelui liber a VD ($r=0.325$, $P<0.001$), Et/At ($r=-0.221$, $P=0.001$), indicele Tei VD prin Doppler pulsat ($r=0.386$, $P<0.001$) și tisular pulsat ($r=0.362$, $P<0.001$), grosimea $\overline{\text{TAdE}}$ ($r=0.397$, $P<0.001$). Raportul TG/HDL-colesterol a avut următoarele interconexiuni statistic importante cu: grosimea $\overline{\text{TAd}}$ intra-abdominal ($r=0.408$, $P<0.001$), indicele abdominal de $\overline{\text{TAd}}$ ($r=0.327$, $P<0.001$), indicele Tei VS ($r=0.382$, $P<0.001$), masa $\text{VS}/\text{h}^{2.7}$ ($r=0.257$, $P<0.001$), E/A ($r=-0.182$, $P=0.008$), grosimea peretelui liber a VD ($r=0.310$, $P<0.001$), Et/At ($r=-0.158$, $P=0.022$), Et/e't ($r=0.204$, $P=0.003$), indicele Tei VD prin Doppler pulsat ($r=0.398$, $P<0.001$) și tisular pulsat ($r=0.360$, $P<0.001$), grosimea $\overline{\text{TAdE}}$ ($r=0.394$, $P<0.001$). La fel am considerat important să evaluăm interdependențe între așa parametru-surogat ca IAV și alți indicatori ai adipozității viscerale, precum și morfologia și funcția compartimentelor drepte și stângi ale inimii. Prin analiza statistică univariată, am primit că IAV a corelat cu: grosimea $\overline{\text{TAd}}$ intra-abdominal ($r=0.429$, $P<0.001$), indicele abdominal de $\overline{\text{TAd}}$ ($r=0.350$, $P<0.001$), indicele Tei VS ($r=0.399$, $P<0.001$), masa $\text{VS}/\text{h}^{2.7}$ ($r=0.262$, $P<0.001$), E/A ($r=-0.186$, $P=0.007$), grosimea peretelui liber a VD ($r=0.329$, $P<0.001$), Et/At ($r=-0.171$, $P=0.013$), Et/e't ($r=0.207$, $P=0.003$), indicele Tei VD prin Doppler pulsat ($r=0.415$, $P<0.001$) și tisular pulsat ($r=0.382$, $P<0.001$), grosimea $\overline{\text{TAdE}}$ ($r=0.420$, $P<0.001$).

Analiza regresiei liniare multiple pentru aria AD și factorii asociați a evidențiat următoarele legături independente statistic semnificative cu: masa corporală ($P=0.016$), CA/PS ($P=0.013$), TA sistolică ($P=0.024$), glicemia bazală ($P=0.030$), masa $\text{VS}/\text{h}^{2.7}$ ($P=0.006$). La fel, analiza multivariată a relatat că volumul AS este independent asociat cu: masa corporală ($P<0.001$), TA sistolică ($P<0.001$), trigliceridele ($P=0.007$), masa $\text{VS}/\text{h}^{2.7}$ ($P<0.001$).

Analizând în ansamblu factorii ce ar influența funcția globală a miocardului VD, explorarea multivariată a relatat următoarele date: indicele Tei al VS ($P=0.001$), grosimea peretelui liber al VD ($P<0.001$) și grosimea $\overline{\text{TAdE}}$ ($P=0.047$) sunt independent asociați cu indicele Tei a VD determinat prin Doppler pulsat la bărbați. Pentru femei, analiza multivariată a marcat următoarele asociații independente statistic veridice pentru indicele Tei al VD: TA sistolică ($P=0.048$), glicemia bazală ($P=0.049$), indicele Tei al VS ($P<0.001$), grosimea peretelui liber al VD ($P=0.017$), grosimea $\overline{\text{TAdE}}$ ($P=0.014$) (tabelul 3.23).

La fel, prin analiza multivariată au fost determinați predictorii independenți pentru funcția diastolică a miocardului VD (apreciată prin raportul Et/e't): IMC ($F=5.623$, $P=0.019$), glicemia bazală ($F=7.300$, $P=0.008$), nivelul seric al trigliceridelor ($F=4.525$, $P=0.035$), colesterolul non-HDL ($F=4.036$, $P=0.046$), masa $\text{VS}/\text{h}^{2.7}$ ($F=7.395$, $P=0.007$).

Din parametrii morfologici ai VD, analiza multivariată a relatat că grosimea peretelui liber a fost independent asociată cu TA sistolică ($F=11.931$, $P<0.001$), masa $\text{VS}/\text{h}^{2.7}$ ($F=26.703$, $P<0.001$) și grosimea $\overline{\text{TAdE}}$ ($F=41.631$, $P<0.001$). Când a fost efectuată analiza în dependență de

sex, aceiași parametri au rămas statistic veridici pentru bărbați și femei, cu unica excepție – pentru bărbați, inclusiv și masa corporală pare a fi importantă în determinarea grosimii peretelui liber a VD (P=0.050).

Tabelul 3.23. **Predictorii clinici și ecografici ai funcției globale a miocardului ventriculului drept (indicele Tei determinat prin Doppler pulsat) în dependență de sex**

Predictorii	Analiza multivariată			
	Bărbați		Femei	
	Coefficient (F)	P	Coefficient (F)	P
Masa corporală	0.130	0.720	1.318	0.254
IMC	1.495	0.226	0.937	0.335
CA	0.006	0.940	3.497	0.064
CA/PȘ	0.114	0.737	0.226	0.635
TA sistolică	1.147	0.288	4.078	0.048
TA diastolică	2.354	0.130	0.176	0.676
Glicemia bazală	1.316	0.255	4.045	0.049
Trigliceride	0.048	0.828	1.213	0.273
HDL-colesterol	0.005	0.983	0.007	0.935
non-HDL colesterol	0.457	0.501	3.391	0.068
IAV	0.038	0.796	2.157	0.145
Grosimea ȚAd intra-abdominal	0.641	0.426	0.250	0.618
Indicele abdominal de ȚAd	0.068	0.796	0.359	0.550
Indicele Tei al VS	11.675	0.001	11.702	<0.001
Masa VS/h ^{2.7}	3.270	0.075	0.135	0.714
Grosimea peretelui liber al VD	13.605	<0.001	5.900	0.017
Grosimea ȚAdE	4.088	0.047	6.265	0.014

Notă: IMC – indicele masei corporale, CA – circumferința abdominală, PȘ – perimetrul șold, TA – tensiunea arterială, HDL - lipoproteine cu densitate înaltă, IAV - indicele de adipozitate viscerală, ȚAd – țesut adipos, ȚAdE – țesut adipos epicardic, VS – ventriculul stâng, h – înălțime, VD – ventriculul drept

De asemenea prin analiza multivariată au fost căutați predictorii independenți ai funcției globale a miocardului VS, dintre care au fost evidențiați următorii: TA sistolică (P=0.039), grosimea ȚAd intra-abdominal (P <0.001), masa VS/h^{2.7} (P <0.001) și grosimea ȚAdE (P=0.046). Analiza statistică nu a relatat corelații importante între predictorii studiați, indicele Tei a VS și sex, astfel nu au fost diferențe între bărbați și femei.

Pentru bărbați, factorii independenți care au fost asociați cu parametrii ecocardiografici ai funcției diastolice a miocardului VS (raport E/e') au fost următorii: masa corporală (P <0.001), CA/PȘ (P=0.001), glicemia bazală (P=0.021), nivelul seric a trigliceridelor (P <0.001), HDL

colesterolul (P=0.018), IAV (P=0.039). Pentru femei analiza multivariată a determinat următorii factori asociați statistic importanți pentru funcția diastolică a VS: glicemia bazală (P=0.016), grosimea ȚAd intra-abdominal (P=0.043), raportul Et/e't (P=0.005).

Considerăm important să accentuăm separat interrelația steatozei hepatice, ea reprezentând forma hepatică de manifestare a SM, cu prezența disfuncției diastolice a miocardului VD în dependență de sex. Datele din tabelul 3.24 redau importanța statistic veridică între asocierea prezenței steatozei hepatice în rândul bărbaților cu SM și disfuncției diastolice a miocardului VD. Astfel, din 47 bărbați cu SM steatoză hepatică în asociere cu disfuncția diastolică a miocardului VD a fost prezentă la 85.1%, ceea ce ar putea să sugereze că steatoza hepatică reprezintă un factor de risc important pentru disfuncția diastolică VD (P=0.004). Pe de altă parte, în rândul femeilor cu SM această interdependență nu a fost statistic importantă (P>0.05).

Tabelul 3.24. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice a miocardului ventriculului drept la bărbații cu sindrom metabolic, % din numărul total

Prezența steatozei hepatice	Prezența disfuncției diastolice a miocardului VD	
	Da, (n)	Nu, (n)
Nu, n	8.5% (4)	4.3% (2)
Da, n	85.1 % (40)	2.1% (1)
X ²	8.36	
Semnificație statistică	P = 0.004	

Notă: VD – ventriculul drept

În aceeași ordine de idei, am hotărât să evaluăm asocierea dintre prezența steatozei hepatice și disfuncția diastolică a miocardului VS la pacienții cu SM în dependență de sex. Astfel, datele obținute pentru sexul masculin cu SM sunt reprezentate în tabelul 3.25. Asocierea steatozei hepatice cu disfuncția diastolică a miocardului VS a fost prezentă la 30 de participanți de sexul masculin cu SM, ceea ce ne demonstrează că steatoza hepatică reprezintă un factor de risc important pentru disfuncția diastolică nu numai a miocardului VD dar și miocardului VS (P = 0.001) la bărbații cu SM.

Tabelul 3.25. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice a miocardului ventriculului stâng la bărbații cu sindrom metabolic, % din numărul total

Prezența steatozei hepatice	Prezența disfuncției diastolice a miocardului VS		
	Da, (n)	Nu, (n)	Funcția diastolică nedeterminabilă, (n)
Nu, n	0% (0)	4,3% (2)	8,5% (4)
Da, n	63.8 % (30)	4,3% (2)	19,1% (9)
X ²	13.2		
Semnificație statistică	P = 0.001		

Notă: VS – ventriculul stâng

La fel, am evaluat asocierea steatozei hepatice și disfuncției diastolice a miocardului VS în rândul femeilor cu SM. Datele obținute sunt redate în tabelul 3.26. Din 58 de paciente cu SM, 47 (81%) au avut asociere statistic importantă între steatoza hepatică și disfuncția diastolică a miocardului VS ($P=0.007$).

Tabelul 3.26. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice a miocardului ventriculului stâng la femeile cu sindrom metabolic, % din numărul total

Prezența steatozei hepatice	Prezența disfuncției diastolice a miocardului VS		
	Da, (n)	Nu, (n)	Funcția diastolică nedeterminabilă, (n)
Nu, n	1,7% (1)	1,7% (1)	1,7% (1)
Da, n	81,0 % (47)	1,7% (1)	12,1% (7)
X^2	10.0		
Semnificație statistică	P = 0.007		

Notă: VS – ventriculul stâng

În continuare am hotărât să evaluăm importanța steatozei hepatice în dependență de prezența disfuncției diastolice biventriculare în rândul pacienților cu SM. Astfel, în rândul bărbaților cu SM steatoza hepatică și disfuncția diastolică biventriculară a fost prezentă la 28 persoane (tabelul 3.27).

Tabelul 3.27. Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice biventriculare la bărbații cu sindrom metabolic

Prezența steatozei hepatice	Prezența disfuncției diastolice biventriculare	
	Da, (n)	Nu, (n)
Nu, n	0	6
Da, n	28	13
X^2	10.1	
Semnificație statistică	P = 0.001	

Datele din tabelul 3.28 redau asociere între disfuncția diastolică biventriculară și prezența steatozei hepatice în rândul femeilor cu SM. În acest fel, din 58 de participante cu SM asociere dintre steatoza hepatică și disfuncția diastolică biventriculară a fost prezentă la 46 femei ($P=0.030$).

Tabelul 3.28. **Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției diastolice biventriculare la femeile cu sindrom metabolic**

Prezența steatozei hepatice	Prezența disfuncției diastolice biventriculare	
	Da, (n)	Nu, (n)
Nu, n	1	2
Da, n	46	9
X ²	4,68	
Semnificație statistică	P = 0.030	

Considerăm la fel de important să menționăm, că steatoza hepatică în asociere cu disfuncția globală a miocardului VD, evaluată prin indicele Tei, a fost prezentă la 53 (91,4%) de femei cu SM (tabelul 3.29). Pe de altă parte, asocierea disfuncției globale a miocardului VD și steatozei hepatice în rândul bărbaților cu SM nu a arătat rezultate statistic importante: 34 de bărbați (72,3%), X² = 0.894; P = 0.344.

Tabelul 3.29. **Prezența steatozei hepatice și asocierea disfuncției globale a miocardului ventriculului drept la femeile cu sindrom metabolic**

Prezența steatozei hepatice	Prezența disfuncției globale miocardului VD	
	Nu, n	Da, n
Nu, n	1 (1,7%)	2 (3,4%)
Da, n	2 (3,4%)	53 (91,4%)
X ²	5,12	
Semnificație statistică	P = 0.024	

Notă: VD – ventriculul drept

La fel, am căutat interdependențe între steatoza hepatică și alți parametri ai adipozității viscerale, evaluați în timpul studiului nostru. Astfel, în lotul pacienților cu SM prin analiza univariată am stabilit corelație importantă și statistic veridică între stadiul de steatoză hepatică și grosimea ȚAdE (r=0.409, P<0.001), grosimea ȚAd intra-abdominal (r=0.364, P<0.001), grosimea minimală a ȚAd subcutanat (r=0.294, P=0.002), grosimea maximală a ȚAd pre-peritoneal (r=0.314, P=0.001), indicele abdominal de ȚAd (r=0.212, P=0.030).

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

O problemă actuală și importantă pentru sănătatea publică reprezintă SM, mai ales în cadrul obezității viscerale, care conform mai multor studii epidemiologice este în continuă creștere în ultimele decenii [48, 49, 50, 51, 54, 55]. Mai mult ca atât, SM reprezintă o problemă și datorită complexității mecanismelor fiziopatologice și a dificultății abordării terapeutice [59, 57]. SM este o constelație de factori de risc de origine metabolică (HTA, dereglări ale metabolismului glucidic, dislipidemie cu niveluri sporite de TG, niveluri scăzute ale HDL-C și obezitate abdominală), ce promovează dezvoltarea afecțiunilor cerebrovasculare aterosclerotice, fiind și un factor etiologic pentru diabetul zaharat tip 2. Prevalența SM sporește o dată cu vârsta și creșterea masei corporale [64].

În lucrarea dată ne-am propus o cercetare complexă clinico-paraclinică pentru elucidarea efectelor posibile ale componentelor SM asupra compartimentelor drepte ale inimii, precum și rolul obezității viscerale în afectarea funcțională și morfologică a AD și VD.

