

AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN HIPERTIROIDISM

*Cardiovascular involvement in hyperthyroidism*Asist. Univ. Dr. Delia Voiculescu¹, Asist. Univ. Dr. Ștefan S. Busnatu^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Irina Dimitriu^{1,2},
Prof. Dr. Crina Julieta Sinescu^{1,2}¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România² Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni“, București, România

REZUMAT

Introducere. Ventriculul drept a fost mult timp considerat „camera ne semnificativă“, pe când studii recente demonstrează că dilatarea ventriculului drept și disfuncția sistolică longitudinală a acestuia se asociază cu creșterea morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară. Acest lucru poate fi explicat prin efectul hormonilor tiroizi în creșterea volumului total circulant și a returului venos și în creșterea presiunii în artera pulmonară, atunci când sunt prezenți în exces, cu consecința creșterii presiunii intracavitare și a volumului circulant în ventriculul drept. Din cauza complexității tridimensionale a acestei camere, măsurarea volumului și a funcției sistolice a acesteia reprezintă în ziua de azi o provocare, cel mai exact evaluată prin RMN cardiac. Dar ecocardiografia 2D, pe care noi am utilizat-o, rămâne totuși metoda de primă linie, deoarece este ușor accesibilă și relativ ieftină.

Obiectivul studiului. Scopul acestui studiu retrospectiv a fost să evidențieze efectele hipertiroidismului asupra inimii și, în special, asupra ventriculului drept. Hipertiroidismul este definit prin niveluri serice scăzute ale TSH (thyroid stimulating hormone), și anume < 0,4 μUI/ml, iar etiologia acestei boli este cel mai frecvent reprezentată de nodulii tiroizi și boala autoimună (boala Graves).

Metodologie. Am inclus în studiu 82 de pacienți hipertiroizi, jumătate dintre ei având TSH seric scăzut și jumătate dintre ei fiind eutiroizi în urma tratamentului cu antitiroiziene de sinteză. Utilizând parametri ecocardiografici și teste de laborator, am studiat dacă există o corelație între TSH și diametrul bazal al VD, nivelul seric al NT pro BNP, TAPSE, volumul atriului stâng (AS), incidența fibrilației atriale, severitatea regurgitării tricuspidiene și a hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP).

Rezultate. Așa cum este de așteptat pentru această patologie, majoritatea pacienților sunt de sex feminin (78%). Analiza statistică (testul T) a arătat că există o corelație negativă semnificativă statistic între TSH-ul seric și diametrul bazal al VD, severitatea regurgitării tricuspidiene, nivelul seric al NT pro BNP (P = 0,004, P = 0,00 și respectiv, P = 0,001). Nu am găsit o corelație semnificativă statistic între TAPSE, volumul AS, incidența FiA, severitatea regurgitării mitrale și TSH-ul seric.

Concluzii. Studiul nostru a demonstrat o corelație negativă semnificativă statistic între diametrul bazal al VD, nivelul seric al NT pro BNP, severitatea regurgitării tricuspidiene și TSH-ul seric la pacienții hipertiroizi. Acest lucru demonstrează o afectare cardiacă predominant dreaptă la această categorie de pacienți. Este interesant de speculat faptul că, bazându-ne pe aceste rezultate, multe dintre semnele clinice și de laborator ale insuficienței cardiace drepte la hipertiroizi pot fi corelate cu nivelul TSH-ului seric.

Cuvinte cheie: hipertiroidism, TAPSE, diametrul bazal VD, HTAP, NT pro BNP

ABSTRACT

Introduction. Right ventricle was long time considered to be the „insignificant chamber“, while recent studies demonstrate that the right ventricle dilatation and systolic dysfunction, is associated with increased cardiovascular mortality and morbidity. This finding might be explained by the effect of thyroid hormone on increasing the total blood volume, venous return and pulmonary capillary pressure, with the secondary consequence on increasing the right ventricle volume flow and intracavitary pressure. Because of the complexity of this chamber, the measurement of RV dimensions and systolic function is nowadays a challenge, best evaluated by cardiac magnetic resonance. But 2D echocardiography, we also used in our study, still remains the usual method, because is not expensive and accesible.

Objective. The aim of this retrospective study, is to summarise the cardiovascular effects of hyperthyroidism, especially on the right ventricle. Hyperthyroid patients are represented by the low seric thyroid stimulating hormone (TSH) level group (<0.4 μUI/ml) and the most common ethiology of the disease is autoimmune and thyroid nodules.

