

UNIVERSITATEA "LUCIAN BLAGA" DIN SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINĂ "VICTOR PAPILIAN"

TEZA DE DOCTORAT

**Hipotiroidismul subclinic, factor de risc pentru
accidentele vasculare cerebrale**

REZUMAT

Doctorand Ioan Bordeanu

Conducător de doctorat Prof. Dr. I.Gh. Totoianu

SIBIU 2016

CUPRINS

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

MOTIVAREA LUCRĂRII

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

HIPOTIROIDISMUL SUBCLINIC

Modificarea valorilor normale ale TSH prin factori extratiroidieni

Diagnosticul hipotiroidismului subclinic

Valorile normale ale TSH

Clasificarea hipotiroidismului în funcție de valoarea TSH

Evoluția naturală a hipotiroidismului subclinic

Prevalența hipotiroidismului subclinic

Corelații geografice

Asocieri patologice

Tiroidita autoimună Hashimoto și hipotiroidismul subclinic

Gușa și cancerul tiroidian

Evoluția hipotiroidismului subclinic

Persoane expuse riscului de hipotiroidism subclinic

Diagnosticul hipotiroidismului subclinic

Dislipidemia și hipotiroidismul subclinic

Riscul accidentului vascular cerebral și hipotiroidismul subclinic

Riscul AVC în hipotiroidismul subclinic

Alți factori implicați în aterogeneza favorizată de hipotiroidismul subclinic

Homocisteina și proteina C reactivă

Alterarea factorilor de coagulare

Alterarea funcției endoteliale

Raportului intimă/medie

Tratamentul hipotiroidismului subclinic

Concluzii

PROFILUL LIPIDIC ÎN HIPOTIROIDISM

Introducere

Hipotiroidismul subclinic și dislipidemia

Efectele hormonilor tiroidieni asupra metabolismului lipidic

Diagnosticul dislipidemiilor

Clasificarea dislipidemiilor

Principalele cauze ale hiperlipidemiilor

Dislipidemiile

Hipertensiunea arterială

Ateroscleroza

Mecanismele aterogenezei

Hipotiroidismul: factor favorizant al aterosclerozei

Diagnosticul dislipidemiilor

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

PREZENTAREA GENERALĂ A PACIENȚILOR ȘI A METODELOR ȘI PARȚIAL A REZULTATELOR

Importanța temei

Material și metode

Pacienții

Diagnosticul clinic și paraclinic al AVC

Diagnosticul hipotiroidismul subclinic

Rezultate generale

Repartiția pacienților cu AVC și disfuncții tiroidiene subclinice

Localizarea AVC

Tipul de AVC

Concluzii

Studiul nr. 1.

EVALUAREA LIPIDICĂ "STANDARD" LA PACIENȚII CU AVC NORMOTIROIDIENI *VERSUS* PACIENȚII CU AVC ȘI HIPOTIROIDISM SUBCLINIC

Introducere

Ipoteza de lucru

Scopul cercetării
Material și metode
Rezultate
Discuții
Concluzii

Studiul nr. 2.

CORELAȚII ÎNTRE VALORILE TENSIUNII ARTERIALE ȘI NIVELUL HORMONILOR TIROIDIENI ÎN SÂNGE LA PACIENȚII CU AVC

Introducere
Ipoteza de lucru
Obiective
Material și metode
Rezultate
Discuții
Mecanismele patogenice ale HTA în hipotiroidism
Creșterea rezistenței vasculare periferice în hipotiroidism
Modificările vasculare
Disfuncția renală
Modificările volemiei
Modificările volemiei
Tensiunea arterială în hipotiroidismul subclinic
Evoluția și complicațiile HTA la pacienții cu hipotiroidism
Concluzii

Studiul nr. 3.

EVALUAREA PREVALENȚEI PLĂCILOR ATEROMATOASE CAROTIDIENE LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDISM SUBCLINIC CA FACTOR DE RISC PENTRU AVC

Introducere

Motivarea cercetării

Scopul studiului

Metoda

Pacienții

Rezultate

Discuții

Concluzii

Studiul nr. 4.

CORELAȚII ÎNTRE INDICELE MASEI CORPORALE ȘI NIVELUL TSH LA PACIENȚII CU AVC

Introducere

Ipoteza de lucru

Obiective

Material și metode

Pacienții

Metode

Rezultate

Discuții

Concluzii

Studiul nr. 5.

PROTEINA C REACTIVĂ, MARKER DE INFLAMAȚIE CRONICĂ, FACTOR FAVORIZANT PENTRU AVC LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDISM SUBCLINIC

Introducere

Ipoteza de lucru

Obiectivul cercetării

Material și metodă

Pacienții

Rezultate

Discuții

Concluzii

CONCLUZII GENERALE

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

REFERINȚE

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

AACE - American Association of Clinical Endocrinologists

AIT - accident ischemic tranzitoriu

ApoAV - apolipoproteina AV

Atg - anticorpi antitiroglobulinici

ATPO - anticorpi antiperoxidazici

ATS – ateroscleroza

AVC - accident vascular cerebral

CETP - colesteril-ester

CT - colesterol seric total

ET 1 - endotelina 1

HDL-C - colesterol seric de înaltă densitate

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

HiSC - hipertiroidism subclinic

HoCM - hipotiroidismul clinic manifest

HTA - hipertensiune arterială

HoSC - hipotiroidism subclinic

HT - hormonii tiroidieni

IMC - indicele de masă corporală

IL-1 - interleukina 1
IL-6 - - interleukina-6
IFN- γ - interferon- γ
HL - lipaza hepatică
LPL - lipoprotein lipază
LDL- C – LDL-colesterolul
LDL - lipoproteinr cu densitate mică
NT - normotiroidism
PP – presiunea pulsului
PCR – protein C reactivă
T3 - triiodotironina
T4 - tiroxina
TA - tensiunea arterială
TAd - TA diastolică
TAs - TA sistolică
Tam - TA medie
TAdf - TA diferențială
TG - trigliceride
TNF- α - factorul de necroză tumorală- α
VLDL - lipoproteinele cu densitate foarte mică

MOTIVAREA LUCRĂRII

Hipotiroidismul clinic manifest (HoCM), definit prin valori peste limita superioară a TSH și cu valori sub limitele normale ale FT3 și FT4, asociat cu semne și simptome clinice, este una din cele mai frecvente afecțiuni cu care se confruntă medicul practicant.

Hipotiroidism subclinic (HoTS), caracterizează situația în care TSH are valori crescute, cu niveluri normale circulante ale triiodotironinei libere (FT3) și ale tiroxinei libere (FT4). HoTS în populația adultă are o prevalență de până la 10% (14).

Valoarea normală a TSH la pacienții cu hipotiroidism subclinic se situează între 0.05 – 4.50 mU/L. Prin urmare, diagnosticul hipotiroidismului subclinic este un diagnostic de laborator. Consecințele clinice legate de hipotiroidismul subclinic rămân nu subiect controversat, de unde necesitatea luării unei poziții asupra necesității tratamentului.

Totuși, hipotiroidismul subclinic nu este total asimptomatic clinic, afecțiunea asociindu-se uneori cu constipație, tulburări de concentrare, crampe musculare, acroparestezii, tegumente mai uscate, reci (semne și simptome adesea prezente la persoanele vârstnice).

Între posibilele complicații ale hipotiroidismului subclinic se numără și accidentele vasculare cerebrale, favorizate de hiperlipemia indusă de deficitul de hormoni tiroidieni.

Cercetările din ultimii 10-15 ani (21), constată asocierea dintre hipotiroidismul subclinic și bolile ischemice cardiace și cerebrale. Riscul bolilor ischemice cerebrale se corelează cu hipercolesterolemia, inflamația cronică discretă, care, împreună cu alți factori care modifică parametrii de coagulare.