Realizarea studiului a fost efectuată în baza obiectivelor propuse:

1. Studiarea remodelării structurale ale compartimentelor drepte ale inimii în sindromul metabolic în funcție de componentele acestuia;
2. Evaluarea impactului componentelor sindromului metabolic și sexului asupra funcției mecanice ale inimii drepte;
3. Aprecierea ecografică a grosimii țesutului adipos epicardic la pacienții cu sindrom metabolic și relația lui cu alți parametri sonografici și antropometrici ai obezității viscerale;
4. Determinarea corelației dintre grosimea țesutului adipos epicardic, obezitatea abdominală, insulinoresistența și severitatea disfuncției și remodelării ventriculului și atriului drept în sindromul metabolic.

Rezultatele obținute în studiul efectuat accentuează rolul important al SM și componentelor acestuia în remodelarea cordului. Impactul SM nu se oprește doar la parametrii morfologici ai inimii, ci influențează și funcția diastolică și globală a miocardului VD și VS.

Multe studii au demonstrat efectul dăunător al SM asupra patologiei coronariene și insuficienței cardiace [133, 93, 96]. Într-un studiu efectuat pe un lot de 1 032 de pacienți, care au fost monitorizați timp de 20 de ani, cu excluderea în perioada de follow-up a pacienților cu infarct miocardic și DZ, SM a fost semnificativ asociat cu un risc de 1.37-1.87 ori mai mare pentru insuficiența cardiacă după ajustarea altor factori de risc [132, 134]. La fel, conform altor studii a fost demonstrat că SM este asociat cu hipertrofia miocardului VS, dimensiunile crescute ale VS, RWT, diametrele AS, FE a VS mai scăzută și raportul E/A mitral după ajustarea altor factori de risc [135, 136]. În cadrul pacienților cu SM în literatura de specialitate se descrie prevalența de

35% a disfuncției diastolice a VS, ce reprezintă un risc de aproximativ 4 ori mai mare comparativ cu subiecții sănătoși [132].

Turhan et al. au demonstrat că nu numai parametrii funcției diastolice suferă în cadrul SM, dar și indicele de performanță globală Tei a VS, la fel este afectat la subiecții cu SM, comparativ cu grupul de control [136]. Odată ce funcția VS este afectată, timpul de ejeție se scurtează și timpul de relaxare și contracție izovolumetrică se prelungește, ce duce la indicele Tei mărit. Studiul nostru confirmă datele acestea, subliniind unele particularități importante ale rolului SM în remodelarea inimii stângi. În lotul subiecților cu SM dimensiunile (volumul și diametrele) AS au fost mai mari comparativ cu lotul de control, dar nu au fost primite date sugestive pentru afectarea funcției AS (FAC a AS nu a arătat diferențe statistic importante între ambele loturi de cercetare). Au fost evidențiate corelații importante între volumul AS și următorii componenți ai SM: CA, TA sistolică, TA diastolică și nivelul de TG. Predictorii independenți ai volumului AS au fost masa corporală, TA sistolică, TG și masa VS/h^{2.7}. Din parametrii morfologici ai VS am dori să menționăm că DTD și DTS, împreună cu parametrii sonografici ai masei VS, au fost mai mari în lotul pacienților cu SM vs. control. În general, conform datelor obținute în studiul nostru, riscul pentru hipertrofia izolată a miocardului VS în lotul subiecților cu SM a fost aproximativ de 55 ori mai mare pentru femeii vs. bărbați. Riscul pentru hipertrofia biventriculară (OR 19.9) la fel a fost primit mai mare pentru femeile cu SM comparativ cu bărbații cu SM. Luând în considerare importanța asocierii HTA în dezvoltarea hipertrofiei miocardului [93, 99], am exclus pacienții cu HTA din analiza statistică și am primit la fel risc de aproximativ 5 ori mai mare de dezvoltare a hipertrofiei izolate a miocardului VS în rândul femeilor cu SM. Reieșind din datele obținute am putea presupune rolul important al sexului feminin în dezvoltarea hipertrofiei VS și hipertrofiei biventriculare la pacienții cu SM. Date asemănătoare au fost primite și în alte studii [99, 135, 89]. De asemenea, în urma studiului efectuat am putea relata că la pacienții cu SM funcția diastolică și cea globală a VS au fost semnificativ afectate comparativ cu lotul de control, ceea ce se descrie în mai multe studii similare din literatura de specialitate [136, 92, 90]. Au fost primite interconexiuni importante între parametrii funcției diastolice a miocardului VS și TA sistolică, precum și glicemia bazală. Este interesant faptul că în studiul dat am evaluat riscul de prezență a disfuncției diastolice biventriculare în rândul pacienților cu SM, care a fost de aproximativ 8 ori mai mare (OR 8.44, 95% CI: 4.53-15.7) în comparație cu lotul de control.

Indicele Tei al VS a corelat pozitiv cu următoarele componente ale SM: CA și TA sistolică. Am dori să menționăm că TA sistolică, grosimea ȚAd intra-abdominal, masa VS/h^{2.7} și grosimea ȚAdE au fost independent asociați cu indicele Tei ai VS. Pentru bărbați funcția diastolică a VS a fost independent asociată cu masa corporală, glicemia bazală, TG, HDL-colesterolul și IAV.

Pentru femeii funcția diastolică a VS a fost asociată cu glicemia bazală, grosimea ȚAd intra-abdominal și raportul Et/e't.

O deosebită atenție merită menționarea impactului SM asupra părților drepte ale inimii, acest subiect fiind studiat în puține trialuri clinice [172, 124, 125]. Studiul efectuat a demonstrat că pacienții cu SM se prezintă cu morfologia și funcția ventriculului drept semnificativ alterate, ceea ce a fost descris și de alți autori (Cuspidi et al., Tadic et al.) [171, 175]. La fel, am dori să raportăm, că studiul nostru pune unele accente noi în implicarea părților drepte ale inimii în contextul obezității viscerale, ea fiind o componentă importantă a SM, fiind confirmată nu numai prin așa parametri antropometrici clasici ca CA, dar și prin evaluări sonografice și antropometrice suplimentare. Și mai puține studii există în literatura științifică medicală, care au analizat asocierea SM, funcției VD și obezității viscerale în acest aspect, datele accesibile fiind contradictorii [61, 65, 74, 78, 143].

Conform datelor obținute în studiul nostru putem menționa că riscul pentru disfuncția diastolică a miocardului VD este de 5 ori mai mare pentru subiecții cu indicele HOMA-IR $\geq 2,5$, adică insulinorezistența ar putea avea un rol important în alterarea funcției diastolice a VD. Analizând statutul de insulinorezistență în dependență de sex, am demonstrat că riscul de apariție a disfuncției diastolice a VD este de 22 ori mai mare la femeii și doar de 2 ori mai mare la bărbați. Statutul de insulinorezistență a corelat cu grosimea peretelui liber al VD, fiind asociat cu un risc de 1,5 mai mare pentru dezvoltarea hipertrofiei miocardului VD fără diferențe statistic importante pentru bărbați și femeii. În literatura de specialitate nu am găsit alte studii ce ar elucida dependența funcției diastolice a miocardului VD precum și apariției hipertrofiei miocardului VD de insulinorezistență, evaluată prin indicele HOMA-IR.

În câteva studii a fost demonstrat că indicele Tei al VD evaluat prin Doppler tisular este unul din parametrii ușor măsurabili care reflectă funcția globală a miocardului VD [138, 139, 140, 150]. La fel ca și în lucrările Tadic et al. [172] și Karakurt et al. [132] în studiul nostru indicele Tei a VD a fost semnificativ crescut în lotul pacienților cu SM. În urma studiului efectuat au fost depistate interdependențe importante între indicele Tei a VD (determinat prin Doppler pulsant și Doppler tisular pulsant) și CA, TA sistolică și diastolică, glicemia bazală, nivelul de TG și HDL-colesterol. Conform datelor obținute în cercetare efectuată, riscul de apariție a disfuncției globale a VD în rândul femeilor cu SM a fost de 4 ori mai mare comparativ cu bărbații cu SM. La fel este de menționat prezența asocierii între hipertrofia miocardului VD și indicele Tei alterat. Așadar, în urma studiului efectuat am putea relata un risc de 7 ori mai mare pentru apariția disfuncției globale a VD la pacienții cu hipertrofia VD și SM. Conform datelor oferite de studiul nostru, există un risc de aproximativ 6 ori mai mare pentru dezvoltarea disfuncției globale a miocardului VD în rândul pacienților cu SM și hipertrofia VS. Analiza multivariată a arătat asocierea independentă a diferitor

factori cu indicele Tei pentru bărbați și femei. Respectiv, indicele Tei al VS, grosimea peretelui liber al VD și grosimea ȚAdE sunt independent asociați cu indicele Tei VD la bărbați, dar pentru femei – TA sistolică, glicemia bazală, indicele Tei a VS, grosimea peretelui liber a VD și grosimea ȚAdE. La fel, analizând funcția globală a miocardului VD în contextul obezității, am găsit corelații cu următorii parametri: CA, IMC, CA/PȘ, grosimea ȚAd intra-abdominal, indicele abdominal de ȚAd. Corelație puternică a fost determinată între indicele Tei al VD și grosimea ȚAdE.

Parametrii ECOCG a funcției sistolice a miocardului VD nu au arătat diferențe importante între loturile de cercetare, fiind păstrate independent de asocierea SM. Date asemănătoare au fost primite și de alți autori [151, 171]. Pe de altă parte, în literatura de specialitate existentă sunt studii, care notează că în grupul pacienților cu SM așa parametri ca TAPSE și S't au fost mai joase în comparație cu grupul de control [132]. Un alt studiu, care a utilizat 2D speckle tracking ECOCG pentru evaluarea funcției sistolice și diastolice a miocardului VD relatează afectarea ambilor parametri în cadrul pacienților cu SM [114].

Spre deosebire de studiul nostru și a altor autori [175], Karakurt et al. nu au găsit asocieri semnificative între componentele SM și parametrii ECOCG ai VD, cu excepția corelațiilor slabe cu TG, HDL-colesterol și TAPSE [132].

De asemenea, în urma studiului nostru, am putea să demonstrăm că la persoanele cu SM nu numai AS este modificat, dar și AD la fel este implicat. Aceleași date au fost primite și de către M.Tadic et al., care la fel au evidențiat acest fenomen [172]. În cadrul cercetării efectuate am stabilit conexiuni statistice importante între dimensiunile (d longitudinal și transversal, precum și aria) și volumul AD și asocierea SM. Pe de altă parte, ca și în cazul AS, funcția contractilă a AD, evaluată prin FAC nu a prezentat diferențe statistice importante între loturile de cercetare. În rândul pacienților cu SM am găsit corelații pozitive statistice importante între volumul AD și aria AD și următoarele componente ale SM: CA și TA sistolică.

Analizând literatura de specialitate, nu am găsit alte studii care au evaluat și analizat corelația posibilă între toleranța la efort fizic și parametrii morfologici și funcționali ai compartimentelor drepte ale inimii, îndeosebi funcția diastolică a VD. Așadar, în studiul efectuat a fost depistată corelație statistic importantă, relativ puternică între grosimea peretelui liber a VD și toleranța la efort fizic. La fel, toleranța la efort fizic a arătat corelație importantă cu indicele de performanță globală a VD, precum și am primit corelație statistic importantă între raportul $E_t/e't$ și capacitatea de efort.

În studiul nostru am constatat că adipozitatea viscerală este asociată cu afectarea funcției diastolice a miocardului VD și VS, fiind un factor important și independent împreună cu TA sistolică. Date asemănătoare au fost obținute și de către N.Sawada et al. [155], care au studiat corelații între adipozitatea viscerală determinată prin tomografie computerizată și parametrii

ecocardiografici ai funcției diastolice a VS în populația generală. Studiul respectiv nu a presupus includerea și evaluarea funcției diastolice a cordului drept.

Obezitatea reprezintă o patologie heterogenă cu diferite nivele de manifestări cardiovasculare și metabolice. Anumite depouri de ȚAd ectopic pot contribui la majorarea riscului cardiovascular legat de obezitate și pot explica parțial diferențe între riscuri observate la oamenii obezi, dar sănătoși din punct de vedere metabolic în contextul „paradoxului obezității” [1, 2, 77]. Creșterea interesului față de impactul potențial al ȚAdE asupra riscului cardiovascular a dus la aprofundarea în studierea funcției biologice a acestuia [3]. Factorii genetici, epigenetici și mediului înconjurător pot provoca disfuncția ȚAdE care se caracterizează prin fenotipul pro-inflamator și pro-fibrotic. Datorită proximității sale anatomice spre arterele coronariene, ȚAdE de o grosime mai mare și cu funcția afectată, activ contribuie la dezvoltarea și progresia aterosclerozei vaselor coronariene. În afară de transmisie paracrină clasică, ȚAdE poate direct să elibereze mediatorii în *vasa vasorum* a peretelui arterelor coronariene prin mecanism „vasocrin” [5]. Asemănător, *secretom*-ul pro-inflamator și pro-fibrotic prin care se caracterizează disfuncția ȚAdE, poate afecta funcția și structura cordului, în acest fel fiind implicat în patogeneza insuficienței cardiace diastolice și fibrilației atriale [4, 5]. Dezvoltarea metodelor imagistice 3D a deschis calea pentru clarificarea rolului cauzal al ȚAdE în fiziopatologia cardiovasculară, utilizarea volumului/grosimii ȚAdE în stratificarea riscului cardiovascular și efectele potențial cardio-protectoare ale reducerii ȚAdE [98, 104].

De zeci de ani, IMC și masa ȚAd, au fost recunoscuți drept determinanți ai sănătății metabolice [83, 84, 87]. Cu toate acestea, obezitatea reprezintă o condiție remarcabil heterogenă cu diferite grade de manifestări cardiovasculare și metabolice [102, 103, 105]. Unele studii au stabilit relație strictă între ȚAd ectopic și visceral și dezvoltarea tulburărilor metabolice [7, 8, 9]. Depourile ȚAd ectopic pot contribui la riscul cardiovascular legat de obezitate. Această relație devine și mai importantă în contextul unor așa entități clinice ca fenotipul obezității „metabolic sănătoase” și „paradoxul obezității”. Grăsimea ectopică se definește ca exces de ȚAd localizat în afara depourilor obișnuite de țesut adipos. Mecanismul fiziopatologic care stă la baza trecerii ȚAd subcutanat în depoul ectopic al grăsimii la moment nu este întru totul elucidat. Se presupune, că factorii ce sunt implicați în acest proces sunt multipli, dintre care fac parte factorii genetici, epigenetici și mediului înconjurător [10]. Depourile ectopice ale grăsimii pot fi caracterizate prin localizarea lor sau asocierea lor cu efectele sistemice sau locale. Efecte sistemice au fost preponderent raportate pentru ȚAd visceral, intrahepatic și intramuscular. Activitate mai exprimată locală a fost observată în cadrul ȚAd în jurul inimii și rinichilor [5, 117]. În ultimii ani, țesutul adipos al cordului, care include ȚAdE și ȚAd pericardic, a câștigat atenția ca biomarker

imagistic promițător în evaluarea patologiei arterelor coronariene din cauza relației sale apropiate cu miocardul și arterele coronariene [3, 4, 129].