Methodology. We included in our study 82 patients with hyperthyroidism, half of them with low TSH level and half of them with normal TSH level after treatment. A diagnosis of hyperthyroidism was reached by measuring the decreased serum TSH level. Using echocardiography parameters and laboratory tests, we studied if there is any correlation between TSH and (NT terminal of the brain natriuretic peptide) NT pro BNP, RV dimension, tricuspid

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Delia Voiculescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

E-mail: chitacd@yahoo.com

regurgitation severity, pulmonary arterial hypertension degree (PAH), atrial fibrillation incidence and longitudinal RV systolic function (TAPSE).

Results. As expected for this pathology, the majority of the hyperthyroid patient were women (78%). According to T test, RV basal diameter, tricuspid regurgitation severity and NT pro BNP were statistically significantly higher in hyperthyroid patients compared with patients with normal TSH level after treatment ($P=0.04$, $P=0.00$ respectively $P=0.001$). There was no statistically significant positive correlation between TAPSE and the TSH levels, probably because only a minority of the patients (6 subjects) had thyrotoxicosis.

Conclusions. Our study showed statistically significant negative correlation between RV dimension basal diameter, NT pro BNP, tricuspid regurgitation and TSH levels in patients with hyperthyroidism, which may be an important sign of clinical right cardiac involvement. It is interesting to speculate on the basis of the high prevalence of RV increased dimensions, that many of the clinical signs of right heart failure can be correlated to TSH level.

Keywords: hyperthyroidism, TAPSE, RV basal diameter, PAH, NT pro BNP

INTRODUCERE

Hipertiroidismul este asociat cu forme variate de afectare ventriculară dreaptă și stângă, în funcție de gravitatea afectării gladei tiroide, de la hipertiroidism subclinic la tireotoxicoză diagnosticată tardiv. În ultimii ani, au fost publicate mai multe articole și prezentări de caz care descriu asocierea disfuncției tiroidiene, a regurgitării tricuspidiene și a apariției sau agravării HTAP cu hipertiroidismul.

Hormonii tiroidieni au un impact important asupra structurii și funcției cardiace, determinând, în condițiile în care sunt prezenți în exces, un status hipermetabolic. Glanda tiroidă produce doi hormoni, tiroxina (T3) și triiodotironina (T4), iar secreția ei este reglată de către hipotalamus prin TRH (thyroid releasing hormone). Acest hormon determină la rândul lui producția și secreția de TSH (thyroid secreting hormone), acesta reglând concentrația T3 și T4 din sânge. Forma predominantă de hormoni tiroidieni prezenți în sânge este reprezentată de cea activă T3, ce acționează de fapt ca un prohormon. Majoritatea hormonului T4 din sânge este convertit de asemenea în T3, prin eliminarea unui ion de iod de către deiodinaza serică.

Este interesant de menționat faptul că hormonii tiroidieni sunt implicați în reglarea unor proteine structurale, iar expunerea pe termen lung la excesul de T3 în sânge duce la hipertrofie ventriculară prin creșterea sintezei proteinelor miocardice.

Există, de asemenea, și mecanisme nongenomice prin care hormonii tiroidieni acționează asupra miocitelor. Acestea includ modificări la nivelul canalelor de sodiu, de potasiu și de calciu, și schimbări în caile de semnalizare intracelulară din miocite și celulele sistemului muscular neted.

Rezumând aceste efecte, hipertiroidismul determină creșterea pulsului, a contractilității miocardice, a volumului circulant și a fracției de ejeție, precum și ameliorarea funcției diastolice prin intermediul receptorilor adrenergici. Hormonii tiroidi-

eni acționează la nivelul cordului prin intermediul receptorilor beta 1 adrenergici. Totuși, în momentul în care administrăm betablocante la pacienții cu tireotoxicoză, pulsul scade, dar funcția sistolică sau diastolică nu este afectată. În consecință, efectul inotrop al T3 asupra cordului se face prin mecanisme independente de receptorii adrenergici.