Deficitul de hormoni tiroidieni, chiar minor, se asociază frecvent cu un profil lipidic aterogen în care sunt prezenți markerii caracteristici ai aterosclerozei (62; 15; 127).

Ateroscleroza și HoSC nu au o evoluție fulminantă, nu au o expresie clinică marcată de la debut; în momentul când devin manifeste clinic sunt deja într-un stadiu avansat. În acest context, factorii predictivi ai acestor afecțiuni sunt necesari de descoperit pentru ca pacienții să poată fi îndrumați spre investigații specifice (dozări hormonale tiroidiene) în vederea unui diagnostic la momentul optim, preferabil cât mai apropiat de debutul bolii, în vederea aplicării tratamentului corespunzător.

Legătura dintre hipercolesterolemie și accidentele vasculare cerebrale (AVC) a fost dovedită mai ales pentru accidentele ischemice tranzitorii (AIT) și se corelează cu nivelul LDL-colesterolului (LDL-C); o diminuarea cu 1 mmol/l a LDL-C s-a asociat cu diminuarea riscului relativ de AIT cu 19% (7).

Tratamentul substitutiv cu hormoni tiroidieni sintetici la pacienții cu hipotiroidism subclinic ameliorează markerii de risc ischemic, contribuind la ameliorarea valorilor colesterolului total și al LDL-colesterolului (37; 117).

Diagnosticul precoce și tratamentul prompt al hipotiroidismului subclinic reduc riscul de evenimente cerebrale ischemice.

Depistarea activă și precoce a hipotiroidismului subclinic prin screening sistematic în populația generală ar diminua simțitor riscul accidentelor vasculare cerebrale.

Diagnosticul precoce al HoSC la pacienții cu risc de AVC este tema abordată de lucrarea de față. Tema lucrării nu a mai fost studiată pe plan național, iar pe plan internațional există relativ puține studii, de multe ori cu rezultatele studiilor contradictorii.

Din insuficiența datelor pe plan internațional și lipsa lor pe plan național s-a născut ideea acestei cercetări.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

HIPOTIROIDISMUL SUBCLINIC

Hipotiroidismul subclinic este o stare de insuficiență tiroidiană ușoară (TSH de 4,5mUI/l–10 mUI/l) sau moderată (TSH >10 mUI/l) caracterizată printr-un TSH mai crescut față de limita superioară a normalului stabilit în raport cu metoda de dozare, asociat cu concentrații normale ale hormonilor tiroidieni.

Prevalența hipotiroidismului subclinic depinde în mod direct de limita superioară fixată a nivelului TSH care este în jur de 5μU/L în majoritatea laboratoarelor. Incidența hipotiroidismului subclinic crește cu vârsta. La sexul feminin, peste 75 de ani prevalența ajunge la 20%

În mod natural hipotiroidismul subclinic evoluează spre hipotiroidism clinic manifest, afecțiune întâlnită la 3-5% în populația generală.

Rata anuală progresie a hipotiroidism subclinic spre hipotiroidism clinic manifest manifest este de 3%.

Există o relație directă între hipotiroidismul subclinic și dislipidemie. Majoritatea studiilor constată o relație strânsă între creșterea valorilor TSH și dislipidemie.

Dislipidemia poate fi indicatorul cheie al hipotiroidismul subclinic.

Valori la limita superioară sau ușor peste valoarea superioară ale lipidelor sanguine sugerează hipotiroidismul subclinic iar ateroamele la nivelul arterelor carotidiene sunt un indicator de progresie al aterosclerozei.

PROFILUL LIPIDIC ÎN HIPOTIROIDISM

Există o relație directă între hipotiroidismul subclinic și dislipidemie. Majoritatea studiilor constată o relație strânsă între creșterea valorilor TSH și dislipidemie.

Dislipidemia poate fi indicatorul cheie al hipotiroidismul subclinic.

Valori la limita superioară sau ușor peste valoarea superioară ale lipidelor sanguine sugerează hipotiroidismul subclinic iar ateroamele la nivelul arterelor carotidiene sunt un indicator de progresie al aterosclerozei.

În insuficiența tiroidiană se constată un profil lipidic aterogen care crește riscul pentru AVC. Creșterea valorilor TSH se corelează cu creșterea colesterolemiei și, invers, diminuarea valorilor TSH sub tratament substitutiv tiroidian în hipotiroidism duce la scăderea nivelului colesterolemiei. Relația dintre hipercolesterolemie și accidentele vasculare cerebrale este dovedită.

Hormonii tiroidieni au rol în reglarea sintezei, metabolismul, și mobilizării lipidelor. La pacienții cu hipotiroidism clinic manifest există o creștere a colesterolului seric total, al lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), a apolipoproteinei B, a lipoproteinei (a), și posibil concentrații mai crescute ale trigliceridelor.

Modificările metabolismului lipidic în hipotiroidismul subclinic sunt mai puțin clare. Există dovezi că colesterolul total, colesterol-LDL și trigliceridele sunt crescute la pacienții cu hipotiroidism subclinic, în timp ce lipoproteinele cu densitate mare (HDL), colesterolul și Lp (a) rămân neschimbate (116).

S-a demonstrat prevalența mai mare a hipotiroidismului subclinic într-o populație cu hipercolesterolemie, în comparație cu o populație cu niveluri normale de colesterol. De asemenea s-a constatat o reducere semnificativă nivelului de LDL-colesterol după administrarea de tiroxină într-un grup de pacienți cu hipercolesterolemie cu concentrații bazale ale TSH situate la limita superioară a valorilor normale (34).

Se estimează că la 1% până la 11% din toți pacienții cu dislipidemie au hipotiroidism subclinic (117).

Unele studii afirma ca pacienții suferind de hipotiroidism subclinic netratat prezintă niveluri crescute ai parametrilor lipidici aterogeni, în special LDL-C și iLp (a) (41).

Nivelele reduse de hormoni tiroidieni determină hipercolesterolemie cu valori crescute de LDL-colesterol. Este importantă suspectarea unui hipotiroidism „mascat” sau subclinic la pacienții cu hipercolesterolemie izolată, în special la vârstnici. În aceste cazuri, la o valoare a LDL-colesterolului $> 4,1$ mmol/l (> 160 mg/dl) se va doza TSH.

Datele epidemiologice de la trei studii de depistare bazate pe populație: Supravegherea Whickham, Studiul Prevalenței Bolii Tiroidiene în Colorado și Studiul Examinării Alimentației și Sănătății Naționale III – au arătat că prevalența hipotiroidismului clinic nedignosticat anterior este de 0,3 – 1 % și apare mai frecvent la femei decât la bărbați. Hipotiroidismul subclinic este mai frecvent, fiind întâlnit la 4 – 10% din eșantioanele multinaționale, sporind odată cu vârsta astfel că în decada nouă de vârstă ar putea ajunge la 15 – 20 % (21; 26).

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Tot mai multe studii de specialitate subliniază sau infirmă faptul că printre multiplii factori de risc pentru accidentele vasculare cerebrale se numără și HoSC.

În prezenta lucrare ne-am propus să evaluăm asocierea dintre hipotiroidismul subclinic și boala ischemică cerebrală la pacienții suferind de hipotiroidism subclinic, care au suferit accidente vasculare cerebrale, precum și faptul dacă există o modalitate specifică de manifestare a accidentului vascular cerebral la pacienții cu hipotiroidism subclinic.

În al doilea rând, ne-am propus să studiem implicarea hipotiroidismului ca factor de risc pentru accidentul vascular cerebral și nuanțarea profilaxiei și tratamentului și acestuia.