Printre primele cercetări dedicate evaluării \uparrow AdE au fost studiile lui Iacobellis et al., care au demonstrat că grosimea \uparrow AdE determinată prin ECOCG corelează cu masa miocardului VS [126, 141]. De asemenea, a fost demonstrat că \uparrow AdE corelează cu dimensiunile AD și VD și disfuncția diastolică la pacienții cu obezitate [114, 11]. La pacienții cu SM grosimea \uparrow AdE este mărită și excreția adipokinelor de către acest țesut este alterată [144, 195]. Astfel, am considerat logic să evaluăm interconexiunile între grosimea \uparrow AdE și funcția părților drepte ale inimii în contextul SM. Similar cu alte studii am primit corelații pozitive între grosimea \uparrow AdE cu parametrii morfologici determinați prin ECOCG ai AD (diametrele, aria și volumul/BSA) și nu a fost stabilită corelație statistic importantă pentru FAC a AD. În urma studiului nostru am observat corelații importante între grosimea peretelui liber al VD și grosimea \uparrow AdE alături de alți parametri ai obezității (IMC, CA, PȘ, grosimea \uparrow Ad intra-abdominal, indicele abdominal de \uparrow Ad). De asemenea, grosimea \uparrow AdE a prezentat interconexiuni importante și cu alți parametri morfologici ai VD, cum ar fi: aria telediastolică/ BSA a VD (care la rândul său suplimentar a corelat cu masa corporală, IMC, IAV), aria telesistolică/ BSA (acest parametru la fel a corelat cu masa corporală, CA, CA/PȘ, grosimea \uparrow Ad intra-abdominal, indicele abdominal de \uparrow Ad), diametrele bazal, mediu și longitudinal determinate din secțiunea 4 camere (la fel pentru acești parametri au fost stabilite corelații importante cu IMC, CA).

Analizând impactul parametrilor sonografici și antropometrici ai obezității asupra structurii și funcției părților drepte ale inimii în rândul pacienților cu SM, am primit mai multe date importante în cadrul studiului nostru. Așadar, am găsit corelații importante între indicii morfologici ai AD (d longitudinal, aria și volumul) și IMC, CA, grosimea \uparrow Ad intra-abdominal și indicele abdominal de \uparrow Ad (veridic doar pentru aria și volumul AD). La fel merită atenție conexiunile între FAC a AD și indicele abdominal de \uparrow Ad.

\uparrow AdE evaluat prin ECOCG este primar considerat ca marker al adipozității viscerale. Într-adevăr, grosimea \uparrow AdE este legată cu grăsimea abdominală, fiind mai mărită de obicei la oamenii obezi. Cum era de așteptat, grosimea \uparrow AdE de asemenea corelează cu SM și așa parametri clinici ca valorile TA înalte, nivelurile înalte de LDL-colesterol și rezistența la insulină [5, 11]. Însă, asocierea cu componentul metabolic este mai slabă cu jumătate comparativ cu asocierea cu indicii obezității, și anume obezității viscerale [5, 12]. Aceleași date ne-a reușit să demonstrăm și în studiul nostru. Luând în considerare cele expuse, îndeosebi în contextul variabilității etnice și dependente de gen, la moment nu sunt determinate valori de referință specifice pentru grosimea \uparrow AdE și asocierea lor cu riscul pentru SM [5, 13]. Cu toate acestea, măsurarea ariei \uparrow AdE doar la o singură imagine tomografică (unica „felie”) la nivel de trunchi al arterei coronariene stângi, a

arătat creștere liniară a dimensiunilor în dependență de numărul componentelor SM, astfel reprezentând metodă simplă și sigură pentru stabilirea diagnosticului de SM [14]. În special a fost evaluată și confirmată relația strictă dintre ȚAdE și DZ tip 2 [4, 13, 15], la fel ca și asociere pozitivă a ȚAdE cu IMC, adipozitatea viscerală și CA [16], ceea ce am reușit să confirmăm și noi în studiul nostru, împreună cu alți indici ai obezității. La fel și în rândurile subiecților fără DZ tip 2 a fost constatată corelația pozitivă, puternică dintre ȚAdE și glicemia bazală, astfel grosimea ȚAdE poate fi considerată ca marker surogat al insulinorezistenței [4, 5]. Mai mult ca atât, în studiul nostru am constatat că asocierea grosimii ȚAdE a fost mai importantă în rândul femeilor cu SM.

Conform unor studii, a fost stabilit că ȚAdE este direct asociat cu masa miocardului VS, independent de IMC [5, 6]. În special acumularea ȚAdE în jurul VD este asociată cu masa miocardului VD sporită la pacienții cu obezitate [5, 6]. În contextul acestei idei în studiul nostru am constatat că într-adevăr grosimea ȚAdE a corelat semnificativ cu grosimea peretelui liber al VD. Pe de altă parte, conform unor studii a fost demonstrat că în general ȚAdE are relație cu parametrii funcționali ai cordului și are rol deosebit în determinarea riscului cardiovascular [5, 17, 18]. Studiul nostru la fel a demonstrat relații importante în special cu funcția globală și cea diastolică a VD și grosimea ȚAdE, inclusiv și relații importante cu indicele Tei ai VS și funcția sistolică a miocardului VS.

T.Gokdeniz et al. au evaluat relația între grosimea ȚAdE și disfuncția subclinică a miocardului VD prin ecocardiografie speckle tracking, calculând strain și strain-rate în rândul pacienților cu SM [114]. Într-adevăr, în urma acestui studiu au fost obținute date care confirmă că SM este asociat cu disfuncția sistolică și diastolică subclinică a VD, fiind evaluate prin speckle tracking 2D strain rate și grosimea ȚAdE este independent asociată cu disfuncția VD la pacienții cu SM. La fel metoda ecocardiografică utilizată în acest studiu a corelat bine și cu datele obținute prin Doppler tisular, fiind totuși mai precisă prin independența sa de unghiul evaluării [114].

Cantitatea grăsimii epicardice corelează cu fibroza miocardică și disfuncția diastolică a miocardului VS independent de statutul metabolic sau prezența patologiei coronariene [6, 19]. A fost presupus că ȚAdE este implicat în transformarea fibrotică ce apare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și ultimele studii din domeniu se bazează pe evaluarea mai degrabă „calitativă” decât „cantitativă” a ȚAdE [20]. Polarizarea pro-inflamatorie a ȚAdE este des întâlnită în cadrul pacienților cu insuficiență cardiacă și schimbările consecutive în *secretom-ul* ȚAdE au proprietăți modulatorie asupra funcției cardiace [5, 21]. Efectele cardio-supresive ale adipocitokinelor (ex. IL-1 β , IL-6, TNF α , C1q/TNF-Related Protein-1, MCP-1, RPB4) includ reducerea scurtării a sarcomerului, fluxul citozolic aL calciului, expresia reticulumului ATP-2a endoplasmatic a sarcoplasmiei, activarea căii de AMPK și diminuarea fosforilării-Akt-Ser473 mediate de insulină. Mai mult ca atât, activarea locală a sistemului renină-angiotensină poate afecta metabolismul

energetic a cardiomiocitelor prin expresia miR-208a, ducând la steatoză cardiacă, lipotoxicitate și afectarea respirației mitocondriale și insulinorezistența. Toate acestea contribuie la afectarea funcției cardiace la oameni și în modelele experimentale pe șobolani [22]. Mai mult ca atât, confirmând această ipoteză, axa leptin-aldosteron-neprilizină indică calea adițională de relație între disfuncția ȚAdE și dezvoltarea insuficienței cardiace [23].

Cuantificarea ȚAdE poate fi relativ simplu efectuată prin mai multe metode imagistice. ECOCG 2D transtoracică este cea mai accesibilă și inofensivă procedură de evaluare și măsurare a ȚAdE. Deși evaluarea ecocardiografică se limitează doar la ȚAdE ce înconjoară VD, rezultatele primite au concordanță importantă cu datele primite prin IMN ($r=0.910$; $P=0.001$). În plus, valoarea >5 mm a fost propusă ca valoare de referință pentru determinarea grosimii „sporite” de ȚAdE în cadrul populației cu risc cardiovascular scăzut [5, 24], în timp ce nu este la moment consens pentru valori de referință în cadrul subiecților obezi. La fel, datorită rezoluției spațiale superioare, tomografia computerizată oferă posibilitate bună de evaluare a volumului și grosimii regionale a ȚAdE, reprezentând metoda de elecție în studii clinice. Dezavantajul major reprezintă expunerea la radiație și costuri.

Asocierea observată între obezitate și hipertensiunea arterială a determinat un șir de studii direcționate la evaluarea cauzei-efect a obezității asupra inimii. Creșterea cronică în greutatea corporală și adipozitate pot duce la schimbări neuro-hormonale semnificative în sistemul cardiovascular [68]. Aceste alterări includ activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, niveluri ridicate de adipocitokine și citokine pro-inflamatorii, și activarea sistemului nervos simpatic. Activarea sistemului nervos simpatic la rândul său ar putea contribui la creșterea frecvenței cardiace, reținerea sodiului la nivel renal, creșterea volumului circulant, volumului telediastolic al VS (pre-sarcina), debitului cardiac și/sau tensiunii arteriale. Vorbind în linii generale, activarea excesivă a sistemului nervos simpatic poate contribui la anomalii ale funcției vasculare și cardiace (ex. vasoconstricție, tahicardia) și anomalii ale echilibrului metabolic (ex. creșterea nivelului de acizi grași pe fondal de lipoliză, insulinorezistența periferică și hepatică indusă de catecolamine). Gradul în care aceste schimbări rezultă direct din activarea receptorilor adrenergici față de modificările secundare în adipokine, citokine, și reținerea renală a sodiului și apei rămâne o arie deschisă pentru cercetări suplimentare.

Necâtând la faptul că insulinorezistența nu intră direct în definiția clinică a SM, rămâne veridic că anume ea contribuie la mai multe manifestări specifice ale acestui sindrom (disglicemie, nivel ridicat a acizilor grași, hiperinsulinemia și contribuție potențială a hiperinsulinemiei la activarea sistemului simpatic) [88, 106]. Datele epidemiologice consecvent demonstrează asocierea dintre hiperinsulinemie și patologia cardiacă legată de obezitate. Studiile asupra fiziologiei metabolice a insulinorezistenței au condus la o înțelegere mai profundă a interacțiunii

între alegerea „combustibilului” și excesul de acizi grași ce contribuie parțial la rezistența celulară către metabolismul glucozei, dar și afectarea receptorilor insulinici și sistemului de semnalizare post-receptor și anomalii în numărul și funcția mitocondriilor.

Schimbările în funcția cardiacă asociate obezității au fost descrise ca „cardiomiopatia obezității”. Datele din studiul MESA [124, 123] au demonstrat asociere directă dintre volumul telediastolic al VS și IMC la femei și bărbați. Acest studiu bazat pe un număr mare de subiecți, de asemenea a descoperit că masa miocardului VS a fost mărită mai mult decât volumul VS la pacienții cu obezitate.

Deși primele studii ale cardiomiopatiei în cadrul obezității au sugerat că obezitatea a provocat supraîncărcare cu volum și hipertrofia excentrică cardiacă, ultimele date au stabilit că majoritatea pacienților obezi dezvoltă hipertrofie concentrică a miocardului VS precum și grad ușor (preclinic) al disfuncției diastolice și/sau sistolice cu fracția de ejeție a miocardului VS păstrată sau majorată [9, 33, 71, 73]. Majoritatea pacienților cu SM în studiul nostru la fel s-au prezentat cu hipertrofie concentrică a miocardului VS. Acest fapt ar putea fi asociat cu prognostic rezervat în cadrul unor proceduri intervenționale cardiace. Evaluări mai sensibile ale funcției contractile a miocardului VS, cum ar fi FAC a VS, viteză sistolică și strain-rate (circumferențial și longitudinal) au arătat dereglări funcționale la pacienții obezi și/sau cu SM [29, 20]. Modificări în indicii contractilității miocardice independenți de sarcină (ex. relația volumului presional telesistolic) la fel au fost raportate și în modelele pe animale cu obezitate/SM și la persoanele obeze cu hipertensiune arterială primară [23].

E de menționat, că aceeași importanță clinică și de prognostic joacă obezitatea și SM pentru compartimentele drepte ale cordului. Prin analiza multivariată au fost determinați predictorii independenți pentru funcția diastolică a miocardului VD (apreciată prin raportul $E_t/e't$): IMC ($P=0.019$), glicemia bazală ($P=0.008$), nivelul seric al trigliceridelor ($P=0.035$), colesterolul non-HDL ($P=0.046$), masa VS/ $h^{2.7}$ ($P=0.007$), ceea ce a găsit confirmări și în studiile Tadic *et al.* [175].

De asemenea, grupul de lucru din Serbia a evaluat funcția și morfologia părților drepte ale inimii la pacienții cu SM prin metode ecocardiografice contemporane ca 2D speckle tracking și ecocardiografia 3D [151]. În urma studiului au fost constatate următoarele date: (1) la pacienții cu SM funcția VD determinată prin 3D ECOCG a fost afectată; (2) parametrii mecanicii VD evaluați prin 2D speckle tracking au fost deteriorați în grupul participanților cu SM; (3) deformarea AD a fost micșorată în rândul participanților cu SM; (4) toate componentele SM au corelat cu funcția mecanică AD și VD, dar numai TA sistolică și circumferința abdominală au fost independent asociate cu mecanica părților drepte ale inimii. Autorii explică această influență a TA sistolice asupra compartimentelor drepte ale inimii prin câteva mecanisme posibile. Rezistența vasculară sistemică ridicată și rigiditatea VS în cadrul SM ar putea mări presiunea de umplere, fapt ce

retrograd se transmite patului vascular pulmonar și în consecință inimii drepte. Ca confirmare a acestui mecanism a fost notată lărgirea AS și scăderea raportului transmitral E/A la subiecții cu SM, sugerând disfuncția diastolică a VS [121, 151]. Alt mecanism posibil constă în transmiterea directă a post- sarcinii crescute prin septul interventricular spre inima dreaptă ori prin influența septului interventricular asupra funcției sistolice a VD independent de alte părți ale VS [122]. În sprijinul acestei teorii au fost obținute date ce au demonstrat că deformarea miocardului septal a fost mai scăzută în grupul pacienților cu SM alături de afectarea parametrilor mecanici ai VD [151]. La fel, a fost demonstrată corelația importantă dintre strain ai VS și VD, ce confirmă interacțiuni importante între aceste 2 camere ale inimii [151]. Tadic et al. au subliniat efectul obezitității abdominale asupra funcției și deformării VD și AD [151, 121]. Studiul MESA la moment este cel mai mare studiu care a arătat că supraponderabilitatea sau obezitatea sunt independent asociate cu morfologia VD (volumele, masa) și fracția de ejeție a VD, toți parametrii fiind determinați prin IMN [124]. Mecanismul posibil ce ar putea explica afectarea funcției VD în cadrul obezitității constă în pre- și post-sarcina sporite, efectele hormonale, inclusiv și cele directe asupra miocardului [122, 151, 121].