De asemenea, creșterea presarcinii apare prin scăderea rezistenței vasculare periferice, ce determină hipoperfuzia renală, care, la rândul ei, activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cu creșterea reabsorbției de sodiu și a volumului circulant. În plus, este demonstrat că T3 stimulează în mod direct producția de renină la nivel hepatic și crește expresia ARN-ului reninic în miocard, ducând astfel la creșterea nivelului reninei la nivel miocardic și, respectiv, a angiotensinei II, care sunt independente de nivelul acestora în sânge. Prezența excesivă a acestor enzime în miocard determină hipertrofia miocardică indusă de sistemul RAAS, cu posibilele implicații terapeutice ale medicamentelor ce-l inhibă, precum IECA.

În consecință, apare ceea ce numim insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție crescută, din cauza creșterii presarcinii, scăderii postsarcinii și creșterii debitului cardiac.

Revenind la afectarea cordului drept, este știut faptul că aproximativ 20% dintre pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) sunt hipertiroidieni.

Presiunea crescută din atrul stâng determină creșterea presiunii în venele pulmonare retrograd, iar, prin stimularea baroreceptorilor, apare contracția reflexă a arteriolelor pulmonare.

Apare astfel suprasarcina de presiune în ventriculul drept, care se contractă mai puternic, crescând în plus presiunea în artera pulmonară și determinând în final HTAP.

Anumite studii susțin faptul că hipertensiunea arterială pulmonară la hipertiroidieni apare și din

cauza unui mecanism autoimun la pacienții cu boală Graves sau tiroidită Hashimoto.

PREMISELE CERCETĂRII

Un studiu efectuat de Mitchell și colab. (1) concluzionează că pacienții hipertiroidieni au o rată de mortalitate netratați cu cca. 60% mai mare decât la pacienții eutiroidieni. Acest lucru scoate în evidență importanța diagnosticării și a tratării corecte a hipertiroidismului.

În ultimii ani, începe să crească interesul și pentru hipertiroidismul subclinic, definit prin nivel scăzut al TSH-ului seric, dar cu valori T3 și T4 normale. Există diferite grade de hipertiroidism subclinic, și anume gradul 1, cu TSH de 0,1-0,45 μ UI/ml, și gradul 2, cu TSH < 0,1 μ UI/ml.

Nanchen și colab. (2) au descoperit că hipertiroidismul subclinic se asociază cu o incidență crescută a decompensării cardiace la pacienții vârstnici, în special la cei cu hipertiroidism de grad 2, și cu o rată mai crescută a spitalizărilor din această cauză. Alte studii recente arată o asociere între hipertiroidismul subclinic și creșterea mortalității cardiovasculare. În Ghidurile Societății Europene de Endocrinologie (3) se recomandă tratamentul hipertiroidismului subclinic de grad 2 la pacienții de peste 65 de ani și se recomandă, de asemenea, și tratamentul formelor mai ușoare de hipertiroidism în prezența bolilor cardiace sau a altor comorbidități importante.

OBIECTIVE

Concluzionând, hipertiroidismul cauzează insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție crescută în stadiul inițial, iar în stadii tardive determină dilatare biventriculară, cu disfuncție sistolică globală. HTAP este o cauză suplimentară de creștere a mortalității cardiovasculare la aceasta categorie de pacienți.

În acest context, obiectivul principal al acestei lucrări este de a evidenția și organiza efectele cardiovasculare ale hipertiroidismului, împreună cu principalele complicații ale acestuia.

METODOLOGIE

Studiul nostru include un număr de 82 de pacienți, 44 dintre ei având hipertiroidism de diferite grade și 38 dintre ei fiind eutiroidieni după tratament. Toți pacienții au fost internați în Secția de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar Arseni”, în perioada 2014-2018. Studiul este cu caracter retrospectiv. 78% dintre pacienții selectați

sunt femei, așa cum e de așteptat pentru patologia hipertiroidiană, iar subiecții au fost împărțiți în 4 grupe, în funcție de severitatea hipertiroidismului (hipertiroidism subclinic și manifest) și de etiologie (autoimună și non autoimună).

Comparând vârsta medie a pacienților dintre cele două loturi, în funcție de etiologia patologiei tiroidiene, reiese că există o diferență semnificativă statistic ($p = 0,038$) între valoarea medie de vârstă la pacienții cu boală autoimună și, respectiv, non-autoimună. Vârsta medie a pacienților din studiu cu gușă nodulară este de 63 de ani, iar vârsta medie a pacienților cu boală autoimună – de 56 de ani.