Obiectivele globale ale cercetărilor din această lucrare au fost evaluarea prezenței hipotiroidismului subclinic la un lot de pacienți cu accidente vasculare cerebrale, precum și evaluarea agravării altor factori de risc pentru AVC (dislipidemia, hipertensiunea arterială, indicele de masă corporală, ateroscleroza, factorii proinflamatori), în prezența hipotiroidismului subclinic.

Obiectivul final al tezei de doctorat a fost identificarea unui factor predictiv, modificabil, pentru AVC - hipotiroidismul subclinic – care să fie utilizabil clinic pentru îndrumarea pacienților și care să facă obiectul abordării de către medicul curant în cadrul consultațiilor, în vederea unor recomandări adecvate legate de diagnosticul precoce al hipotiroidismului subclinic și de aplicarea unui tratament substitutiv tiroidian adecvat.

Partea a doua a tezei de doctorat este consacrată cercetărilor personale și este structurată în 5 studii.

PREZENTAREA GENERALĂ A PACIENȚILOR ȘI A METODELOR ȘI PARȚIAL A REZULTATELOR

Importanța temei

Mai mult de 1/3 din mortalitatea generală este datorită bolii cerebrovasculare.

Până în prezent, peste 300 factori de risc pentru AVC au fost identificați, mulți dintre aceștia nu sunt independenți unul de altul iar numărul factorilor de risc adevărat independenți este redus.

Termenul de accident vascular cerebral (AVC) nu se aplică unei afecțiuni anume, ci unui ansamblu de afecțiuni definite prin natura leziunilor cerebrale și vasculare în cauză. Astfel, în ce privește afectarea vasculară, în mod schematic sunt definite patru mari grupe de AVC: 1) hemoragia subarahnoidiană; 2) hemoragia cerebrală (HC); 3) accidental ischemic tranzitoriu (AIC) și 4) accidental ischemic constituit (AIC) sau infarctul cerebral (IC).

În afară de accidentele cu origine arterială, există mai multe varietăți de AVC definite prin prezența trombozei venoase cerebrale (TVC).

Complexitatea AVC se lărgeste prin existența a altor cinci eventuale interconexiuni.

AVC sunt prima cauză de handicap dobândit după accidentele traumatice în țările occidentale, a doua cauză de demență după boala Alzheimer, a doua cauză de mortalitate (responsabile de 9% dintre decelele din întreaga lume), sunt cauza majoră a depresiei și sunt o povară socio-economică deosebită, consumând 2-4% din cheltuielile pentru sănătate din lume. (107; 36).

Material și metode

Pacienții

Studiul a inclus 154 de pacienți care au suferit un AVC, internați în Clinica de Neurologie Asklepios din Seesen, Germania în perioada 2011-2015 cu vârsta cuprinsă între 55 și 90 de ani. Criteriile de includere s-au bazat pe diagnosticul de accident vascular cerebral demonstrat clinic și paraclinic, excluzându-se pacienții care au urmat tratament cu amiodaronă,

diagnostic anterior hipotiroidism sau hipertiroidism, cu obezitate severă, insuficiență cardiacă cronică, boli sistemice severe, boli cronice renale și hepatice, tumori maligne, pacienți fără dozări hormonale tiroidiene.

În studiile 2, 4 și 5 rezultatele obținute au fost comparate cu cele obținute la un lot de 15 pacienți normotiroidieni (NT), fără semne și simptome de AVC, cu vârsta între 61 și 80 de ani, internați în Clinica de Endocrinologie din Sibiu în perioada 2014-2015 (Fig. nr. 1).

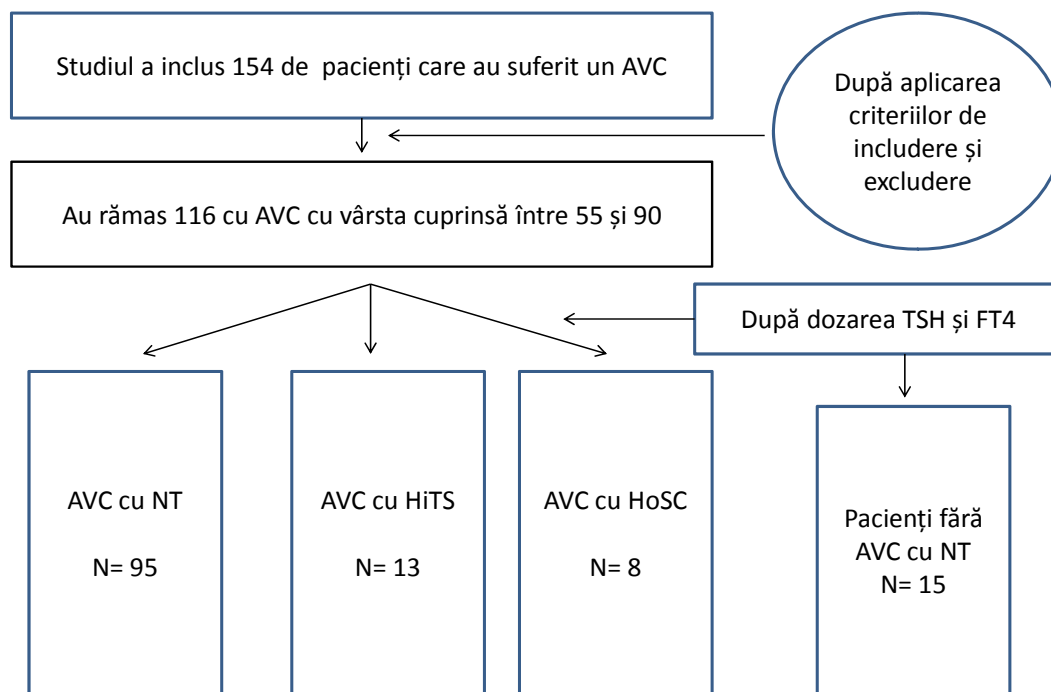


Fig. nr. 1. Designul cercetării.

Diagnosticul clinic și paraclinic al AVC

Pacientilor luați în studiu s-a stabilit diagnosticul de AVC conform ghidurilor clinice prin examen clinic și investigații paraclinice. Semnele clinice cele mai des întâlnite în AVC au fost: pentru lezarea emisferei cerebrale stâng (dominantă) afazie, hemiplegie sau hemipareză dreaptă, hemianestezie sau hemipareză dreaptă, hemianopsie lateral omonimă dreaptă deviație spontană a ochilor spre stânga, tulburări de citire, de scriere, de calcul; pentru emisfera cerebrala dreaptă (non-dominantă) neglijență spațială stângă, anosodiaforie, anosognozie, hemiasomatognosie,

hemiplegie sau hemiparestezie stângă, hemianestezie sau hemipareză stângă, hemianopsie lateral omonimă stângă, deviere spontană a ochilor la dreapta, extincție senzitivă stângă; trunchi cerebral, cerebel, emisfera cerebral posterioară: paralizia sau pierderea sensibilității celor patru membre, atingerea nervilor cranieni, necoordonarea membrelor, ataxie, disartrie, mișcări neconjugate ale ochilor, nistagmus, amnezie, tulburări bilateral de câmp visual; mici infarcte profunde sau sindrom lacunar (hemisferic sau trunchi cerebral): hemiplegie motorie pură, deficit senzitiv izolat, disartrie, hemipareză ataxică, sindrom senzitivomotor. Examinările paraclinice au inclus: IRM (secvențe de difuziune și FLAIR, T1, T2) sau CT, AngioRMN sau angioCT utilizate pentru explorarea vasculară intracraniană. Deasemenea ecografia Doppler s-a utilizat pentru explorarea vasculară extracraniană. Fiecare pacient a fost evaluat suplimentar prin ECG, EEG, radiografie toracica pentru diagnostic complet. In plus s-au efectuat examene de laborator extinse: hemoleucograma, ionograma sanguină, coagulograma, trombocite, glicemie, probe hepatice, PCR, lipidograma (valori normale: colesterol: 10-200 mg/dl; LDL-colesterol: \leq 130 mg/dl; trigliceride: \leq 530 mg/dl). La cazurile urmarite s-au efectuat puncție lombară și oximetrie.