La fel este important că răspunsul funcțional cardiac la perturbațiile fiziologice (ex. exerciții fizice), condiții patologice (ex. ischemia miocardică) ori stimulii farmacologici (ex. catecolaminele, mimeticii glucagon-like-peptide-1) este semnificativ influențat de obezitate și SM.

Mecanismul molecular care stă la baza acestor schimbări hemodinamice și cardiace este unul complex și nu întrutotul elucidat. Una dintre căile implicate în aceste procese este modificarea fluxului ionic de Ca^{2+} la nivelul celulelor miocardice prin schimbarea în expresia funcțională a receptorilor SERCA2A și rianodinei (RyR2). De asemenea, este de remarcat un interes din ce în ce mai mare pentru modificările în reglarea titinei miocardice (care influențează funcția pasivă și de restabilire a sarcomerului cardiac și contribuie la dezvoltarea hipertrofiei) ca țintă potențială sau ca mediator a disfuncției cardiace asociate obezitității. De asemenea există posibilitate adițională că patologia vasculară progresivă ulterior influențează aceste schimbări prin mecanisme specifice aterosclerozei ori disfuncției microvasculare, independent de statutul de obezitate.

Rolul dislipidemieii asupra funcției cardiace nu a fost evaluat pe scară largă, îndeosebi aceasta se referă asupra AD și VD. În literatura de specialitate sunt unele tentative de studiere a profilului lipidic și parametrilor funcționali și morfologici ai cordului. De pildă, Tadic et al. au constatat că nivelurile de HDL-colesterol au corelat cu funcția longitudinală a miocardului VD, dar această legătură nu s-a păstrat în analiza multivariată, ce a inclus toate componentele ale SM. De asemenea, nu au fost determinate relații importante și între trigliceride și parametrii remodelării VD [151]. În studiul nostru am depistat corelații pozitive, statistic importante între indicele Tei al

VD și TG, și negative cu HDL colesterol. Aceleași date am primit pentru parametrii funcției diastolice a miocardului VD: corelație pozitivă statistic importantă cu TG și negativă cu HDL.

Pe de altă parte, pe un lot mare de pacienți fără HTA, DZ tip 2 și patologie cardiovasculară, Dalen et al. au găsit corelație importantă între HDL colesterol și funcția sistolică și diastolică a VD, determinate prin Doppler tisular în rândul femeilor și nu bărbaților [152].

Luând în considerare că ficatul gras non-alcoolic prezintă unul din subtipurile SM, am considerat logic să analizăm interconexiuni între prezența steatozei hepatice și funcția compartimentelor drepte ale inimii la pacienții cu SM. Nu am găsit în literatura de specialitate studii asemănătoare. Astfel, în urma studiului efectuat am constatat că steatoza hepatică se asociază cu disfuncția diastolică biventriculară fără diferențe statistic importante între femeile și bărbații cu SM. Pe de altă parte, asociere între ficatul gras non-alcoolic și disfuncția diastolică a miocardului, VD este statistic mai importantă în rândul bărbaților cu SM. Analizând asocierea între disfuncția diastolică a miocardului VS și prezența steatozei hepatice în rândul pacienților cu SM, nu am găsit diferențe statistic importante dependente de sex. Suplimentar am stabilit conexiuni importante între prezența steatozei hepatice și disfuncția globală a funcției VD în rândul femeilor cu SM vs bărbaților cu SM.

Așadar, pacienții cu SM prezintă un risc cardiovascular global. Pe de altă parte, SM poate fi asociat cu remodelarea compartimentelor drepte ale inimii, îndeosebi a VD, care la rândul lor pot fi predictorii independenți de mortalitate cardiovasculară. În acest context, studiile care ar evalua relația dintre SM și compartimentele drepte ale inimii, sunt actuale și binevenite.

Perspective de viitor

La moment există puține studii care ar evalua valoarea predictivă a funcției sistolice, diastolice și a celei globale a miocardului VD în cadrul pacienților cu SM, obezitate viscerală sau cu risc cardiometabolic sporit. Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru ar putea fi considerate ca unele generatoare de ipoteze noi, care ar trebui dezvoltate în continuare. Punctele forte ale studiului prezent constau în evaluarea ecocardiografică amplă a părților drepte ale inimii cu măsurări suplimentare țintite ale indicilor obezității viscerale. Evidențierea mai precisă a unor parametri funcționali ai inimii drepte, importanți în determinarea prognosticului la un pacient cu risc cardiometabolic sporit, ar putea să fie una dintre ramurile de cercetare în studiile ulterioare.

Localizarea anatomică a ȚAdE determină relevanța lui unică în biologia cardiovasculară. Rolul și funcția ȚAdE constă nu numai în depozitare, dar este caracterizată printr-un *secretom* complex dependent de factorii genetici, epigenetici și ai mediului înconjurător. Spre regret, măsura în care volumul și grosimea ȚAdE depinde de IMC și ȚAd visceral, până în prezent nu este întrutotul elucidată. De asemenea, rolul determinant al ȚAdE disfuncțional în dezvoltarea

patologiei cardiovasculare (ex. ateroscleroza, insuficiența cardiacă, fibrilație atrială) rămâne neclar. Dezvoltarea metodelor imagistice 3D a contribuit mult în evaluarea mai minuțioasă a grăsimii cardiace, ridicând tot mai multe întrebări despre influența posibilă a reducerii grosimii/volumului ȚAdE și schimbărilor fenotipice ale acestuia asupra proprietăților cardio-protectoare ale acestui țesut. Multe studii au dovedit că ȚAdE este un factor modificabil [3, 5]. Reducerea ȚAdE poate fi atinsă prin scăderea în greutate pe fondal dietetic, chirurgiei bariatrice sau tratamentului medicamentos. La pacienții cu obezitate moderată sau severă, scăderea în greutate ca urmare a modificării modului de viață determină la fel și reducerea ȚAdE și proprietățile lui cardio-protectoare [5, 11, 12]. Aceste modificări sunt asociate cu creșterea raportului adiponectin/leptin și reducerea citokinelor pro-inflamatorii. Studiile ulterioare sunt necesare pentru răspunderea la mai multe întrebări în acest domeniu fascinant de cercetare.

Din limitări esențiale ale studiului am putea menționa lotul mic de pacienți evaluați și imposibilitatea de a compara datele obținute în cadrul evaluărilor sonografice (fie a structurii și funcției cordului, fie în determinarea parametrilor obezității viscerale) cu alte metode imagistice mai obiective, dar și greu accesibile și costisitoare, cum ar fi tomografia computerizată sau imagistica magnetică nucleară. La fel ar prezenta un interes deosebit evaluarea concomitentă și a concentrației plasmatică de adipokine pentru confirmarea ipotezei de interacțiune locală paracrină a ȚAdE și miocardul VD.

CONCLUZII GENERALE

1. La pacienții cu sindrom metabolic au fost evidențiate conexiuni importante între unele componente ale sindromului (circumferința abdominală, glicemia bazală, tensiunea arterială sistolică) și parametrii ecocardiografici structurali ai ventriculului drept (dimensiunile și grosimea peretelui liber al ventriculului drept).

2. Atriul drept de asemenea este implicat în procesele de remodelare ale cordului drept la pacienții cu sindrom metabolic prin modificarea dimensiunilor sale (diametrelor ($P < 0.001$), ariei ($P < 0.001$) și volumului ($P < 0.001$)), dintre care aria și volumul atriului drept au prezentat corelații importante cu tensiunea arterială sistolică (respectiv: $r = 0.334$, $P < 0.001$; $r = 0.204$, $P = 0.037$) și circumferința abdominală (respectiv: $r = 0.321$, $P < 0.001$; $r = 0.330$, $P < 0.001$), în timp ce funcția de contracție a atriului drept rămâne nemodificată ($P = 0.089$).

3. A fost constatat impactul major al tensiunii arteriale sistolice și al circumferinței abdominale asupra funcției diastolice și globale a ventriculului drept cu un risc mai sporit la femei, în timp ce funcția sistolică a ventriculului drept rămâne neafectată la pacienții cu sindrom metabolic.

4. Prin determinarea ecocardiografică a grosimii țesutului adipos epicardic, s-au demonstrat interconexiuni importante ale acestui parametru al obezității viscerale cu parametrii de remodelare (în special cu hipertrofia ventriculului drept: $r = 0.539$, $P < 0.001$) și cu funcția ventriculului drept (diastolică, $P < 0.001$; sistolică, $P < 0.001$ și cea globală, $P < 0.001$) la pacienții cu sindrom metabolic, fapt ce permite de a propune acest parametru ușor măsurabil ca un marker suplimentar în evaluarea clinică și monitorizarea în dinamică a pacienților cu sindrom metabolic.

5. La analiza interconexiunilor grosimii țesutului adipos epicardic cu alți parametri sonografici și antropometrici ai obezității viscerale și a statutului de insulinorezistență, au fost stabilite legături importante între acești parametri, care la rândul lor au prezentat corelații importante cu indicii ecocardiografici ai funcției diastolice și globale ale ventriculului drept și diametrelor atriului drept.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La pacienții cu sindrom metabolic sau factori de risc cardiovasculari (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea viscerală etc.) este necesară inclusiv evaluarea ecocardiografică amplă și standardizată a compartimentelor drepte ale inimii.

2. Este recomandată evaluarea sonografică a grosimii de țesut adipos epicardic (inclusiv și a altor parametrii sonografici ai obezității viscerale) ca metodă standard de apreciere a riscului cardiometabolic la toți pacienții, îndeosebi la acei cu sindrom metabolic sau ca marker de monitorizare a eficacității tratamentului inițiat (manifestat prin reducerea în timp a grosimii țesutului adipos epicardic).

3. În screening-ul pacienților asimptomatici cu sindrom metabolic, înainte de faza simptomatică de afectare a funcției ventriculului drept, se recomandă de a introduce în practica ecocardiografică uzuală determinarea funcției diastolice a miocardului ventriculului drept.

4. Recomandările practice formulate în urma studiului descris ar putea fi utilizate de către medicii cardiologi, endocrinologi, imagiști, medicii de familie, medicii interniști.

BIBLIOGRAFIE

1. Guo, X., Xu, Y., He, H. et al. Visceral fat reduction is positively associated with blood pressure reduction in overweight or obese males but not females: an observational study. In *Nutrition and Metabolism (London)*. 2019. Vol.16, 44. ISSN:1743-7075.
2. Kim, H., Kwon, H., Jeong, S. et al. Effects of abdominal visceral fat compared with those of subcutaneous fat on the association between PM10 and hypertension in Korean men: A cross-sectional study. In *Scientific Reports*. 2019. Vol.9, 5951. ISSN:2045-2322.
3. Schindler T. Epicardial adipose tissue: a new cardiovascular risk marker? In *International Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 278, 263–4. ISSN: 1874-1754.
4. Christensen, R.H., von Scholten, B.J., Hansen, C.S. et al. Epicardial adipose tissue predicts incident cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes. In *Cardiovascular Diabetology*. 2019. Vol. 18, 114. ISSN: 1475-2840.
5. A.M. Ansaldo, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. In *International Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 278, 254-260. ISSN:0167-5273.
6. Bakkum, M.J., Danad, I., Romijn, M.A.J. et al. The impact of obesity on the relationship between epicardial adipose tissue, left ventricular mass and coronary microvascular function. In *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015. Vol.42, 1562–1573. ISSN:1619-7089.
7. A. Vecchie, F. Dallegri, F. Carbone, A. Bonaventura, L. Liberale, P. Portincasa, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. In *European Journal of Internal Medicine*. 2018. Vol. 48, 6-17. ISSN:0953-6205.
8. M.E. Piche, P. Poirier, I. Lemieux, J.P. Despres. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. In *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018. Vol. 61, 103-113. ISSN:0033-0620.
9. A. Elagizi, S. Kachur, C.J. Lavie, S. Carbone, A. Pandey, F.B. Ortega, et al. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. In *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018. Vol. 61, 142-150. ISSN:0033-0620.
10. K.A. Britton, C.S. Fox, Ectopic fat depots and cardiovascular disease. In *Circulation*. 2011. Vol. 124, 837-841. ISSN:0009-7322.
11. S.D. Pierdomenico, A.M. Pierdomenico, F. Cucurullo, G. Iacobellis, et al. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. In *American Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 111, 73–78. ISSN:0002-9149.
12. S.W. Rabkin, The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. In *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2014. Vol. 12, 31-42. ISSN:1557-8518.
13. D.K. Song, Y.S. Hong, H. Lee, J.Y. Oh, Y.A. Sung, Y. Kim, et al. Increased epicardial adipose tissue thickness in type 2 diabetes mellitus and obesity. In *Diabetes & Metabolism Journal*. 2015. Vol. 39, 405-413. ISSN:2233-6087.
14. G. Iacobellis. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. In *Nature Reviews Endocrinology*. 2015. Vol. 11, 363-371. ISSN:1759-5037.
15. S. Baldasseroni, A. Pratesi, F. Orso, C. Di Serio, A. Foschini, A.G. Marella, et al. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in patients with coronary artery disease with or without left ventricular dysfunction. In *Monaldi Archives for Chest Disease. International Journal of Cardiopulmonary Medicine and Rehabilitation*. 2013. Vol. 80, 170-176. ISSN:2532-5264.