Criteriile de includere în studiu au fost:

1. Pacienți hipertiroidieni de cauză autoimună sau gușă nodulară nou diagnosticată
2. Grupul de control este reprezentat de pacienți eutiroidieni după tratament cel puțin 6 luni cu metamizol sodic.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

1. Pacienți cu tumori maligne tiroidiene sau tiroidectomie totală în antecedente
2. Pacienți cu cardiomiopatie dilatativă cu disfuncție sistolică severă de VS de cauză necunoscută sau de cauză ischemică documentată
3. Pacienți cu regurgitare mitrală severă de cauză ischemică sau degenerativă
4. Pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară primitivă documentată
5. Alergia la metamizol
6. Pacienți cu TEP documentat
7. Infecția cu HIV și pacienți cu AAN pozitivi.

Pacienții selectați au efectuat analizele biologice de rutină, TSH, T3 și T4, anticorpi antitiroidieni, ECG, ecocardiografie, NT pro BNP și evaluare clinică: TA, AV, SpO₂. Cazurilor selectate li s-au testat, de asemenea, markeri de inflamație speciali, precum hs CRP. Valoarea PAPs a fost evaluată din incidența 4C, parasternal modificat sau subcostal, în funcție de calitatea ferestrei ecografice; prin măsurarea Doppler color a fluxului de regurgitare tricuspidiană, folosind ecuația Bernoulli (4). TSH, T3 și T4 au fost recoltate și prelucrate în laboratorul central al Spitalului Clinic „Bagdasar Arseni”, valoarea normală a TSH-ului fiind situată în intervalul 0,4-4,2 μ UI/ml.

Pentru toate analizele comparative între cele două grupuri, am utilizat programele de analiză statistică EXCEL și SPSS și testul t Student cu variații inegale.

Pacienții din grupul de control au primit tratament cu metamizol sodic timp de cel puțin 6 luni, iar TSH-ul a fost verificat pentru confirmarea statutului eutiroidian.

Am considerat esențială găsirea unei corelații între criteriile ecografice și biochimice de disfuncție de ventricul drept și TSH-ul seric (5,9).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Obiectivul principal al studiului nostru a fost de a stabili o corelație între nivelul TSH-ului seric și severitatea regurgitării tricuspidiene. Separând pacienții în două grupe distincte, respectiv hipertiroidieni și eutiroidieni, rezultatele statistice arată că există o corelație negativă între TSH și severitatea valvulopatiei. Testul T arată că diferența dintre cele două grupuri (TSH < 0,4 μUI/ml, respectiv TSH ≥ 0,4 μUI/ml) este semnificativă statistic în ce privește severitatea regurgitării tricuspidiene (p = 0,00).

Majoritatea pacienților hipertiroidieni prezintă regurgitare tricuspidiană de gradul 2, iar cu cât gradul regurgitării tricuspidiene crește, cu atât procentul de pacienți hipertiroidieni este mai mare. Analiza descriptivă a arătat că 36% dintre pacienții hipertiroidieni au avut regurgitare tricuspidiană moderată, în raport cu 30% dintre pacienții eutiroidieni. În ceea ce privește regurgitarea tricuspidiană severă, diferența de procentaj este semnificativă, și anume: 12% dintre pacienții cu TSH < 0,4 μUI/ml au regurgitare tricuspidiană severă, în raport cu 5% dintre pacienții eutiroidieni.

Nu am găsit o corelație semnificativă statistic între severitatea regurgitării tricuspidiene și nivelul TSH-ului seric la pacienții cu tiroidită autoimună versus nonautoimună și nici la pacienții cu hipertiroidism clinic versus cei cu hipertiroidism manifest. Acest lucru poate fi explicat de numărul redus de pacienți selectați pentru fiecare dintre grupe luate separat, ce nu pot atinge limitele semnificației statistice.

În ceea ce privește studiul HTAP la pacienții hipertiroidieni, rezultatele au fost, de asemenea, interesante. La pacienții cu TSH < 0,4 μUI/ml, media valorilor PAPs a fost de 42,7 mmHg, iar la cei cu TSH > 0,4 μUI/ml media valorilor PAPs a fost de 37,3 mmHg. Testul T efectuat indică p = 0,09, ceea ce demonstrează o diferență la limita semnificației statistice între cele două grupe de pacienți. Pentru pacienții cu noduli tiroidieni, media valorilor PAPs a fost mai mică, și anume 41 mmHg la cei cu TSH < 0,4 μUI/ml, și, respectiv, 38 mmHg la pacienții cu TSH > 0,4 μUI/ml. Totuși, diferența mediei acestor valori nu a fost semnificativă statistic (p = 0,43).