Diagnosticul hipotiroidismul subclinic

Tuturor pacienților li s-a realizat evaluarea funcției tiroidiene ca parte a evaluării de rutină pentru evenimente cerebrovasculare. Dozările hormonale s-au făcut din sânge venos după cel puțin 8 ore de post după o noapte de la spitalizare pentru AVC. Testarea a fost efectuată imediat după prelevarea sângelui.

Pentru dozarea TSH și FT4 s-a utilizat metoda imunologică prin chemiluminescență CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) cu dispozitivul Architect 4100 al firmei Abbott Diagnostics, GmbH.

Eutiroidismul a fost definit ca TSH și FT4 cu valori normale. Pentru TSH valoarea normală este 0,35-4,94 μ U/ml; limitele normale pentru FT4 sunt 1,71-3,71 pg/ml.

Hipotiroidismul subclinic a fost definit prin TSH peste limita normală, cu valori între 5,00 și 10,00 μ U/ml (1) cu FT4 normal 1,71-3,71 pg/ml.

Hipotiroidismul clinic manifest a fost definit ca o concentrație TSH peste 4,94 μ U/ml, cu un nivel al FT4 sub valoarea considerată normală.

În cadrul lotului pacienților cu AVC au fost alcătuite două subloturi: unul cu pacienți nediagnosticsați cu HoTS anterior cu accident vascular cerebral, și un sublot cuprinzând pacienții cu AVC fără HoTS. Nu au existat diferențe semnificative de vârstă între subloturi (excepție prezența HoTS la lotul caz).

Din cei 154 de pacienți cu AVC, au fost incluși în studiu, după aplicarea criteriilor de includere și excludere, un număr de 116, cu vârsta cuprinsă între 55 și 90, dintre care 72 au fost bărbați, 44 femei.

Pentru analiza statistic s-au selecționat random din cei 67 de pacienți cu AVC fără HoTS, cu vârsta între 65 și 80 de ani, un număr de 15 pacienți.

Deci, grupele de pacienți luate în studiu au fost:

- pacienți cu AVC fără hipotiroidism subclinic;
- pacienți cu AVC și hipotiroidism subclinic;
- pacienți cu AVC și hipertiroidism subclinic;
- pacienți fără AVC cu normotiroidism.

Analiza statistică

Analiza statistică s-a realizat cu testul Student și testul p Likelihood ratio pentru variabilele cantitative au fost exprimate sub formă de medie±deviație standard și 95% CI pentru medie.

Rezultate generale

Sinteza rezultatelor este prezentată în Fig.nr. 2.

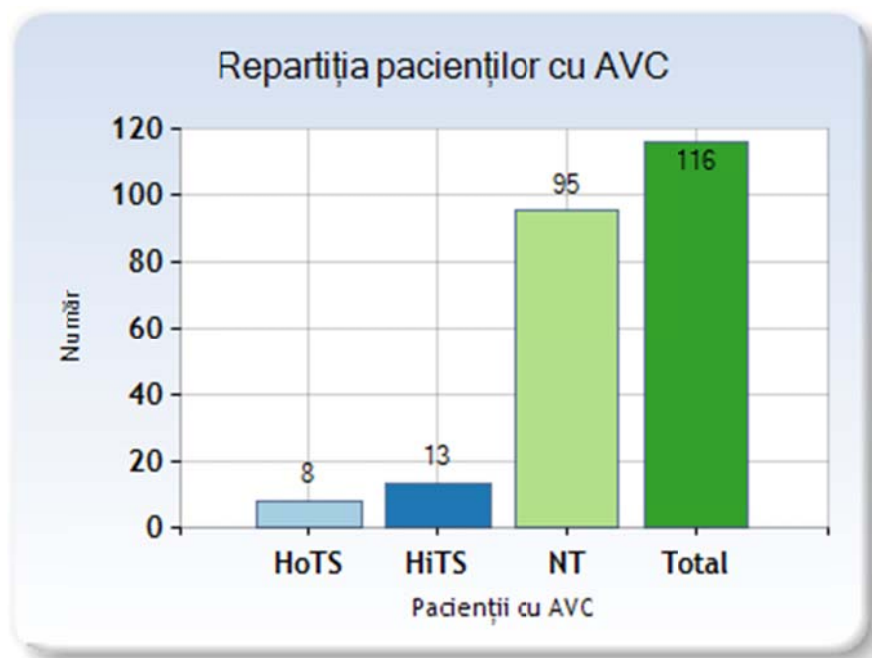


Fig. nr. 2. Total pacienți cu AVC: 116.

Repartiția pacienților cu AVC și disfuncții tiroidiene subclinice

După scăderea pacienților cu hipertiroidism subclinic din totalul pacienților, rezultă că dintre 103 pacienți cu AVC, 8 (7,76%) au avut hipotiroidism subclinic. După scăderea pacienților cu hipotiroidism subclinic din totalul pacienților, rezultă că dintre 108 pacienți cu AVC, 13 (12,03%) au avut hipertiroidism subclinic.

Incidența HoTS este mai mare, 10,70%, dacă ne raportăm numai la cei 67 de pacienții cu AVC cuprinși între 61 și 80 de ani, grupă de vârstă în care se încadrează toți cei 8 pacienții cu HoTS (Fig. nr. 3.).

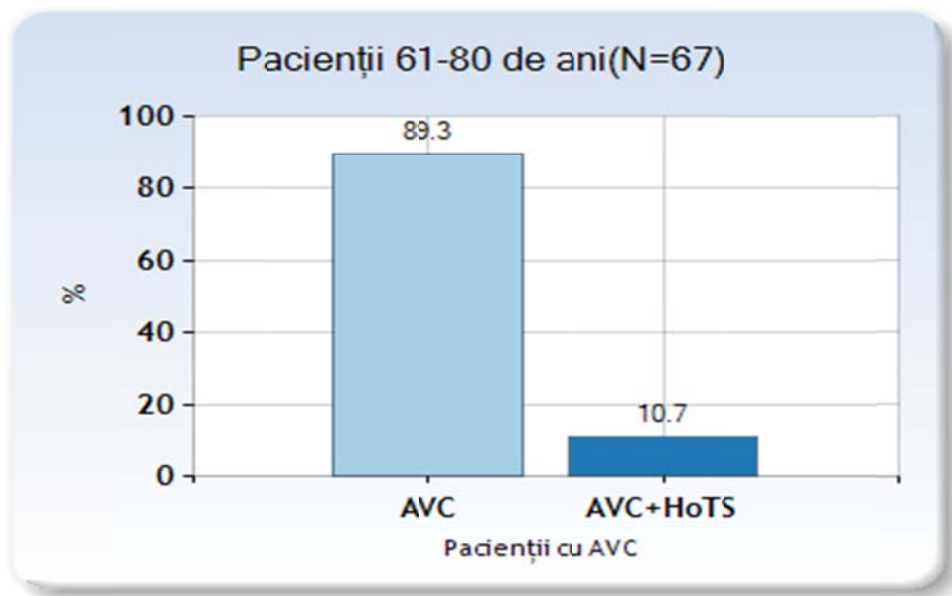


Fig. nr. 3. Incidența HoTS la 67 de pacienții cu AVC cuprinși între 61 și 80.