16. C.H. Lau, S. Muniandy. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. In *Cardiovascular Diabetology*. 2011. Vol. 10, 8. ISSN: 1475-2840.
17. Gaborit B., Sengenès C., Ancel P., Jacquier A., Dutour-Meyer A. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? In *American Physiological Society. Comprehensive physiology*. 2017. Vol. 18;7(3), 1051-1082. ISSN:2040-4603.
18. Aldiss P, Davies G, Woods R, Budge H, Sacks HS, Symonds ME. “Browning” the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. In *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 228, 265–274. ISSN:0167-5273.
19. M. Topuz, A. Dogan. The effect of epicardial adipose tissue thickness on left ventricular diastolic functions in patients with normal coronary arteries. In *Kardiologia Polska*. 2017. Vol. 75, 196–203. ISSN:1897-4279.
20. G. Iacobellis, M.C. Zaki, D. Garcia, H.J. Willens. Epicardial fat in atrial fibrillation and heart failure. In *Hormone and Metabolic Research*. 2014. Vol. 46, 587–590. ISSN:0018-5043.
21. D.S. Jiang, H.L. Zeng, R. Li, B. Huo, Y.S. Su, J. Fang, et al., Aberrant epicardial adipose tissue extracellular matrix remodeling in patients with severe ischemic cardiomyopathy: insight from comparative quantitative proteomics. In *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, 43787. ISSN: 2045-2322.
22. V.B. Patel, J. Mori, B.A. McLean, R. Basu, S.K. Das, T. Ramprasath, et al. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. In *Diabetes*. 2016. Vol. 65, 85–95. ISSN:1939-327X
23. Y. Yang, S. Liu, R.Y. Zhang, H. Luo, L. Chen, W.F. He, et al., Association between C1q/TNF-related protein-1 levels in human plasma and epicardial adipose tissues and congestive heart failure. In *Cell. Physiol. Biochem*. 2017. Vol. 42, 2130–2143. ISSN:1421-9778.
24. A.G. Bertaso, D. Bertol, B.B. Duncan, M. Foppa. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. In *Arq. Bras. Cardiol*. 2013. Vol. 101, 18–28. ISSN:1678-4170.
25. Sherif F. Nagueh. Left Ventricular Diastolic Function. In *J Am Coll Cardiol Img*. 2019. ISSN:1936-878X.
26. Ghaleb, Rasha, Elazeem, Mervat, Amin, Osama. Diastolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. In *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation JO*. 2019. Vol. 46, 148-153. ISSN: 2090-3235.
27. Lavanya Athithan, Gaurav S Gulsin, Gerald P McCann, Eylem Levelt. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. In *World J Diabetes*. 2019. Vol. 10, 490-510. ISSN:1948-9358.
28. Hokyoo Lee, Gyuri Kim, Young Ju Choi et al. Association between Non-Alcoholic Steatohepatitis and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. In *Diabetes Metab J*. 2019. Vol. 43, 11. ISSN: 2233-6087.
29. Noh, Minsu MDa; Kwon, Hyunwook MDa; Jung, Chang Hee MD. Impact of diabetes duration on heart failure in Korean patients without clinical cardiovascular disease. In *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98 (9), 14742. ISSN:1536-5964.
30. Fernandes, J.M.G., de Oliveira Romão, B., Rivera, I.R. et al. Clinical value of myocardial performance index in patients with isolated diastolic dysfunction. In *Cardiovasc Ultrasound*. 2019. Vol. 17. ISSN:1476-7120.

31. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: *JACC State-of-the-Art Review*. In *J Am Coll Cardiol*. 2019. Vol.73, 1463-1482. ISSN:1558-3597.
32. Mauger, C., Gilbert, K., Lee, A.M. et al. Right ventricular shape and function: cardiovascular magnetic resonance reference morphology and biventricular risk factor morphometrics in UK Biobank. In *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019. Vol.21, 41. ISSN:1532-429X.
33. Gilbert K, Bai W, Mauger C, Medrano-Gracia P, Suinesiaputra A, Lee AM, Sanghvi MM, Aung N, Piechnik SK, Neubauer S, et al. Independent left ventricular morphometric atlases show consistent relationships with cardiovascular risk factors: a UK biobank study. In *Sci Rep*. 2019. Vol.9, 1130. ISSN:2045-2322.
34. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. In *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. Vol.198, 15–43. ISSN:1535-4970.
35. Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. In *F1000Res*. 2019. Faculty Rev-370. ISSN:2046-1402.
36. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. In *Diabetologia*. 2019. Vol. 62 (4), 558–566. ISSN:1432-0428.
37. Liu Z, Zhang C, Lee S, et al. Pyruvate kinase L/R is a regulator of lipid metabolism and mitochondrial function. In *Metab Eng*. 2019. Vol. 52, 263–72. ISSN:1097-9883.
38. Gregory John W. Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children. In *Front. Endocrinol*. 2019. Vol. 10, 669. ISSN:1664-9883.
39. James L Rosenzweig, George L Bakris, Lars F Berglund, Marie-France Hivert, Edward S Horton, Rita R Kalyani, M Hassan Murad, Bruno L Vergès. Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. In *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 104 (9), 3939–3985. ISSN:1945-7197.
40. Wang S., Junwei Tu, Yibin Pan. Threshold Effects in the Relationship Between Serum Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Metabolic Syndrome. In *Journal of Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12, 2501-2506. ISSN:1178-7007.
41. Tripolino C., Irace C., Cutruzzolà A., Parise M. Hepatic Steatosis Index Is Associated with Type 1 Diabetes Complications. In *Journal of Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12, 2405-2410. ISSN: 1178-7007.
42. Abe Y, Urakami T, Hara M, Yoshida K, Mine Y, Aoki M, Suzuki J, Saito E, Yoshino Y, Iwata F. The Characteristics of Abdominal Fat Distribution in Japanese Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. In *Journal of Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019. Vol. 12, 2281-2288. ISSN: 1178-7007.
43. Zhang Y, Fu J, Yang S, Yang M, Liu A. Prevalence of metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) in Chinese Beijing urban subjects. In *BioScience Trends*. 2017. Vol. 11, 418-426. ISSN:1881-7823.
44. Chen GP, Qi J-Ch, Wang BY, Lin X, Zhang XB. Applicability of adiposity index in predicting metabolic syndrome in adults with obstructive sleep apnea: a cross-sectional study. In *BMC Pulmonary Medicine*. 2016. Vol. 16, 37. ISSN:1471-2466.

45. Ji B, Qu H, Wang H, Deng H. Association between the visceral adiposity index and homeostatic model assessment of insulin resistance in participants with normal waist circumference. In *Angiology*. 2017. Vol.68, 716-721. ISSN:1940-1574.
46. Cardona-Alvarado MI, Lopez-Moreno G, Aguilar-Zavala H, Figueroa-Vega N, Perez-Luque E. Relationship of Visceral Adiposity Index with the Metabolic Phenotype and Cardiovascular Markers in Non-Diabetic Subjects. In *Health Science Journal*. 2018. Vol.12. (5), 588. ISSN:1791-809X.
47. Wiliame J. T. M. and Kuete V. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in Bamboutos Division's Adults, West Region of Cameroon. In *BioMed Research International*. 2019. 12. ISSN: 2314-6141.
48. Sabir A. A., Jimoh A., Iwuala S. O. Metabolic syndrome in urban city of North-Western Nigeria: Prevalence and determinants. In *Pan African Medical Journal*. 2016. Vol. 23 (19). ISSN: 1937-8688.
49. Owolabi E. O., Goon D. T., Adeniyi O. V. Adedoku A. O. Seekoe and E. Prevalence and correlates of metabolic syndrome among adults attending healthcare facilities in eastern cape, South Africa. In *Open Public Health Journal*. 2017. Vol. 10, 148–159. ISSN:1874-9445.
50. Omuse G., Maina D., Hoffman M. Metabolic syndrome and its predictors in an urban population in Kenya: A cross sectional study. In *BMC Endocrine Disorders*. 2017. Vol. 17, (1), 37. ISSN:1472-6823.
51. Dandji M., Zambou F., Dangang D., Nana F., and Tchouanguép F. Prevalence of metabolic syndrome in adult men of the dschang health district in Western-Cameroon. In *World Journal of Nutrition and Health*. 2018. Vol. 6 (1), 1–10. ISSN:2379-7827.
52. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. In *Current Hypertension Reports*. 2018. Vol. 20 (2), 12. ISSN:1534-3111.
53. Palaniappan LP, Wong EC, Shin JJ. Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. In *International Journal of Obesity*. 2017. Vol. 35, 393–400. ISSN:1476-5497.
54. Herath H. M. M., Weerasinghe N. P., Weerathna T. P., and Amarathunga A. A Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome among Sri Lankan Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using WHO, NCEP-ATP III, and IDF Definitions. In *International Journal of Chronic Diseases*. 2018. 8. ISSN:2314-5749.
55. Osei-Yeboah J., Owiredu W. K. B. A., Norgbe G. K. The Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components among People with Type 2 Diabetes in the Ho Municipality, Ghana: A Cross-Sectional Study. In *International Journal of Chronic Diseases*. 2017; 8. ISSN:2314-5749.
56. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. In *Preventing Chronic Disease*. 2017. Vol. 14, 160287. ISSN:1545-1151.
57. Van der Pal KC, Koopman ADM, Lakerveld J, van der Heijden AA, Elders PJ, Beulens JW, Rutters F. The association between multiple sleep-related characteristics and the metabolic syndrome in the general population: The New Hoorn study. In *Sleep Medicine*. 2018. Vol.52, 51-57. ISSN:1389-9457.
58. Catharina AS, Modolo R, Ritter AMV, Sabbatini AR, Lopes HF, Moreno Junior H, Faria AP. Metabolic Syndrome-Related Features in Controlled and Resistant Hypertensive Subjects. In *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018. Vol. 110 (6), 514-521. ISSN:1678-4170.

59. Cozma A, Sitar-Taut A, Orășan O, Leucuta D, Alexescu T, Stan A, Negrean V, Sampelean D, Pop D, Zdrenghea D, Vulturar R, Fodor A. Determining Factors of Arterial Stiffness in Subjects with Metabolic Syndrome. In *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2018. Vol. 16(9), 490-496. ISSN:1557-8518.
60. Swarup S, Zeltser R. Metabolic Syndrome. In Stat Pearls. Treasure Island (FL). 2020.
61. Prakaschandra RD, Naidoo DP. The Association of Epicardial Adipose Tissue and the Metabolic Syndrome in Community Participants in South Africa. In *Journal of cardiovascular echography*. 2018. Vol. 28(3), 160-165. ISSN:2347-193X.
62. Graeff DB, Foppa M, Pires JC, Vigo A, Schmidt MI, Lotufo PA. Epicardial fat thickness: Distribution and association with diabetes mellitus, hypertension and the metabolic syndrome in the ELSA-Brasil study. In *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2016. Vol. 32, 563–72. ISSN:1573-0743.
63. Antonini-Canterin F, Di Nora C, Poli S, Sparacino L, Cosei I, Ravasel A. Obesity, cardiac remodeling, and metabolic profile: Validation of a new simple index beyond body mass index. In *Journal of Cardiovascular Echography*. 2018. Vol. 28, 18–25. ISSN: 2347-193X.
64. Roeber L, Resende ES, Veloso FC, et al. Abdominal obesity and association with atherosclerosis risk factors. The Uberlândia Heart Study. In *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95(11), 1357. ISSN:1536-5964.
65. Galant D, Gaborit B, Desgrouas C, Abdesselam I, Bernard M, Levy N, Merono F, Coirault C, Roll P, Lagarde A, Bonello-Palot N, Bourgeois P, Dutour A, Badens C. A Heterozygous ZMPSTE24 Mutation Associated with Severe Metabolic Syndrome, Ectopic Fat Accumulation, and Dilated Cardiomyopathy. In *Cells*. 2016. Vol. 5(2), 21. ISSN: 2073-4409.
66. Oh YH, Moon JH, Kim HJ, Kong MH. Visceral-to-subcutaneous fat ratio as a predictor of the multiple metabolic risk factors for subjects with normal waist circumference in Korea. In *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity*. 2017. Vol. 10, 505-511. ISSN:1178-7007.
67. Mutsert R., Gast K., Widya R., Koning E., Jazet I. Associations of Abdominal Subcutaneous and Visceral Fat with Insulin Resistance and Secretion Differ Between Men and Women: The Netherlands Epidemiology of Obesity Study. In *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2018. Vol. 16 (1), 54–63. ISSN:1557-8518.
68. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Translation Research. In *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2017. Vol. 183, 57-70. ISSN:0022-2143.
69. Grundy SM. Metabolic syndrome update. In *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016. Vol. 26 (4), 364-373. ISSN:1050-1738.
70. Burroughs Peña M, Swett K, Schneiderman N, Spevack DM, Ponce SG, Talavera GA, Kansal MM, Daviglius ML, Cai J, Hurwitz BE, Llabre MM, Rodriguez CJ. Cardiac structure and function with and without metabolic syndrome: The Echocardiographic Study of Latinos (Echo-SOL). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018. Vol. 6(1), 484. ISSN:2052-4897.
71. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: a systematic overview and meta-analysis. In *JACC Heart Fail*. 2016. Vol. 4, 237–48. ISSN: 2213-1779.
72. Ratto E, Viazzi F, Verzola D. Metabolic syndrome is associated with left ventricular dilatation in primary hypertension. In *J Hum Hypertens*. 2016. Vol. 30, 158–63. ISSN:1476-5527.

73. Russo C, Sera F, Jin Z. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: A population-based cohort study. In *Eur J Heart Fail*. 2016. Vol. 18, 537–44. ISSN:1879-0844.
74. Hyuktae Kwon, Donghee Kim. Body Fat Distribution and the Risk of Incident Metabolic Syndrome: A Longitudinal Cohort Study. In *Scientific Reports*. Vol. 7. ISSN:2045-2322.
75. Francisco Sampaio. The Ratio Between Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Assessed by Computed Tomography Is an Independent Predictor of Mortality and Cardiac Events. In *Rev Esp Cardiol*. 2017. Vol. 70 (5), 331-337. ISSN:1885-5857.
76. Jani Y, Rexhepi A, Pocesta B, Xhunga S, Serani A. Prevalence of Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patient with Metabolic Syndrome in West Region of the Republic of Macedonia. In *J Clin Exp Res Cardiol*. 2018. Vol. 4(1), 103. ISSN:2155-9880.
77. Angoorani H, Karimi Z, Naderi F, Mazaherinezhad A. Is ultrasound-measured abdominal fat thickness a reliable method for predicting metabolic diseases in obese and overweight women? In *Med J Islam Repub Iran*. 2018. 32(1), 453-458. ISSN:2251-6840.
78. Anna Nadulska, Dominik Sz wajgier, Grzegorz Opielak. Obesity and metabolic syndrome. In *MEDtube Science*. 2017. Vol. 1, 35 – 43. ISSN:2353-5695.
79. Ansari, Mohammad Ali. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. In *Electronic physician*. 2018. Vol. 10 (9), 7249-7258. ISSN:2008-5842.
80. Chien-Yuan Hung; Chen-Wang Chang; Chih-Jen Chen; Ching-Wei Chang; Hui-Yun Cheng; Ming-Jen Chen. Sonographic Measurement of Visceral Fat and Prediction of Metabolic Syndrome in the Elderly. In *International Journal of Gerontology Technology*. 2018, Vol. 12 (4), 331-335. ISSN:2688-8548.
81. Krakauer, Ni and Krakauer, Jesse. The New Anthropometrics and Abdominal Obesity: A Body Shape Index, Hip Index, and Anthropometric Risk Index. 2019. In *Medicine*. ISSN:1357-3039.
82. Oliveira, Raphael Gonçalves de and Dartagnan Pinto Guedes. Performance of anthropometric indicators as predictors of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. In *BMC pediatrics*. 2018. Vol. 18 (1), 33. ISSN:1471-2431.
83. Paul Störchle, Wolfram Müller, Marietta Sengeis, Sonja Lackner et al. Measurement of mean subcutaneous fat thickness: eight standardised ultrasound sites compared to 216 randomly selected sites. In *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. Article number: 16268. ISSN:2045-2322.
84. Qing L, Wei R, Chan L, Xiaoya Z, Xin X. Sensitivity of various body indices and visceral adiposity index in predicting metabolic syndrome among Chinese patients with adult growth hormone deficiency. In *J Endocrinol Invest*. 2017. Vol. 40, 653–661. ISSN:1720-8386.
85. Sigina R.; Diana Clenici; Maria M. Roşu; Tiberiu Ş; Ţenea Cojan et al. Visceral adiposity index (VAI) – a potential marker of Cardiometabolic risk. In *Archives of the Balkan Medical Union*. 2018. Vol. 53 (2), 246-251. ISSN:2558-815X.
86. Tatsumi Y, Nakao YM, Masuda I, et al. Risk for metabolic diseases in normal weight individuals with visceral fat accumulation: a cross-sectional study in Japan. In *BMJ Open*. 2017. Vol. 7. ISSN:2044-6055.
87. Wang H, Liu A, Zhao T, et al. Comparison of anthropometric indices for predicting the risk of metabolic syndrome and its components in Chinese adults: a prospective, longitudinal study. In *BMJ Open*. 2017. Vol. 7(9). ISSN:2044-6055.