Diferența mediei valorilor PAPs este mai evidentă la pacienții cu hipertiroidism manifest (definit prin TSH < 0,4 μUI/ml, T3 și T4 crescute), în

raport cu pacienții eutiroidieni. Anume, media valorilor PAPs este de 43,3 mmHg la cei hipertiroidieni, iar la cei eutiroidieni este de 35,5 mmHg, ceea ce indică o diferență semnificativă.

Pentru pacienții cu boală autoimună, de asemenea, nu am găsit o diferență semnificativă statistic între cei hiper- și eutiroidieni (p = 0,1). Totuși cei hipertiroidieni au avut o medie a valorilor PAPs mai mare decât eutiroidienii.

Aproape jumătate dintre pacienții cu hipertiroidism manifest au avut valori crescute ale PAPs (> 36 mmHg), pe când doar 3 din cei 14 pacienți cu hipertiroidism subclinic au avut HTAP. În concluzie, valoarea PAPs se corelează nu numai cu TSH-ul seric, ci și cu nivelurile T3 și T4 din sânge.

Studiile restrânse efectuate până acum au observat, de asemenea, o ameliorare a valorilor PAPs după tratamentul corect al hipertiroidismului cu metamizol sodic, dar nu și la cei tiroidectomiizați. De asemenea, s-a găsit o corelație negativă între valorile TSH și PAPs (evaluat prin ecocardiografie Doppler, utilizând ecuația Bernoulli la jetul de regurgitare tricuspidiană) (6).

Continuând în aceeași ordine de idei, un alt obiectiv al studiului nostru a fost să comparăm diametrul bazal al VD al pacienților cu TSH < 0,4 μUI/ml cu cel al pacienților cu TSH > 0,4 μUI/ml. Testul T indică faptul că între cele două grupuri (TSH < 0,4, respectiv TSH ≥ 0,4) există diferență semnificativă statistic în ce privește valorile diametrului bazal al VD, acesta fiind mai mare la cei din categoria cu TSH < 0,4 μUI/ml (p = 0,04).

În categoria pacienților cu noduli tiroidieni, analiza descriptivă arată că valoarea medie a diametrului bazal al VD la cei cu TSH < 0,4 μUI/ml a fost de 38,37 mm, iar la cei eutiroidieni a fost de 34,9 mm.

Este interesant de observat faptul că, inclusiv la pacienții cu hipertiroidism subclinic, există o diferență de luat în considerare între media valorilor diametrului bazal al VD la pacienții cu TSH < 0,4 μUI/ml, și respectiv, cei din grupul cu TSH > 0,4 μUI/ml (de 2 mm). Așa cum am menționat anterior, în condițiile suprasolicitării de presiune și de volum a ventriculului drept la acești pacienți, rezultatele nu sunt surprinzătoare. Până acum au fost efectuate câteva studii legate de acest subiect, care au evaluat dimensiunile și funcția VD prin metode mult mai sensibile, precum ecografie cardiacă 3D și tissue Doppler, rezultatele fiind concordante cu cele obținute de noi (1,10). Din cauza complexității tridimensionale a acestei cavități cardiace, măsurarea ei și a funcției ei sistolice reprezintă mereu o provocare. În prezent, metoda imagistică cea mai

precisă este rezonanța magnetică nucleară (RMN) cardiacă și ne așteptăm ca în anii următori să apară studii care vor aborda acest subiect.

TAPSE este al patrulea parametru pe care l-am studiat pentru evaluarea funcției sistolice longitudinale a ventriculului drept.

În stadiile inițiale ale bolii și în condițiile unui VD hiperkinetic, este de așteptat ca TAPSE să crească, pe când, în condiții de afectare tiroidiană gravă și de boală neglijată terapeutic pe termen lung, este de așteptat ca TAPSE să scadă. Această variabilă este strâns legată de existența unei patologii pulmonare prelabile sau a unei valvulopatii severe de cord stâng și chiar de disfuncția de VS preexistentă. Există studii care concluzionează că TAPSE afectat de cauză HTAP nu se corectează după tratamentul corect al hipertiroidismului. Este cunoscut faptul că disfuncția longitudinală de VD datorată HTAP secundară reprezintă un factor de prognostic negativ pentru pacienții cu boli cardiace, acesta fiind unul dintre principalele motive pentru care am inclus și acest parametru în obiectivele acestui studiu.