Toți pacienții cu hipotiroidism subclinic sau încadrat (p Likelihood ratio) în grupa de vârstă 61-80 de ani (Fig.nr. 4).

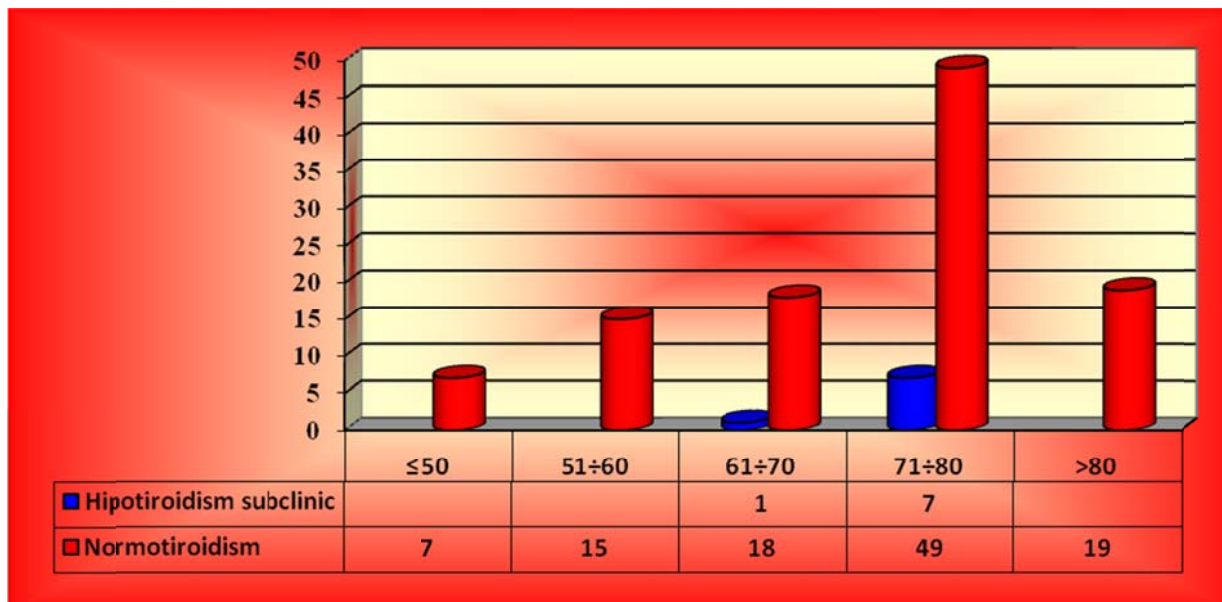


Fig. Nr. 4 . Pacienții cu hipotiroidism subclinic sau încadrat în grupa de vârstă 61-80 de ani.

Se poate observa că hipotiroidismul subclinic, în eșantionul studiat este prezent la pacienții între 60 și 80 ani.

Comparativ, pacienții cu TSH normal și AVC au fost mai în vârstă, $76,14 \pm 9,72$ ani față de pacienții cu TSH crescut și FT4 normal, vârsta medie a acestora fiind de $72,62 \pm 7,12$ de ani.

HoTS a fost mai frecvent la sexul feminin: 62,5%.

Hipertiroidismul subclinic a fost mai frecvent la la sexul masculin: 76,6%.

Localizarea AVC

Repartiția pacienților în raport cu localizarea AVC este prezentată în Tab.nr. 4

Localizarea AVC (AIT, IC, HC)	Pacienți cu AVC fără HoSC	Pacienți cu AVC și HoSC	Pacienți cu AVC și HiSC	Total pacienți
AMS	36 (42,3%)	4 (50,0%)	6 (46,1%)	46 (39,60%)
AMD	29 (34,1%)	3 (37,5%)	3 (23,0%)	35 (30,10%)
APS	11 (12,9%)		2 (15,30%)	13 (11,20%)
GB	7 (8,2%)	1 (12,5)	2 (15,30%)	10 (8,60%)
AVB	2 (2,3%)			2 (1,70%)
Total	85	8	13	116

Tab.nr. 4. Repartiția pacienților în raport cu localizarea AVC. AMS artera cerebral medie stângă; AMD artera cerebral medie dreaptă; artera cerebral posterioară stângă; GB ganglionii bazali; AVB artera vertebrală bazilară.

Tipul de AVC

Forma AVC la pacienții cu AVC și HoTS versus pacienții cu AVC și HoTS este prezentată în Tab.nr. 5.

	Pacienții cu AVC și HoTS N = 8	Pacienții cu AVC fără HoTS N =93
Atac ischemic tranzitriu	1 (12,5%)	15 (16,41%)
Infarct cerebral	6 (75,0%)	67 (72,04%)
Hemoragie cerebrală	1 (12,5%)	11 (11,82%)

Tab. nr. 5. Forma AVC la pacienții cu AVC și HoTS versus pacienții cu AVC și HoTS

Pentru compararea parametrilor biologici la pacienții cu AVC și distiroidii subclinice, din totalul (67) pacienților cu AVC fără distiroidii clinice cu vârsta cuprinsă între 61 și 80 de ani, sau ales random, 15 pacienți ca fiind lotul martor.

Concluzii

HoTS se asociază cu un risc cerebrovascular crescut.

Factorii care contribuie la creșterea riscului sunt dislipidemia, inflamația cronică, hipertensiunea arterială, supraponderea prezente în HoTS. Toți factorii patologici interacționează unul cu altul, niciunul nu pare a juca un rol decisiv singur. Factorii patologici menționați produc disfuncție endotelială, primul stadiu în dezvoltarea aterogenezei.

În Studiul nr. 1. intitulat: **EVALUAREA LIPIDICĂ "STANDARD" LA PACIENȚII CU AVC NORMOTIROIDIENI VERSUS PACIENȚII CU AVC și HIPOTIROIDISM SUBCLINIC**, pleacă de la ipoteza de lucru că a) dislipidemia și ateroscleroza sunt cele mai frecvente complicații ale hipotiroidismului clinic manifest și b) riscul aterosclerozei corelat cu hipotiroidismul subclinic, este la ora actuală afirmat sau din contra, negat. Obiectivul acestui studiului 1 a fost investigarea profilului lipidic ca factor de risc pentru pacienții cu AVC și hipotiroidism subclinic în raport cu pacienții cu AVC cu normotiroidieni.

Rezultate și discuții

Lotul	Vârsta	TSH(M±DS)	FT4(M±DS)	FT3(M±DS)
NT+AVC	75.5±5.59 73.9 ± 4.60	1.44±0.48	1.32± 0.25	1.52±0.62
HoTS+AVC	73.9 ± 4.60	7.27± 2.11	1.06±0.19	1.64±0.28
p	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05

Tab. nr. 1.4. Valorile TSH, FT4 și FT3 la pacienții normotiroidieni (NT) cu AVC și la pacienții cu hipotiroidism subclinic (HoTS) și AVC.

Pacienții cu AVC	Col M±DS 95%CI	LDL-Col M±DS 95%CI	TG M±DS 95%CI
NT+AVC	166.06±74.71 131.2 - 200.9	117.8±31.88 99.15 -136.4	177.67± 130.33 116.1 - 239.2
HoTS+AVC	202.12±47.55 152.8 - 251.4	124.25±39.83 98.71 -149.8	135.38± 73.64 51.12 - 219.6
p	p<0.05 p<0.10	p<0.05 p<0.10	p<0.05 p<0.10

Tab. nr. 1.5. Valorile colesterolemiei (Col) , LDL-Colcolesterolemiei (LDL-Col) și a trigliceridelor (TG) la pacienții normotiroidieni (NT) cu AVC și la pacienții cu hipotiroidism subclinic (HoTS) și AVC.