88. Brian C. Callaghan, Rong Xia, Mousumi Banerjee, Nathalie de Rekeneire, Tamara B. Harris, Anne B. Newman, Suzanne Satterfield, Ann V. Schwartz, Aaron I. Vinik, Eva L. Feldman, Elsa S. Strotmeyer, Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status, for the Health ABC study. In *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39 (5), 801-807. ISSN:1935-5548.
89. Marijana Tadic, Branislava Ivanovic, Nada Kostic, Dragan Simic, Danica Matic, Vera Celic. Metabolic syndrome and left ventricular function: Are the number of criteria actually important? In *Med Sci Monit*. 2012. Vol. 18 (5), 282-289. ISSN:1643-3750.
90. Lee H-J, Kim H-L, Lim W-H, Seo J-B, Kim S-H, Zo J-H, et al. Subclinical alterations in left ventricular structure and function according to obesity and metabolic health status. In *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14(9). ISSN:1932-6203.
91. Bello NA, Cheng S, Claggett B, Shah AM, Ndumele CE, Roca GQ, et al. Association of Weight and Body Composition on Cardiac Structure and Function in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). In *Circ Heart Fail*. 2016. Vol. 9(8). ISSN:1941-3297.
92. Dini FL, Fabiani I., Miccoli M., Galeotti GG., Pugliese NR., D'Agostino A., et al. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic dysfunction in obese subjects and the role of left ventricular global longitudinal strain and mass normalized to height. In *Echocardiography*. 2018. Vol. 35 (8), 1124–1131. ISSN:1540-8175.
93. Hoang K, Zhao Y, Gardin JM, Carnethon M, Mukamal K, Yanez D, et al. LV Mass as a Predictor of CVD Events in Older Adults with and Without Metabolic Syndrome and Diabetes. In *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015. Vol. 8 (9), 1007–1015. ISSN:1936-878X.
94. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. In *J Am Soc Echocardiogr*. 2016. Vol. 29(4), 277–314. ISSN:0894-7317
95. Dobson R, Burgess MI, Sprung VS, Irwin A, Hamer M, Jones J, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity: differential effects on myocardial function according to metabolic syndrome, rather than obesity. In *Int J Obes (Lond)*. 2016. Vol. 40(1), 153–61. ISSN:1476-5497.
96. Lee HJ, Kim HL, Chung J, Lim WH, Seo JB, Kim SH, et al. Interaction of Metabolic Health and Obesity on Subclinical Target Organ Damage. In *Metab Syndr Relat Disord*. 2018. Vol. 16(1), 46–53. ISSN: 1557-8518.
97. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. In *Curr Obes Rep*. 2016. Vol. 5(4), 424-434. ISSN: 2162-4968.
98. Ostman C, Smart NA, Morcos D, et al. The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. In *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 16, 110. ISSN: 1475-2840.
99. Gupta RK, Gupta R, Makar N, Chaudhary S, Bhatheja H, Pathak P. The association of left ventricular mass index with metabolic syndrome in comparison to hypertensive patients. In *J Cardiovasc Echography*. 2016. Vol. 26, 42-7. ISSN: 2211-4122.
100. von Bibra, H., Paulus, W. & St. John Sutton. Cardiometabolic Syndrome and Increased Risk of Heart Failure. In *Heart Fail Rep*. 2016. Vol. 13, 219. ISSN: 1546-9549.
101. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity:

part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. In *J Hypertens*. 2018. Vol. 36 (7), 1427-1440. ISSN:1473-5598.

102.Kachur S, Morera R, De Schutter A, Lavie CJ. Cardiovascular risk in patients with prehypertension and the metabolic syndrome. In *Curr Hypertens Rep*. 2018. Vol. 20(2), 15. ISSN:1534-3111.

103.Devers MC, Campbell S, Simmons D, Influence of age on the prevalence and components of the metabolic syndrome and the association with cardiovascular disease. In *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2016. Vol. 4(1). ISSN:2052-4897.

104.Dabou S, Telefo PB, Sama FL. Evaluation of Dietary Habits and Lifestyle on the Prevalence of Metabolic Syndrome and Obesity in Undergraduate University Students in Cameroon: A Cross Sectional Study. In *J Metabolic Syndr*. 2018. Vol. 7, 236. ISSN:2167-0943.

105.Donna L Mendrick, Anna Mae Diehl, Lisa S Topor, Rodney R Dietert, Yvonne Will, Michele A La Merrill, Sebastien Bouret, Vijayalaskshmi Varma, Kenneth L Hastings, Thaddeus T Schug, Susan G Emeigh Hart, Florence G Burleson. In Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. In *Toxicological Sciences*. 2018. Vol. 162 (1), 36–42. ISSN:1096-0929.

106.Aguilar-Andrade G, Álvarez-Bañuelos TM, Morales-Romero J, Fonseca-Reyes S, Margozzini-Maira P, et al. Relationship between Uric Acid and Metabolic Syndrome among Users of a Primary Care Clinic in Mexico. In *Metabolomics (Los Angel)*. 2018.Vol. 8, 197. ISSN:2153-0769.

107.Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, Rojas J, Ferreira A, Rivas-Ríos JR, Bermúdez V. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. In *Cardiol Res Pract*. 2016. 2016:1291537. ISSN:2090-0597.

108.Altin C, Sade LE, Gezmis E, Ozen N, Duzceker O, Bozbas H, et al. Assessment of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Intima-Media Thickness and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Prediabetes. In *Angiology*. 2016. Vol. 67 (10), 961-969. ISSN:1940-1574.

109.Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodriguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. In *BMC Endocr Disord*. 2013. Vol.13, 47. ISSN:1472-6823.

110.Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, Antonio Ceriello, Victoria Delgado, Massimo Federici, Gerasimos Filippatos, Diederick E Grobbee, Tina Birgitte Hansen, Heikki V Huikuri, Isabelle Johansson, Peter Jüni, Maddalena Lettino, Nikolaus Marx, Linda G Mellbin, Carl J Östgren, Bianca Rocca, Marco Roffi, Naveed Sattar, Petar M Seferović, Miguel Sousa-Uva, Paul Valensi, David C Wheeler, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41 (2), 255–323. ISSN:1522-9645.

111. L.Grib. Sindromul metabolic: considerații patogenetice,clinice și diagnostic. Monografie. Chișinău, 2010. 20-26. ISBN: 978-9975-78-878-6.

112.Sperling L.S. et al. The cardiometabolic health alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome.In *Journal of the American College of Cardiology*., 2015. Vol.66, 1050–1067. ISSN:0735-1097.

113.Alberti K.G et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung,

and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. In *Circulation*. 2009. Vol. 120, 1640–1645. ISSN:1524-4539.

114. Tanyar Gokdeniz et al. Relation of Epicardial Fat Thickness to Subclinical Right Ventricular Dysfunction Assessed by Strain and Strain Rate Imaging in Subjects with Metabolic Syndrome: A Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. In *Echocardiography*. 2015. Vol. 32, 248–256. ISSN:1880-344X.

115. H. Yorgun et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. In *International Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 165, 308–313. ISSN:1874-1754.

116. Gianluca Iacobellis, Antonio C. Bianco. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. In *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2011. Vol. 22 (11), 450-457. ISSN:1043-2760.

117. Malavazos, A.E. et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. In *Am. J. Cardiol*. 2010. Vol. 105, 1831–1835. ISSN:0002-9149.

118. Revenco V. și al. Este țesutul adipos un organ endocrin? Materialele congresului al 5-lea al Cardiologilor. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, Chișinău. 2008. Vol. 4 (18), 75-79. ISSN: 1857-0011.

119. Соловьева А.В. și al. Липоматоз межпредсердной перегородки и эпикардальный жир: клиническое значение. În: *Ожирение и метаболизм*. 2011. Vol.2, 32-35. ISSN:2306-5524.

120. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, et al. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. In *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 197(2), 896–903. ISSN:1879-1484.

121. Marijana Tadic et al. The impact of metabolic syndrome, recently diagnosed diabetes and hypertension on right ventricular remodeling. Is there difference between risk factors? In *Clin Exp Hyperten*. 2014. Vol. 36 (5), 295–301. ISSN:1525-6006.

122. Marijana Tadic et al. Metabolic syndrome and right ventricle: An updated review. In *European Journal of Internal Medicine*. 2013. Vol. 24, 608–616. ISSN:1879-0828.

123. Steven M. Kawut et al. Right Ventricular Structure Is Associated with the Risk of Heart Failure and Cardiovascular Death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)-Right Ventricle Study. In *Circulation*. 2012. Vol. 126, 1681-1688. ISSN:1524-4539.

124. Chahal H, McClelland RL, Tandri H, et al. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. In *Chest*. 2012. Vol. 141, 388-95. ISSN:0012-3692.

125. Serrano-Ferrer et al. Right ventricle free wall mechanics in metabolic syndrome without type-2 diabetes: effects of a 3-month lifestyle intervention program. In *Cardiovascular Diabetology*. 2014. Vol. 13, 116. ISSN:1475-2840.

126. Gianluca Iacobellis et al. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. In *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009. Vol. 22, 1311-9. ISSN:0894-7317.

127. A Shuster, M Patlas, J H Pinthus et al. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. In *British Journal of Radiology*. 2012. Vol. 85, 1–10. ISSN:0007-1285.

128. B.J. Kim et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness. In *International Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 167, 2234–2238. ISSN:1874-1754.

129.T. Ito et al. Impact of epicardial fat volume on coronary artery disease in symptomatic patients with a zero calcium score. In *International Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 167, 2852–2858. ISSN: 1874-1754.

130.Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y H Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group, 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). In *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, (33), 3021–3104. ISSN:1522-9645.

131.Roberto M. Lang, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. In *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28, 1-39. ISSN: 0894-7317.

132.Özlem Karakurt et al. Impaired right ventricular functions in metabolic syndrome patients with preserved left ventricular ejection fraction. In *Arch Turk Soc Cardiol*. 2011. Vol. 39 (7), 549-556. ISSN:1308-4488.

133.McNeill AM, Katz R, Girman CJ, Rosamond WD, Wagenknecht LE, Barzilay JI, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: The cardiovascular health study. In *J Am Geriatr Soc*. 2006. Vol. 54, 1317-24. ISSN:1532-5415.

134.Wang J, Sarnola K, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, et al. The metabolic syndrome predicts incident congestive heart failure: a 20-year follow-up study of elderly Finns. In *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 210, 237-42. ISSN:2590-2354.

135.Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Lee ET, Resnick HE, et al. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in the prediction of cardiovascular events: the Strong Heart Study. In *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009. Vol. 19, 98-104. ISSN:0939-4753.

136. Azevedo A, Bettencourt P, Almeida PB, Santos AC, Abreu- Lima C, Hense HW, et al. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities-cross-sectional study of the general population. In *BMC Cardiovasc Disord*. 2007. Vol.7, 17. ISSN:1471-2261.

137. Turhan H et al. The impact of metabolic syndrome on left ventricular function: evaluated by using the index of myocardial performance. In *Int J Cardiol*. 2009. Vol.132, 382-6. ISSN:1874-1754.

138.Salehian O, Schwerzmann M, Merchant N, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Assessment of systemic right ventricular function in patients with transposition of the great arteries using the myocardial performance index: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. In *Circulation*. 2004. Vol. 110, 3229-33. ISSN:1524-4539.

139.Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. In *J Am Soc Echocardiogr*. 2004. Vol.17, 443-7. ISSN:0894-7317.

140.Karnati PK, El-Hajjar M, Torosoff M, Fein SA. Myocardial performance index correlates with right ventricular ejection fraction measured by nuclear ventriculography. In *Echocardiography*. 2008. Vol. 25, 381-5. ISSN:1880-344X.

141. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, et al: Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. In *Am J Cardiol.* 2004. Vol. 94, 1084–1087. ISSN:1879-1913.
142. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, et al: Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. In *Int J Cardiol.* 2007. Vol. 115, 272–273. ISSN:1874-1754.
143. Iacobellis G: Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. In *Am J Cardiol.* 2009. Vol. 104, 1601–1602. ISSN:1879-1913.
144. Ouwens DM, Sell H, Greulich S, et al: The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. In *J Cell Mol Med.* 2010. Vol. 14, 2223–2234. ISSN: 1582-4934.
145. V. Botnaru și coaut. Protocol clinic național. Sindromul de apnee obstructivă în somn. PCN-276. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău. 2017. 32-33. ISSN:
146. S. Groppa et al. Studiul sindromului metabolic în populația unei comunități rurale din Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2016. Vol. 3 (52), 146-150.
147. Rodica Ignat et al. Caracteristica factorilor convenționali de risc cardiovascular la populația tânără din Republica Moldova: studiu transversal. In *MJHS.* 2017. Vol. 11(1), 33-43. ISSN: 2345-1467.
148. Marek, J., Lubanda, J., Cifkova, R. et al. Normative reference ranges for echocardiographic chamber dimensions in a healthy Central European population: results from the Czech post-MONICA survey. In *Cardiovasc Ultrasound.* 2019. Vol. 17, 22. ISSN:1476-7120.
149. Maurizio Galderisi, Bernard Cosyns, Thor Edvardsen, Nuno Cardim, Victoria Delgado, Giovanni Di Salvo, Erwan Donal, Leyla Elif Sade, Laura Ernande, Madalina Garbi, Julia Grapsa, Andreas Hagendorff, Otto Kamp, Julien Magne, Ciro Santoro, Alexandros Stefanidis, Patrizio Lancellotti, Bogdan Popescu, Gilbert Habib, Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee, Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. In *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2017. Vol. 18 (12), 1301–1310. ISSN: 2047-2412.
150. Daniel Modin, Rasmus Møgelvang, Ditte Madsen Andersen, Tor Biering-Sørensen. Right Ventricular Function Evaluated by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Predicts Cardiovascular Death in the General Population. In *J Am Heart Assoc.* 2019. Vol. 8(10). ISSN: 2047-9980.
151. Marijana Tadic, Cesare Cuspidi, Aleksandra Sljivic, Anita Andric et al. Effects of the Metabolic Syndrome on Right Heart Mechanics and Function. In *Canadian Journal of Cardiology.* 2014. Vol. 30, 325-331. ISSN: 0828-282X.
152. Dalen H, Thorstensen A, Romundstad PR, et al. Cardiovascular risk factors and systolic and diastolic cardiac function: a tissue Doppler and speckle tracking echocardiographic study. In *J Am Soc Echocardiogr.* 2011. Vol. 24, 322-32. ISSN:0894-7317.
153. Benatar JR, Stewart RAH. Cardiometabolic risk factors in vegans; A meta-analysis of observational studies. In *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13(12). ISSN:1932-6203.
154. Christopher R. Cannon. Cardiovascular Disease and Modifiable Cardiometabolic Risk Factors. In *Clinical Cornerstone.* 2007. Vol. 8 (3), 11-28. ISSN:1098-3597.