Rezultatele studiului nostru arată că, la pacienții cu noduli tiroidieni, media valorilor TAPSE în categoria cu TSH < 0,4 μUI/ml este aproximativ egală cu cea a pacienților cu TSH ≥ 0,4 μUI/ml. Testul T indică faptul că între cele două grupuri luate ca întreg (TSH < 0,4, respectiv TSH ≥ 0,4) nu există diferență semnificativă statistic în ceea ce privește valorile TAPSE (p = 0,97).

Același lucru este valabil și pentru pacienții cu boală autoimună, hipertiroidism clinic și, respectiv, subclinic. Media valorilor TAPSE la pacienții cu

noduli tiroidieni a fost de 20 mm, situată la limita superioară a normalului. La pacienții cu hipertiroidism clinic am obținut o diferență medie de cca. 2,5 mm între valorile TAPSE la pacienții cu TSH < 0,4 μUI/ml și cei cu TSH > 0,4 μUI/ml, de asemenea la limita semnificației statistice (p = 0,41).

Aceste rezultate susțin afirmația făcută mai devreme, și anume că TAPSE nu se modifică semnificativ o dată cu corecția hipertiroidismului. În mod excepțional, ar putea exista o diferență semnificativă a valorii TAPSE la pacienții tireotoxici, dar, în studiul de față, aceștia au fost prezenți în minoritate (6 subiecți), nereprezentând un grup cu semnificație statistică.

Studiul variației NT pro BNP-ului la pacienții hipertiroidieni rămâne un punct cheie de studiu în lucrarea noastră. Este adevărat că în hipertiroidism există afectare biventriculară, și anume de presiune și volum a VD și de disfuncție sistolică a VS în stadiile tardive ale bolii. Nu există o limită *cut off* stabilită a NT pro BNP-ului în afectarea ventriculului drept la hipertiroidieni, așa cum există pentru pacienții cu TEP, de exemplu, însă studiul nostru a căutat doar o corelație între valorile NT pro BNP-ului și ale TSH-ului seric. Pe de altă parte, ventriculul drept este mult mai susceptibil la supraîncărcarea de volum decât ventriculul stâng, asta explicând, în principiu, creșterea NT pro BNP-ului la pacienții cu TSH < 0,4 μUI/ml în raport cu cei cu TSH > 0,4 μUI/ml.

Pornind de la premisa că afectarea cardiacă dreaptă este principalul contributor la creșterea acestui peptid în sânge în condiții de hipertiroidism, datele descriptive arată că media valorilor NT-

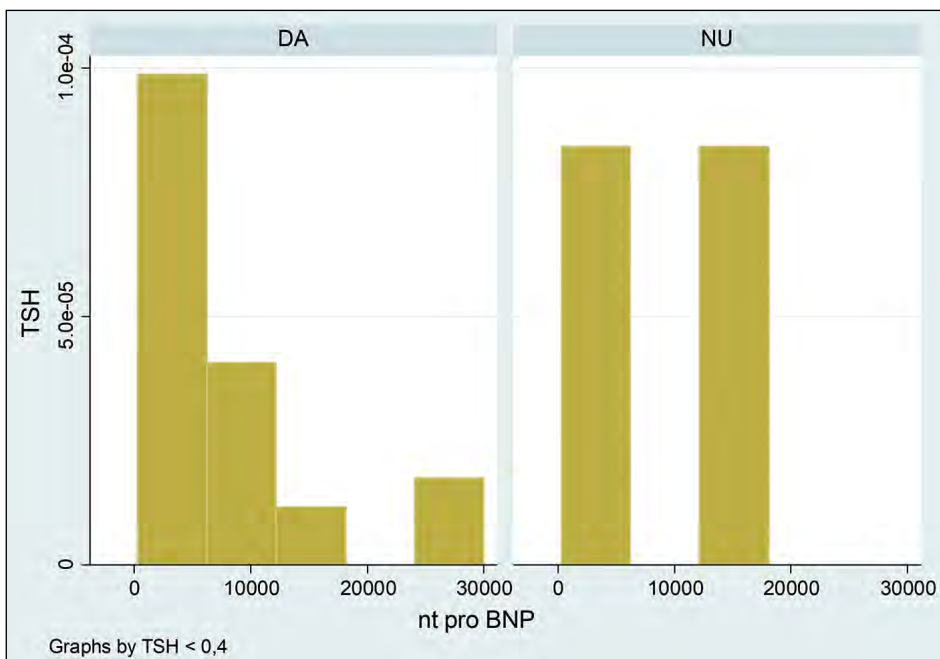


FIGURA 1. Histograma cu valorile NTproBNP la pacienții cu TSH < 0,4 (primul grafic), respectiv TSH ≥ 0,4 (al doilea grafic)

proBNP-ului la pacienții cu TSH < 0,4 μUI/ml este mai mare decât la cei cu TSH ≥ 0,4 μUI/ml.