În cercetarea noastră nivelul colesterolului seric total a fost mai mare (202.12±47.55 mg/dl) la pacienții cu hipotiroidism subclinic în raport cu pacienții cu AVC normotiroidieni (166.06±74.71 mg/dl), însă diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (p<0.05).

Nivelul LDL-Col de asemenea a fost mai crescut în cazul pacienților cu AVC și hipotiroidism (124.25±39.83 mg/dl) față de pacienții cu AVC fără hipotiroidism subclinic (117.8±31.88 mg/dl); diferența nu a fost statistic semnificativă (p<0.05).

TG însă au fost mai crescute (177.67± 130.33 mg/dl) la pacienții normotiroidieni cu AVC față de cei cu hipotiroidism subclinic (135.38± 73.64 mg/dl), însă diferența nu a fost semnificativă statistic ((p<0.05).

La majoritatea pacienților cu hipotiroidism subclinic a existat o creștere, însă, NS a parametrilor aterogenetici, în principal al LDL-C (124.25 ± 39.83 mg/dl) și colesterolului seric total ($(202.12 \pm 47.55$ mg/dl). Explicația că parametrii lipidici apropiați de valorile considerate normale ar putea fi faptul că marea majoritate a pacienților cu AVC, cu sau fără HoTS erau înainte de accidental cerebral sub medicație hipolipemiantă.

Concluzii

1. Rolul HoTS ca factor de risc pentru AVC este susținut de meta-analize recente.
2. În cercetarea noastră, la majoritatea pacienților cu HoTS s-a constatat o creștere a parametrilor aterogenetici, în principal al LDL-C (124.25 ± 39.83 mg/dl) și colesterolului seric total ($(202.12 \pm 47.55$ mg/dl).
3. Trigliceridele s-au situate la ambele loturi de pacienți în limite normale (≤ 530 mg/dl).
4. Explicația că parametrii lipidici apropiați de valorile considerate normale ar putea fi faptul că marea majoritate a pacienților cu AVC, cu sau fără HoTS erau înainte de accidental cerebral sub medicație hipolipemiantă.
5. Rămâne de stabilit dacă HoTS este un factor de risc pentru AVC prin efectul său de favorizare a aterosclerozei (hipercolesterolemie, creșterea LDL-col) sau are un efect *per se*, independent.
6. Hiperlipemia și prezența plăcilor ateromatoase, mai frecvent întâlnite la pacienții cu AVC și HoTS în raport cu pacienții cu AVC fără HoTS sugerează că deficitul hormonal tiroidian sau excesul de TSH ar putea fi factori de risc independenți pentru boala vasculară cerebrală.
7. Rezultatele prezentei cercetări susțin existența unei corelații între hipotiroidismul subclinic și morficările aterosclerotice ale profilului lipidic. S-a constatat o asocieră între creșterea nivelului TSH și profilul aterogenic (creșterea nivelului colesterolului total și a LDL-col).

Studiul nr. 2. CORELAȚII ÎNTRE VALORILE TENSIUNII ARTERIALE ȘI NIVELUL HORMONILOR TIROIDIENI ÎN SÂNGE LA PACIENȚII CU AVC estimează implicarea hipotiroidismului subclinic în apariția HTA și a riscului crescut de AVC, în comparație cu pacienții cu AVC, normotiroidieni, plecând de la ipoteza că hipotiroidismul clinic se asociază frecvent cu hipertensiune arterială și bradicardie, dar nu este clar dacă acest fapt este valabil pentru hipotiroidismul subclinic.

Rezultate și discuții

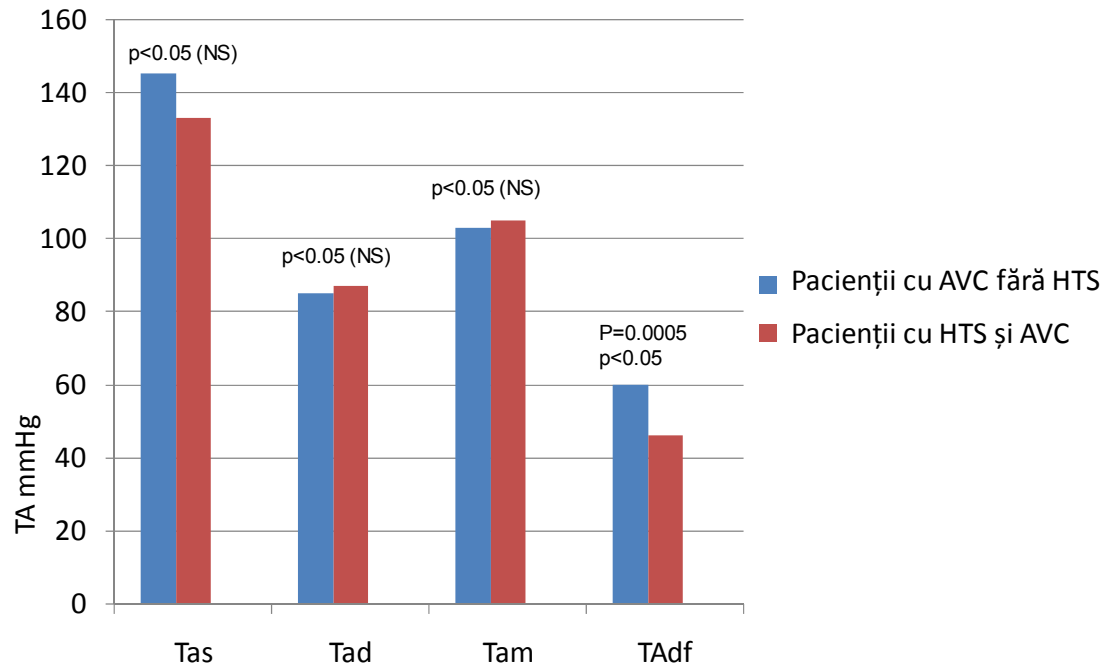
Tab.nr. 2.4. Compararea variabilelor urmărite la cele două loturi de pacienți.

Variabile măsurate	AVC+ HoTS	AVC fără HoTS	Testul T Student
Nr. pacienților	8	15	
Vârsta (ani)	72.75±4.86	73.87±5.59	P=0.319 p<0.05 (NS)
Bărbați	3	7	
Femei	5	8	
TSH (0,35-4,94 μU/ml)	11.33±4.93	1.44±0.47	P=0.001 p<0.05
FT4 (0,7-1,48 ng/dl)	1,20±0,14 ng/dl	1,10±0,17 ng/dl	P=0.367 p<0.05 (NS)
Tas (< 120 mmHg)	133.75±14.33	145.33±18.27	P=0.067 p<0.05 (NS) p<0.01
TAd (< 80 mmHg)	87.5±9.26	85.67±11.63	P=0.352 p<0.05 (NS) p<0.01 (NS)
TAm	105.53±13.55	103±10.03	P=0.641 p<0.05 (NS) p<0.01 (NS)
TAdf	46.25±9.91	60.33±7.67	P=0.0005 p<0.05

În urma cercetării și a calculelor statistice s-u găsit valori semnificativ statistic crescute ale presiunii pulsului, fenomen ce poate fi considerat ca indicator al rigidității peretelui arterial în hipotiroidismul subclinic.

Suntem de parere că pacientul hipertensiv, diagnosticat precoce cu hipotiroidism subclinic și tratat cu substituție tiroidiană ar putea evita tratamentul antihipertensiv și riscul de AVC.

Valorile TA la pacienții cu AVC



TAs a avut valori mai mici ($M\pm DS: 133.75\pm 14.33$) la pacienții cu AVC și HoTS, față de pacienții suferind de AVC dar fără HoTS ($M\pm DS: 145.33\pm 18.27$). Aceștia din urmă prezentau, dacă luăm în considerare valorile TAs, prehipertensiune sau tensiune arterială medie înaltă.