155. Naoko S., Masao D., Takayuki K., Tomoko N., Koichi K., Koki Nakanishi, Makoto Kurano et al. The Significance of the Effect of Visceral Adiposity on Left Ventricular Diastolic Function in the General Population. In *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, 4435. ISSN: 2045-2322.

156. A. Bazzocchi, et al., Ultrasound: Which role in body composition? In *Eur J Radiol*. 2016. Vol. 85 (8), 1469-1480. ISSN:1872-7727.

157. Ouchi, N. et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. In *Hypertension*. 2003. Vol. 42(3), 231–234. ISSN: 1473-5598.

158. Pescatori LC, Savarino E, Mauri G, et al. Quantification of visceral adipose tissue by computed tomography and magnetic resonance imaging: reproducibility and accuracy. In *Radiol Bras*. 2019. Vol. 52 (1), 1-6. ISSN:1678-7099.

159. F. Armellini, M. Zamboni, L. Rigo, et al., The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. In *J. Clin. Ultrasound*. 1990. Vol. 18 (7), 563–567. ISSN:1097-0096.

160. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. In *Gastroenterology*. 2015. Vol.148, 547–555. ISSN:0016-5085.

161. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, Ragogna F, Canu T, Scifo P, Del Maschio A, Luzi L. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. In *Hepatology*. 2008. Vol. 47, 51–58. ISSN:1527-3350.

162. Lawrence G. Rudski, Wyman W. Lai, Jonathan Afilalo, Lanqi Hua, Mark D. Handschumacher, Krishnaswamy Chandrasekaran, Scott D. Solomon, Eric K. Louie, and Nelson B. Schiller. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. In *J Am Soc Echocardiogr*. 2010. Vol. 23, 685-713. ISSN:0894-7317.

163. <https://www.jamovi.org> – soft statistic JAMOVİ.

164. Navarro DJ and Foxcroft DR. Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners. (Version 0.70). 2019. [Available from: <http://learnstatswithjamovi.com>]

165. Janet L. Peacock, Sally M. Kerry, Raymond R. Baise. Presenting Medical Statistics from Proposal to Publication. Second edition. Oxford University Press 2017. ISBN 978-0-19-877910-0

166. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, et al. The CoLaus study: a population based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. In *BMC Cardiovasc Disord*. 2008. Vol. 8, 6. ISSN: 1471-2261.

167. Ogurtsova K, Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. In *Diabetes research and clinical practice*. 2017. Vol. 128, 40-50. ISSN:0168-8227.

168. Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T Parissis, Burkert Pieske, Jillian P Riley, Giuseppe M C Rosano, Luis M Ruilope, Frank Ruschitzka, Frans H Rutten, Peter van der Meer, ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and

treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, (27), 2129–2200. ISSN:1522-9645.

169. Tayyareci Y, Yurdakul S, Tayyareci G, Nisançi Y, Umman B, Buğra Z. Impact of myocardial acceleration during isovolumic contraction in evaluating subclinical right ventricular systolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. In *Echocardiography* 2010. Vol.27, 1211–1218. ISSN:1880-344X.

170. Tigen MK, Karaahmet T, Gürel E, Dündar C, Pala S, Cevik C, et al. The role of isovolumic acceleration in predicting subclinical right and left ventricular systolic dysfunction in hypertensive obese patients. In *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2011. Vol.39, 9–15. ISSN: 1308-4488.

171. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Negri F, Esposito A, Masaidi M, et al. Metabolic syndrome and biventricular hypertrophy in essential hypertension. In *J Hum Hypertens*. 2009. Vol.23, 168–175. ISSN: 1476-5527.

172. Tadic M, Ivanovic B, Grozdic I. Metabolic syndrome impacts the right ventricle: true or false? In *Echocardiography*. 2011. Vol. 28, 530–538. ISSN:1880-344X.

173. Kosmala W, Colonna P, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Right ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients. In *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27, 2736–2738. ISSN:1935-5548.

174. Masaidi M, Cuspidi C, Negri F, Giudici V, Sala C, Zanchetti A, et al. Left and right ventricular structural changes in obese hypertensives. In *Blood Press*. 2009. Vol.18, 23–29. ISSN: 1651-1999.

175. Tadic M, Ivanovic B, Petrovic M. Is gender responsible for everything? The relationship between sex and right ventricular remodeling in metabolic syndrome. In *Echocardiography*. 2013. Vol. 30 (7), 778-785. ISSN: 1880-344X.

176. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. In *Diabetes*. 1988. Vol. 37, 1595-1607. ISSN:1939-327X.

177. Ferrannini E: Metabolic Syndrome: a solution in search of a problem. In *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. Vol. 92, 396-398. ISSN:1945-7197.

178. Grib L. Aspecte din istoria și evoluția conceptelor privind sindromul metabolic. În: *Sănătate publică, Economie și Management în medicină*. Revistă științifico-practică. Chișinău. 2009. Vol. 1 (28), 44-49. ISSN: 1729-8687.

179. Leggio M, Cruciani G, Sgorbini L, Mazza A, Bendini MG, Pugliese M, et al. Obesity-related adjunctive systo–diastolic ventricular dysfunction in patients with hypertension: echocardiographic assessment with tissue Doppler velocity and strain imaging. In *Hypertens Res*. 2011. Vol. 34, 468–473. ISSN: 1348-4214.

180. Mangion JR. Right ventricular imaging by two-dimensional and three-dimensional echocardiography. In *Curr Opin Cardiol*. 2010. Vol. 25, 423–429. ISSN: 1531-7080.

181. Goetschalckx K, Rademakers F, Bogaert J. Right ventricular function by MRI. In *Curr Opin Cardiol*. 2010. Vol. 25, 451–455. ISSN: 1531-7080.

182. Antonello D'Andrea, Olga Vriza, Andreina Carbone, Francesco Ferrara, Marco Di Maio et al. The impact of age and gender on right ventricular diastolic function among healthy adults. In *Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 70, 387-395. ISSN: 0914-5087.

183. Sundereswaran L, Nagueh SF, Vardan S, Middleton KJ, Zoghbi WA, Quinones MA, et al. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart transplantation by tissue Doppler imaging. In *Am J Cardiol*. 1998. Vol. 82, 352-357. ISSN:0002-9149.

184. Dernellis J. Right atrial function in hypertensive patients: effects of antihypertensive therapy. In *J Hum Hypertens*. 2001. Vol. 15, 463-470. ISSN:1476-5527.
185. Gan CTJ, Holverda S, Marcus JT, Paulus WJ, Marques KM, Bronzwaer JGF, et al. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. In *Chest*. 2007. Vol. 132, 11-17. ISSN:0012-3692.
186. M.A. Pfeffer, J.J. McMurray, E.J. Velazquez, et al., VALIANT Investigators Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. In *N Engl J Med*. 2003. Vol. 349, 1893-1906. ISSN:1533-4406.
187. R.C. Rimbas, O.A. Enescu, D. Vinereanu. Evaluarea ecocardiografică a funcției ventriculului drept – modalități de diagnostic, implicații prognostice și de tratament. În *Progrese în Cardiologie*, 2014, 257-294. ISSN: 1843-3731.
188. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. In *Report of a WHO Expert Consultation Geneva*. 2008, 8-11.
189. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. In *N Engl J Med*. 1987. Vol. 317 (17), 1098. ISSN: 1533-4406.
190. Dumbrava V.T., Lupașco I., Gheorghe H. et al. Ficatul gras non-alcoolic la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2014.
191. В.Н. Орлов. Руководство по электрокардиографии. Медицинское информационное агентство, Москва. 2017. Vol. 9, 134-149.
192. Carmen Ginghină. Mic tratat de cardiologie. Editura Academiei Române. București, 2010, 18-20. ISBN 978-973-27-1931-2
193. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. In *World J Gastroenterol*. 2019. Vol. 25(40), 6053-6062. ISSN: 2219-2840.
194. Curocichin G. Rolul substanțelor macronutriente în sindromul metabolic. În *Curierul Medical*. 2009. Vol. 307(1), 62- 64.
195. Rotaru A., Turea V., Vișnevschi A. Țesutul adipos - organ multifuncțional. În *Anale științifice ale IP USMF “Nicolae Testemițanu”*. Ed. a 9-a. Chișinău. 2013. Vol. 1, 223-228.
196. Calenici O., Carauș A., Calenici E., Popescu L. Disfuncția diastolică al ventriculului drept la pacienții cu boala pulmonară obstructivă cronică. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013. Vol. 1(37), 33-38. ISSN 1857-0011.
197. Zota I., Lîsîi L., Munteanu A. Corelația patogenetică între sindromul metabolic și ateroscleroza. În *Anale Științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”*. Ed. a 10-a. Chișinău. 2009. Vol. 1, 41-48.
198. Revenco V., Grib L., Ochișor V. Particularitățile sindromului metabolic la pacienții hipertensivi în asocieră cu obezitatea. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006. Vol. 1(5), 73-78. ISSN 1857-0011.
199. Bejan Nadejda. Aspectele genetice ale sindromului metabolic. În *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. 2017, 22. ISBN 978-9975-3168-4-2.
200. Stratulat Silvia. Stresul oxidativ la pacienții cu sindromul metabolic în dependență de dereglarea metabolismului glucidic. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, Vol. 1(46), 128-133. ISSN 1857-0011.
201. Cojocari Svetlana. Obezitatea și complicațiile sale metabolice la copii: rolul adipokinelor. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2014. Vol. 2(43), 111-118. ISSN 1857-0011.

202. Curocichin Ghenadie. Prevalența și caracteristica genetică a dereglărilor din componența sindromului metabolic la pacienții din sectorul asistenței medicale primare. În *Curierul Medical*. 2009. Vol. 2 (308), 27-36. ISSN 1875-0666.
203. Gavriliță Irina. Sindromul metabolic în diabetul zaharat tip 2. În *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013, Vol. 3(14), 357-361. ISSN 1857-1719.
204. Peltec A., Ivanov V., Ivanov V., et al. Are oare scorul ultrasonografic pentru diagnosticul noninvaziv al steatozei hepatice alcoolice o valoare predictivă pentru sindromul metabolic? În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2012, Vol. 4(36), 163-167. ISSN 1857-0011.
205. Toth PP, Raghavan VA. Glucolipotoxicity and the heart. *Heart Fail Clin*. 2012; 8(4):xvii–xviii.
206. McGill JB, Peterson LR, Herrero P, Saeed IM, Recklein C, Coggan AR, et al. Potentiation of abnormalities in myocardial metabolism with the development of diabetes in women with obesity and insulin resistance. *J Nucl Cardiol*; 2011; 2011:421–9. ISSN 1532-6551
207. Sedaia E., Zota V., Revenco V. Rolul indicelui adipozității viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*. 2019; 1(79): 57-60. ISSN 1729-8687.
208. Sedaia E., Guțan I., Revenco V. Indicii obezitității viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*. 2019; 1(79): 53-56. ISSN 1729-8687.
209. Sedaia E. Funcția diastolică, sistolică și globală a ventriculului drept la pacienții cu sindrom metabolic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019; 1 (61): 237-240. ISSN 1857-0011
210. Sedaia E. Sindromul metabolic: abordare contemporană a problemei. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2017; 2 (54): 109-113. ISSN 1857-0011
211. Sedaia E., Revenco V. Țesutul adipos epicardic și riscul cardiovascular la pacienții cu sindrom metabolic. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016; 2 (66) : 73-75. ISSN 1729-8687
212. Anestiadi Z. Diabetul zaharat II. În *Endocrinologia clinică. Curs de prelegeri*. 2004, 181-212. ISBN- 9975-918-29-8.
213. ALEXA, Z. Aspecte clinice, hormonal-imunologice și metabolice ale diabetului zaharat primar depistat la maturi cu vârsta cuprinsă între 30 și 45 ani. *Congresul II de Medicină Internă cu participare Internațională 24 – 26 octombrie 2007. Volum de Rezumate. Chișinău*, p. 222 – 225
214. ANESTIADI, Z., ZOTA, L. Epidemiologia Diabetului zaharat în Republica Moldova. *Congresul II de Medicină Internă cu participare Internațională 24 – 26 octombrie 2007, Volum de Rezumate. Chișinău*, p. 229.
215. GAVRILIUC, Svetlana; SÂRBU, Oxana; SASU, Diana; OMARY, Majd; RAJEH, Awawdi; ISTRATI, Valeriu. Răspândirea dislipidemiei și a obezitității în rândul femeilor tinere din Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, nr. 2(62), p. 114-117. ISSN 1857-0011.
216. ALEXA, Zinaida; ANESTIADI, Zinaida; ANESTIADE, Vasile; ZOTA, Larisa; VIRTOSU, Ana; HAREA, Dumitru. Modificările spectrului lipidic la pacienții cu diabet zaharat primar depistat. În: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2009, nr. 3(10), pp. 153-157. ISSN 1857-1719.

217.REVENCO, Valeriu; MIHALACHE, Georgeta. Manifestarea idicelui de insulinoză rezistență (homair) la pacienții hipertensivi în funcție de obezitate. In: Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2011, nr. 3(12), pp. 22-26. ISSN 1857-1719.

218.TIHON, Aliona. Epidemia globală de obezitate (revizie a literaturii). In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină . 2019, nr. 4(82), pp. 230-235. ISSN 1729-8687.