Testul T indică faptul că între cele două grupuri există o diferență semnificativă statistic în ce privește media valorilor NT pro BNP-ului, acestea fiind mult mai mari la cei din categoria TSH < 0,4 μUI/ml ($p = 0,0001$). Media valorilor NT pro BNP-ului la pacienții TSH < 0,4 μUI/ml a fost de 6.181 pg/ml, iar cea a pacienților cu TSH > 0,4 μUI/ml a fost de 816 pg/ml (Fig. 1).

Această corelație este valabilă pentru aproape toate grupele de pacienți luate separat, așa cum reiese din analiza statistică efectuată. Media valorilor NT pro BNP-ului nu a fost foarte diferită între grupurile de pacienți hipertiroidieni cu boala Graves (= 5.361 pg/ml) în raport cu pacienții cu gușă nodulară (= 5.186 pg/ml). În schimb, a fost o diferență statistic semnificativă între media NT pro BNP-ului între pacienții cu hipertiroidism franc (= 7.685 pg/ml) în raport cu media valorilor aceluiași peptid la pacienții cu hipertiroidism subclinic (= 2.858 pg/ml).

Interesant este de speculat faptul că aceeași regulă este valabilă și pentru pacienții cu hipertiroidism subclinic, adică aceia cu TSH scăzut, dar cu T3 și T4 în limite normale, în raport cu pacienții eutiroidieni.

Un element de originalitate al lucrării noastre este faptul că studiile efectuate până în prezent au demonstrat o corelație pozitivă între nivelul NT pro BNP-ului seric cu nivelul hormonilor T3 și T4 din sânge, în sensul că o creștere a nivelului acestor hormoni în sânge se asociază cu creșterea NT pro BNP-ului, însă puține studii au comparat nivelul acestui peptid cu nivelul TSH-ului seric. Așa cum am menționat mai sus, aceste studii au fost efectuate incluzând pacienți tineri, fără insuficiență cardiacă (7).

Recapitulând toate aceste variabile menționate până acum, reiese că există o concordanță între criteriile pe care le-am ales în evaluarea ventriculului drept la hipertiroidieni. În mod evident, rezultă o afectare a ventriculului drept în hipertiroidism, așa cum s-a demonstrat în multiplele studii anterioare și care sunt confirmate și de cel efectuat de noi.

Media valorilor volumului AS la pacienții cu TSH < 0,4 μUI/ml, T3 și T4 crescute; a fost de 54 ml, iar cea a pacienților cu TSH > 0,4 μUI/ml a fost de 52 ml. Diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,9$).

Pentru pacienții cu noduli tiroidieni, există o diferență neglijabilă între media valorilor AS la cei cu TSH < 0,4 μUI/ml în raport cu cei ce au TSH > 0,4 μUI/ml.

Rezultatele sunt de așteptat, chiar dacă nu au semnificație statistică, cel puțin în ceea ce privește pacienții cu noduli tiroidieni. Aceștia fiind o grupă de subiecți cu vârstă mai avansată, cu probabilitate mai mare de afectare degenerativă a valvei mitrale și de un grad de fibroză a atrului stâng în aceeași măsură, este puțin probabil ca o complianță scăzută a acestei cavități să permită variații foarte mari de volum în raport cu TSH-ul seric.

Deși se afirmă că atrul stâng suferă întârzieri de conducere a impulsului electric inter- și intraatrială ce predispune la apariția fibrilației atriale, nu am găsit studii legate de evoluția volumului atrului stâng în hipertiroidism. În condițiile în care se afirmă că regurgitarea mitrală se agravează în condiții de hipertiroidism, este de așteptat ca și volumul atrului stâng să crească în același timp. Pe de altă parte însă, și funcția diastolică (de sucțiune) a ventriculului stâng se ameliorează la hipertiroidieni, ceea ce este un contraargument pentru mărirea de volum a atrului stâng.