În ce privește TAs, diferența între cele două grupe a fost ne semnificativă statistic la $p<0.05$, însă a fost statistic semnificativă la $p<0.01$.

Cât privește Tad, aceasta a fost mai mare la pacienții cu AVC și HoTS (87.5 ± 9.26) în comparație cu Tad la pacienții fără HTS (85.67 ± 11.63), totuși din punct de vedere statistic, diferențele Tad, au fost ne semnificative. Același lucru se poate afirma despre TAM.

Cele mai mari diferențe ($p<0.05$) în cercetarea noastră s-au constatat pentru valorile TAdf. TA diferențială sau presiunea pulsului este dată de diferența dintre TA sistolică și TA diastolică.

Modificările ei definesc cele două tipuri de TA: a) divergentă: crește TA sistolică, scade TA diastolică, și b) convergentă: scade TA sistolică și crește TA diastolică. TAdf la pacienții cu HoTS a fost 46.25 ± 9.91 , în timp ce la normotiroizienii cu AVC a fost 60.33 ± 7.67 .

Concluzii

1. Cercetarea noastră a confirmat faptul că hipotiroidismul subclinic ar putea crește riscul de hipertensiune arterială diastolică.

2. Valorile semnificativ mai crescute ale PP pot fi considerate ca indicator al rigidității arteriale în hipotiroidismul subclinic.

3. Pacientul hipertensiv, diagnosticat precoce, cu hipotiroidism subclinic și tratat cu substituție tiroidiană ar putea evita tratamentul antihipertensiv. Administrarea hormonilor tiroidieni ar reduce, de asemenea, nivelul ridicat de colesterol și, prin urmare, riscul cerebrovascular total.

4. Screening-ul hipotiroidismului, este esențial dacă pacientul are un nivel mai crescut al colesterolului, surplus ponderal și PP crescută. Diagnosticul precoce și tratamentul de substituție tiroidiană aplicat în timp util, ar putea duce la reducerea riscului cardiovascular.

5. Mai multe studii prospective ar trebui să fie efectuate pentru a confirma asocierea dintre hipotiroidismul subclinic și creșterea valorilor tensiunii arteriale.

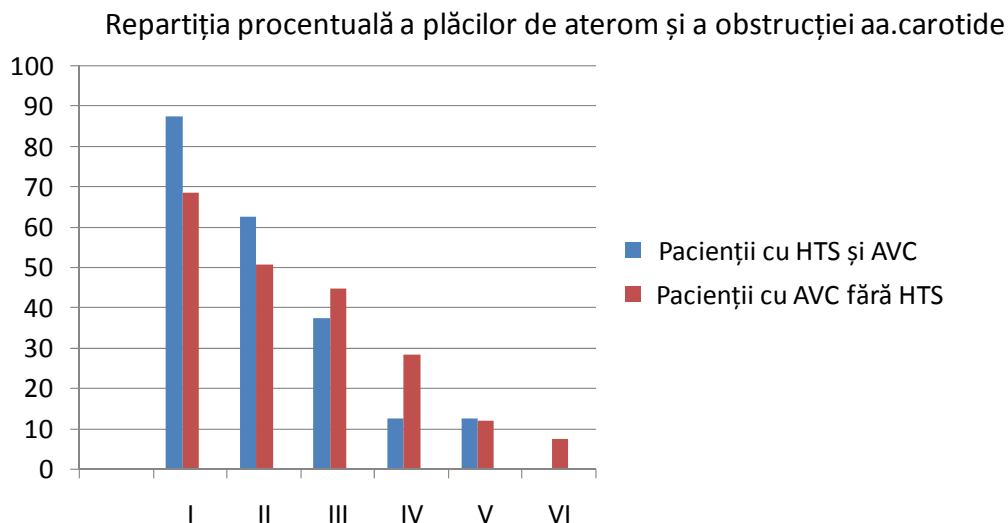
În Studiul nr. 3. EVALUAREA PREVALENȚEI PLĂCILOR ATEROMATOASE CAROTIDIENE LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDISM SUBCLINIC CA FACTOR DE RISC PENTRU AVC se pleacă de la ideea că dislipidemia este unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru ateroscleroza carotidiană. Scopul studiului a fost evaluarea prezenței plăcilor de aterom în lumenul arterelor carotide ca factor de risc suplimentar pentru AVC la pacienții cu hipotiroidism subclinic. Gradul de ateroscleroză carotidiană a fost evaluat eco-doppler prin cuantificarea plăcilor de aterom și prin măsurarea stenozei arteriale.

Gradul de ateroscleroză carotidiană a fost evaluat eco-doppler prin cuantificarea plăcilor de aterom și prin măsurarea stenozei arteriale. Pentru evidențierea plăcilor ATS la nivel carotidian s-a folosit sonda liniară L10-5, de 7,5-10 MHz aparținând ecografului Siemens ACUSON CV 70.

Plăci aterosclerotice au fost definite prin următoarele criterii: 1) îngroșare focală raportată la segmentele adiacente (după cum apare ca proeminență în lumen și / sau rugozitate localizate cu creșterea ecogenității) și 2) o zonă cu grosime focală crescută ($> 1,3$ mm) a stratului intima-media (158).

Pentru depistarea plăcilor carotidiene s-a făcut o examinare bilaterală amplă pe axul carotidian accesibil examenului Doppler. Prezența stenozelor carotidiene semnificative ($> 70\%$) au fost considerate obstrucție severă.

Rezultate și discuții



I. Plăci de aterom în bifurcația arterelor carotide comune

II. Plăci de aterom în carotidele interne

III. Stenoză moderată a a. carotide interne stg. sau dr.

IV. Stenoză severă a a. carotide interne stg. sau dr.

V. Obliterarea a carotide interne stg. sau dr.

VI. Fără plăci de aterom în bifurcația carotidelor comune sau arterele carotide interne

Tab.nr. 3.3.Prevalența procentuală a plăcilor de aterom la cele două loturi de pacienții cu AVC.

	Pacienții cu AVC și HoTS N = 8	Pacienții cu AVC fără HoTS N =67
Vîrsta (ani)	72,62	76,14
Sex (B/F)	3/5	42/25
Plăci de aterom în bifurcația arterelor carotide comune	7 (87,50%)	46 (68,65%)
Plăci de aterom în carotidele interne	5 (62,50)	34 (50,74%)
Stenoză moderată a a. carotide interne stg. sau dr.	3 (37,50)	30 (44,77)
Stenoză severă a a. carotide interne stg. sau dr.	1 (12,50)	19 (28,35)
Obliterarea a carotide interne stg. sau dr.	1 (12,50)	8 (11,9%)

Fără plăci de aterom în bifurcația carotidelor comune sau arterele carotide interne	0 (0%)	5 (7,46)
---	--------	----------

Cercetare a constatat o asociere între hipofuncția tiroidiană și prezența mai crescută a plăcilor de aterom la nivelul bifurcației carotidiene în comparație cu pacienții cu AVC fără insuficiență tiroidiană subclinică. Acest fapt, în opinia doctorandului, sugerează rolul hipotiroidismului subclinic ca factor de risc pentru ateroscleroză și AVC și că pacienții cu depuneri de plăci ateromatoase carotidiene, mai ales la nivelul bifurcației carotidelor, trebuie să fie considerați pentru evaluări tiroidiene mai amănunțite, pentru a exclude hipotiroidismul subclinic.