219.GRIB, Liviu. Este oare obezitatea și o boală a țesutului adipos? In: Arta Medica . 2009, nr. 1(34), pp. 21-25. ISSN 1810-1852

220.GRIB, Liviu. Rolul leptinei, hiperleptinemiei și leptinoresistenței în sindromul metabolic . In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2009, nr. 1(20), pp. 199-205. ISSN 1857-0011.

221.REVENCO, Valeriu; OCHIȘOR, Viorica; GRIB, Liviu; DASCAL, Georgeta; ABABII, Ludmila; MORCOV, Larisa. Metode actuale de apreciere a obezității și impactul lor asupra maladiilor cardio-vasculare. In: Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2008, nr. 3(9), pp. 28-31. ISSN 1857-1719.

222.STRATULAT, Silvia. Stresul oxidativ la pacienții cu sindromul metabolic în dependență de dereglarea metabolismului glucidic. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2015, nr. 1(46), pp. 128-133. ISSN 1857-0011.

223.COJOCARI, Svetlana. Factorii de risc și particularitățile sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2016, nr. 2(51), pp. 153-162. ISSN 1857-0011.

224.TIMERCAN, Tatiana; STRATULAT, Silvia; BRANIȘTE, Teodor; LÎȘÎI, Leonid. Particularitățile metabolismului acizilor grași în miocard. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2017, nr. 2(54), pp. 78-83. ISSN 1857-0011.

225.BIVOL, Elena; GRIB, Liviu. Prevalența și impactul obezității în insuficiența cardiacă: riscuri și monitorizare timp de șase luni. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2018, nr. 4(17), pp. 42-50. ISSN 2345-1467

226.CERNELEV, Olga. Aspecte de diagnostic și tratament al obezității. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină . 2019, nr. 4(82), pp. 27-32. ISSN 1729-8687.

227.ZOTA, Eremai; MUNTEANU, Andrei; PARNOV, Mihai. Sindromul metabolic ca bază etiopatogenetică a aterosclerozei. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2011, nr. 3(31), pp. 350-354. ISSN 1857-0011.

228.ZOTA, Eremai; LÎȘÎI, Leonid; MUNTEANU, Andrei. Corelația patogenetică între sindromul metabolic și ateroscleroza . In: Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2009, nr. 1(10), pp. 41-48. ISSN 1857-1719.

229.ABU SIAM, Suher; PELTEC, Angela. Boala ficatului gras nealcoolice: noi abordări terapeutice. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină . 2017, nr. 4(74), pp. 126-130. ISSN 1729-8687

230.LUPAȘCO, Iulianna; DUMBRAVA, Vlada-Tatiana; HAREA, Gheorghe; TOCAN, Alina; URSACHII, Cristina; CEBANU, Ecaterina; RĂILEANU, Ludmila; CUMPĂTĂ, Veronica. Sindromul metabolic și steatoza hepatică. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină . 2016, nr. 4(68), pp. 60-65. ISSN 1729-8687.

231.CAZAC, Nadejda; ALEXA, Zinaida. Noi perspective asupra steatohepatitei nealcoolice asociate diabetului zaharat de tip 2. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină . 2019, nr. 3(81), pp. 41-46. ISSN 1729-8687.

232.NAMOLOVAN, Polina; TCACIUC, Eugen; BERLIBA, Elina; ȚURCAN, Svetlana; TOFAN-SCUTARU, Liudmila; ȚURCANU, Adela; MUNTEANU, Andrei; BUGA, Diana;

PELTEC, Angela. Boala ficatului gras non-alcoolic. Metode non-invazive de diagnostic. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019, nr. 2(62), pp. 177-184. ISSN 1857-0011.

233.SASU, Diana; POPESCU, Liuba; CARAUȘ, Alexandru. Disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată – generalități fiziopatologice și de tratament. In: Arta Medica . 2011, nr. 4(47), pp. 25-28. ISSN 1810-1852.

234.POPESCU, Liuba; CARAUȘ, Alexandru; SASU, Diana. Insuficienta cardiaca cu fracția de ejeție preservată: aspecte noi in epidemiologie, fiziopatologie și tratament. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2020, nr. 1(65), pp. 128-139. ISSN 1857-0011.

ANEXE

Anexa 1. Actul de implementare a inovației

	<p style="text-align: center;">INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU“ DIN REPUBLICA MOLDOVA</p>	Pag. 6 / 1
<p style="text-align: right;">“APROB” Prorector pentru activitate de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al ASM, prof. univ., dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA 2020</p> <p style="text-align: center;">ACTUL nr. 63 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p> <p>1. Denumirea ofertei pentru implementare: ”METODA ECOCARDIOGRAFICA DE EVALUARE A COMPARTIMENTELOR DREPTE ALE CORDULUI ȘI A ȚESUTULUI ADIPOS EPICARDIC ÎN EVALUAREA UNUI PACIENT CU SINDROM METABOLIC”</p> <p>2. Autorii: SEDAIA Ecaterina, medic-cardiolog, doctoranda, REVENCO Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.</p> <p>3. Numărul inovației Nr. 5789 din 15 septembrie 2020</p> <p>4. Unde și când a fost implementată: IMSP Institutul de Cardiologie, 2016 - 2020.</p> <p>5. Rezultatul implementării: La pacienții cu sindrom metabolic au fost evidențiate conexiuni importante între componente ale sindromului și parametri ecocardiografici structurali (grosimea peretelui liber al ventriculului drept) și funcționali (funcția diastolică și globală (indice Tei)) ai ventriculului drept, precum și marker al obezității viscerale – grosimea ȚAdE. Modificările structurale și funcționale ale inimii drepte, ce apar în cadrul SM, cresc riscul cardiovascular, care și așa de 2 ori este mai înalt la pacienții cu SM.</p> <p>6. Eficacitatea implementării: Metoda de evaluare ecocardiografică a compartimentelor drepte ale cordului și markerului de obezitate viscerală (grosimea ȚAdE) se prezintă drept una eficientă în evaluarea riscului de evenimente cardiovasculare majore (moartea subită, infarct miocardic și accident vascular cerebral), precum și prognosticului pacienților cu sindrom metabolic sau factori de risc cardiovascular (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea viscerală etc.). Reieșind din simplitatea utilizării la toate etapele de îngrijire medicală, acești parametri sonografici se propun pentru utilizarea cotidiană de către medici cardiologi, endocrinologi, imagiști, medici de familie, medici interniști.</p> <p>Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere.</p> <p>Director IMSP Institutul de Cardiologie dr. șt. med., conf. cercetător. Vitalie MOSCALU</p> <p>Șef departament, Departamentul Știință, dr. hab. șt. med., prof. univ. Elena RAEVSCHI</p> <p></p> <p style="text-align: right;">6</p>		

Anexa 2. Certificat de inovator



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Sedaia Ecaterina declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Sedaia Ecaterina

Semnătura

Data

LISTA PUBLICAȚIILOR

ale dnei **Sedaia Ecaterina,**

la teza de doctor în științe medicale,

cu tema: „Impactul sindromului metabolic și al componentelor acestuia asupra compartimentelor drepte ale inimii”

realizată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

1. **Sedaia E., Zota V., Revenco V.** Rolul indicelui adipozității viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină.* 2019; 1(79): 57-60. ISSN 1729-8687.

2. **Sedaia E., Guțan I., Revenco V.** Indicii obezității viscerale la pacienții cu sindrom metabolic. *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină.* 2019; 1(79): 53-56. ISSN 1729-8687.

3. **Sedaia E.** Funcția diastolică, sistolică și globală a ventriculului drept la pacienții cu sindrom metabolic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2019; 1 (61): 237-240. ISSN 1857-0011

4. **Sedaia E.** Sindromul metabolic: abordare contemporană a problemei. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2017; 2 (54): 109-113. ISSN 1857-0011

5. **Sedaia E., Revenco V.** Țesutul adipos epicardic și riscul cardiovascular la pacienții cu sindrom metabolic. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2016; 2 (66) : 73-75. ISSN 1729-8687

- **Rezumate/abstracte în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

6. **E. Sedaia, V. Revenco, I. Gutan, V. Ochisor, A. Vascenco.** The impact of epicardial adipose tissue and right ventricular hypertrophy on diastolic and global function of right ventricle in patients with metabolic syndrome. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.0905, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0905>.

7. **E. Sedaia, V. Revenco, I. Guțan, V. Ochisor, A. Vascenco.** The role of epicardial fat thickness and lipid profile in right ventricular remodeling in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2020, volume XXX, page eXXX. (IF:4.255)

8. **Sedaia E., Revenco V.** The role of epicardial fat thickness and other parameters of visceral adiposity in right ventricular diastolic function in patients with metabolic syndrome. *European Heart Journal*, 2019; 40 (Supplement 1). [doi: 10.1093/eurheartj/ehz748.0920](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0920) (IF: 22.673)

9. **Sedaia E.** Evaluation of visceral adiposity and right ventricle diastolic and global function in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2019, volume 287, page e138. [doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.408](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.408) (IF:4.255)

10. **Sedaia E.**, Revenco V. Right ventricular involvement in patients with systemic arterial hypertension and preserved left ventricular systolic function. *Journal of Hypertension*. 2019; 37: e245 doi: 10.1097/01.hjh.0000573132.75926.8a (IF: 4.209)
11. **Sedaia E.**, Revenco V., Eșanu A., Ochișor V. The influence of blood pressure values and other components of metabolic syndrome on right ventricle Tei index. *Journal of Hypertensio*. 2019; 37 : e113 doi: 10.1097/01.hjh.0000571468.05382.4d (IF: 4.209)
12. **Sedaia E.**, Revenco V., Moiseeva A. Does metabolic syndrome influence right ventricular diastolic function in patients with preserved left ventricular systolic function? *European Journal of Heart Failure*, 2019; 21 (Suppl.S1): 406 (IF: 13.965)
13. **Sedaia E.**, Revenco V., Ochișor V., Guțan I. The role of metabolic syndrome in right and left ventricular remodelling and function in patients with preserved left ventricular systolic function. *Romanian Journal of Cardiology*, 2019; 29 (Supplement) 2019:185-186. ISSN 2392-6910, ISSN-L 2392 – 6910
14. Revenco V., Ochișor V., **Sedaia E.** Influența nebivololului asupra spectrului glucidic și lipidic la pacienții hipertensivi cu insulinorezistență. *Materialele Congresului Național de Cardiologie, Sinaia, România 2015*. 286-287
15. **Sedaia E.** Rolul sindromului metabolic în funcția diastolică ventriculului drept și grosimea țesutului adipos epicardic. *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. Chișinău 2018*. p.116 ISBN 978-9975-82-103-2
16. **Sedaia E.** The effect of the metabolic syndrome on right ventricular diastolic function. *MedEspera Abstract Book* , 2018, p.46-47 ISBN 978-9975-3028-3-8
17. **Sedaia E.** Rolul ultrasonografiei în evaluarea pacienților cu sindrom metabolic. *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău 2017. p.73 ISBN 978-9975-82-103-2
18. **Sedaia E.**, Revenco V., Relația dintre grosimea țesutului adipos epicardial și disfuncția subclinică a ventriculului drept la pacienți cu sindrom metabolic *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători.*, 2015. 197. ISBN 978-9975-82-103-2
19. **Sedaia E.**, Revenco V., Impactul sindromului metabolic asupra ventriculului drept. *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. 2014 ISBN 978-9975-82-103-2
20. **Sedaia E.**, Revenco V., Right ventricular remodeling in metabolic syndrome. *Medespera Abstract book 2014*. 76-77. ISBN 978-9975-3028-3-8

- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

- ✓ **naționale**

21. Ochișor V., **Sedaia E.** Clasificarea hipertensiunii arteriale, evaluarea clinică a pacienților hipertensivi și modificarea stilului de viață. Simpozionul Național de Cardiologie cu genericul: „Actualități în cardiologie prin prisma ghidurilor noi ale Societății Europene de Cardiologie 2018” în cadrul Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”. Chișinău, Republica Moldova 18.10.2018

22. **Sedaia E.** Impactul sindromului metabolic asupra ventriculului drept. Simpozion. ”Actualități în cardiologie prin prisma medicinei practice”. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicole Testemițanu”, 2014

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

✓ **internațională**

23. **E. Sedaia**, V. Revenco, I. Gutan, V. Ochisor, A. Vascenco. The impact of epicardial adipose tissue and right ventricular hypertrophy on diastolic and global function of right ventricle in patients with metabolic syndrome. Accepted as a POSTER for ESC Congress, Digital format, Amsterdam, 29 August – 1 September, 2020
24. **E. Sedaia**, V. Revenco, I. Guțan, V. Ochisor, A. Vascenco. The role of epicardial fat thickness and lipid profile in right ventricular remodeling in patients with metabolic syndrome. Accepted as a POSTER for the EAS Digital Congress 2020 in Geneva, October 04-07, 2020
25. **Sedaia E.**, Revenco V. The role of epicardial fat thickness and other parameters of visceral adiposity in right ventricular diastolic function in patients with metabolic syndrome. *Congres al Societății Europene de Cardiologie, Paris, Franța, 31 Aug – 4 Sept, 2019*
26. **Sedaia E.** Evaluation of visceral adiposity and right ventricle diastolic and global function in patients with metabolic syndrome. *Al 87lea Congres al Societății Europene de Ateroscleroza, Maastricht, Olanda, Mai 26-29, 2019*
27. **Sedaia E.**, Revenco V. Right ventricular involvement in patients with systemic arterial hypertension and preserved left ventricular systolic function. *Congres al Societății Europene de Hipertensiune, Milan, Italia, Iunie 21-24, 2019*
28. **Sedaia E.**, Revenco V., Eșanu A., Ochișor V. The influence of blood pressure values and other components of metabolic syndrome on right ventricle Tei index. *Congres al Societății Europene de Hipertensiune, Milan, Italia, Iunie 21-24, 2019*
29. **Sedaia E.**, Revenco V., Ochișor V., Guțan I. The role of metabolic syndrome in right and left ventricular remodelling and function in patients with preserved left ventricular systolic function. *58lea Congres Național de Cardiologie. Sinaia, România, 18-21 Septembrie, 2019.*
30. **E. Sedaia**, V. Revenco, A. Moiseeva. Does metabolic syndrome influence right ventricular diastolic function in patients with preserved left ventricular systolic function? *Congres al Societății Europene de Insuficiență Cardiacă, 2019, Mai 25-28, Atena, Grecia*
31. **Sedaia E.** The effect of the metabolic syndrome on right ventricular diastolic function. *7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera 2018, May 3-5th, 2018 Chișinău, Republica Moldova*
32. **Sedaia E.**, Revenco V., Right ventricular remodeling in metabolic syndrome. *5 th Internationl Medical Congress For Students and Yong Doctors. May 14-17, 2014 Chișinău, Republic of Moldova*
33. Revenco V., Ochișor V., **Sedaia E.** Influența nebivololului asupra spectrului glucidic și lipidic la pacienții hipertensivi cu insulinorezistență. *Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, România 2015.*