Calculate pe grupe mari, separate doar de variabila TSH (< 0,4 μUI/ml comparativ cu TSH > 0,4 μUI/ml), de asemenea nu am găsit o corelație statistic semnificativă între severitatea gradului de regurgitare mitrală și nivelul TSH-ului seric.

În ceea ce privește mult discutata apariție a fibrilației atriale la pacienții hipertiroidieni, rezultatele noastre statistice arată că 65% dintre pacienții hipertiroidieni erau în fibrilație atrială raportat la 39% dintre pacienții eutiroidieni, în calitate de grupuri separate strict prin *cut off*-ul stabilit al TSH-ului seric.

Printre pacienții cu hipertiroidism manifest, 67% erau în fibrilație atrială permanentă, paroxistică sau persistentă, pe când printre pacienții cu hipertiroidism subclinic, 52% se aflau în fibrilație atrială. Rezultatele statistice arată însă că nu există o diferență semnificativă statistic între normo- și hipertiroidieni în ceea ce privește incidența fibrilației atriale (testul T indică $p = 0,29$). Studiile efectuate până în prezent au arătat o corelație negativă între nivelul T4 din sânge și prevalența fibrilației atriale la hipertiroidieni, însă nu s-a găsit o corelație între nivelul TSH-ului seric și prezența fibrilației atriale. Tratamentul hipertiroidismului și atingerea statusului eutiroidian se asociază frecvent cu restaurarea ritmului sinusal și dispariția simptomelor cardiace. Este foarte importantă această concluzie oferită de studii extinse anterioare, atât din punct de vedere terapeutic, cât și prognostic. După cum știm, anticoagularea nu mai este necesară la pacienții cu fibrilație atrială convertită la ritm sinusal, o dată ce nivelul TSH-ului seric este normal. Pe

de altă parte, studiile arată că fibrilația atrială la hipertiroidieni crește mortalitatea de cauză cardiovasculară (8).

CONCLUZII

Rezultatele oferite de analiza statistică a studiului nostru, atât pentru obiectivele primare, cât și pentru cele secundare atinse, arată că există o afec-

tare evidentă a funcției și dimensiunilor ventriculului drept în hipertiroidism și mai puțin a celui stâng.

Aceste concluzii lasă loc unor direcții de cercetare ulterioară în ceea ce privește acest subiect, posibil prin metode de evaluare mult mai performante, precum RMN-ul cardiac, în vederea evaluării mai precise a ventriculului drept și a cateterismului cardiac în vederea evaluării HTAP.

BIBLIOGRAFIE

- Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, Anderson J, Johnson GW, Poole JE, Lee KL, Bardy GH. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Heart Fail.* 2013 Feb;1(1):48-55.
- Nanchen D, Gusssekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, Ford I, Welsh P, Sattar N, Macfarlane PW, Mooijaart SP, Rodondi N, de Craen AJ; PROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):852-61.
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015 Sep;4(3):149-63.
- Arinc H, Gunduz H, Tamer A, Seyfeli E, Kanat M, Ozhan H, Akdemir R, Celebi H, Uyan C. Evaluation of right ventricular function in patients with thyroid dysfunction. *Cardiology.* 2006;105(2):89-94.
- Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: A systematic review. *Arch Intern Med.* 1999 Apr 12;159(7):658-65.
- Tadic M, Celic V, Cuspidi C, Ilic S, Zivanovic V, Marjanovic T. How Does Subclinical Hyperthyroidism Affect Right Heart Function and Mechanics? *J Ultrasound Med.* 2016 Feb;35(2):287-95.
- Ertugrul DT, GURSOY A, Sahin M, Unal AD, Pamuk B, Berberoglu Z, Ayturk S, Tutuncu NB, Demirag NG Evaluation of brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Natl Med Assoc.* 2008 Apr;100(4):401-5.
- Sibel E, Arrigo F Cicero. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: A narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci.* 2013 Oct 31; 9(5):944–952.
- Sun J, Yao L, Fang Y, Yang R, Chen Y, Yang K, Tian L. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:8130796.
- Tadic M, Ilic S, Cuspidi C, Marjanovic T, Celic V. Subclinical hyperthyroidism impacts left ventricular deformation: 2D and 3D echocardiographic study. *Scand Cardiovasc J.* 2015 Apr;49(2):74-81.