Concluzii

1. Prezenta cercetare demonstrează o asociere între hipofuncția tiroidiană și prezența mai crescută a plăcilor de aterom la nivelul bifurcației carotidiene în comparație cu pacienții cu AVC fără insuficiență tiroidiană subclinică. Acest fapt poate sugera rolul HoTS ca factor de risc pentru ateroscleroză și AVC.
2. „Îmbătrânire vasculară precoce“ – EVA (Early Vascular Aging) – reflectă evoluția precoce a procesului de ateroscleroză, în special la pacienți ce asociază mulți factori de risc, precum hipotiroidismul subclinic.
3. Prezența plăcilor de aterom contribuie la o mai bună stratificare a riscului afectării vasculare.
4. Procentual, obstrucția moderată a carotidelor interne a fost superioară la pacienții cu AVC și HoTS în raport cu pacienții suferind de AVC fără HoTS.
5. Pacienții cu depuneri de plăci ateromatoase carotidiene, mai ales la nivelul bifurcației carotidelor, trebuie să fie considerați pentru evaluări tiroidiene mai amănunțite, pentru a exclude hipotiroidismul subclinic.
6. Evaluarea procesului de ateroscleroză sistemică prin metode neinvazive precum ecografia Doppler carotidiană are un rol important în a depista pacienții cu risc crescut la care aplicarea măsurilor de prevenție și tratament a HoTS are ca rezultat scăderea morbidității sau mortalității cerebrovasculare și creșterea speranței de viață.
7. Efectuarea ecografiei Doppler carotidiene are rolul de a depista pacienții cu risc crescut de a dezvolta accidentul vascular cerebral ischemic și să dea un indiciu și asupra procesului de ateroscleroză la nivelul întregului sistem circulator, fapt ce comportă un risc de AVC crescut.

8. HTS se asociază cu o frecvență mai crescută a plăcilor ateromatoase carotidiene și cu semene de ateroscleroză macrovasculară.
9. Nivelele reduse de hormoni tiroidieni determină hipercolesterolemie cu valori crescute de LDL-colesterol. Este importantă suspectarea hipotiroidismului „mascat” sau subclinic la pacienții cu hipercolesterolemie izolată, în special la vârstnici. În aceste cazuri, la o valoare a LDL-colesterolului > 4,1 mmol/l (> 160mg/dl) se va doza TSH.

Studiul nr. 4. CORELAȚII ÎNTRE INDICELE MASEI CORPORALE ȘI NIVELUL TSH LA PACIENȚII CU AVC ș-a propus să cerceteza: 1) în ce măsură obezitatea asociată hipotiroidismului subclinic a constituit un factor de risc pentru AVC, și 2) corelațiile între nivelul TSH și IMC la pacienții cu AVC și hipotiroidism subclinic , *versus*, pacienții cu AVC fără hipotiroidism subclinic.

Rezultate și discuții

Tab.nr. 4.4 . M±DS, TSH și BMI la pacienții cu AVC și HoSC comparativ cu pacienții cu AVC și NT

Parametrii	Pacienții cu AVC și HoTC N=8 TSH: 5,00-10.00 μU/ml FT4: N	Pacienții cu AVC și NT N=15 TSH:0,37-4,94 μU/ml FT4: N	Valoarea <i>p</i>
TSH μU/ml M±DS	7.27±2.11	1.44±0.22	P=NS
BMI(kg/m ²) M±DS	27.94±3.61	27,12±4,20	P=NS

Studiul a constatat că 62,5% dintre pacienții cu AVC și HoTS au avut IMC peste 30 (obezitate gr I), versus 9,3% pacienți fara AVC. Studiul nostru a constatat că 62,5% dintre pacienții cu AVC și HoTS au avut IMC peste 30 (obezitate gr I), versus 9,3% pacienți cu AVC fără hipotiroidism subclinic. Valorile TSH au fost semnificativ crescute ($p < 0.05$) la pacienții cu AVC și hipotiroidism subclinic (7.27±2.11), comparativ cu valorile TSH (1.44±0.22) pacienți cu AVC fără hipotiroidism subclinic.

Surplusul ponderal și obezitatea sunt factori de risc asociați la pacienții cu hipotiroidism subclinic. În consecință, toți pacienții cu risc de AVC ar trebui investigați pentru insuficiență tiroidiană, și investigarea tiroidei să fie considerată parte integrantă în stratificarea riscului de AVC.

Concluzii

1. S-a comparat valoarea IMC la trei loturi de pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 80 de ani: 1) pacienți cu AVC și HoSC; 2) pacienți cu AVC și NT; 3) pacienți fără AVC cu NT.
2. Studiul nostru constată că 62,5% dintre pacienții cu AVC și HoTS au avut IMC peste 30 (obezitate gr I), versus 9,3% pacienți fără AVC cu HoSC și 20% pacienți fără AVC și NT.
3. Supraponderea a fost egală la cele trei loturi de pacienți, fiind în medie de 40%.
4. IMC a fost în limite normale doar la 25% dintre pacienții cu AVC și HoTS, la 40% la loturile de pacienți cu AVC și de pacienți fără AVC cu NT.
5. Între valorile BMI la cele două loturi: 1) pacienți cu AVC și HoSC (27.94 ± 3.61); 2) pacienți cu AVC ($27,12 \pm 4,20$) și NT; nu au existat diferențe statistice semnificative ($p = NS$).
6. Valorile TSH au fost semnificativ crescute ($p < 0.05$) la pacienții cu AVC și HoSC (7.27 ± 2.11), comparativ cu valorile TSH (1.44 ± 0.22) pacienți cu AVC fără HoSC.
7. Creșteri moderate ale TSH-ului seric cu nivele normale ale FT4 se asociază cu o incidență mai crescută a supraponderii și obezității.
8. Cercetarea noastră ne permite să afirmăm că surplusul ponderal și obezitatea sunt factori de risc asociați la pacienții cu HoSC. În consecință, toți pacienții cu risc de AVC ar trebui investigați pentru insuficiență tiroidiană, și investigarea tiroidei să fie considerată parte integrantă în stratificarea riscului de AVC.

Studiul nr. 5. PROTEINA C REACTIVĂ, MARKER DE INFLAMAȚIE CRONICĂ, FACTOR FAVORIZANT PENTRU AVC LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDISM SUBCLINIC a investigat prezența inflamației cronice prin măsurarea concentrației serice a PCR ca factor aterogenetic la pacienții suferind de hipotiroidism subclinic și AVC, *versus* pacienții cu AVC normotiroidieni.

Rezultate și discuții

Tab. nr. 5.3. PCR la pacienții cu AVC + HoSC și AVC +NT.

	AVC + HoSC	AVC +NT	P	<i>p</i>
PCR (M±DS)	3,62±2.44	1,73±2,12	<0.00035	<0.05

Rezultatele au confirmat faptul că PCR este cu valori crescute la pacienții cu hipotiroidism subclinic care au suferit un accident cerebral. Valoarea medie a PCR a fost net crescută la pacienții cu hipotiroidism subclinic și AVC (3,62±2.44 mg/dl) în raport cu pacienții cu AVC fără HoTS (1,73±2,12 mg/dl); diferența a fost semnificativă statistic ($p < 0.05$).

Dozarea proteinei C reactive ar fi un bun indicator al hipotiroidismului subclinic. PCR cu valori crescute la pacienții cu hipotiroidism subclinic demonstrează rolul mai accentuat al inflamației în agravarea ATS și al riscului de AVC. Dozarea PCR la pacienții cu hipotiroidism subclinic permite o mai bună supraveghere a riscului de AVC la acestea.

Concluzii

1. Proteina C reactivă este unul dintre cei mai studiați markeri ai inflamației, fiind un predictor puternic și independent pentru AVC. Scopul cercetării a fost investigarea prezenței inflamației cronice prin măsurarea concentrației serice a PCR ca factor aterogenetic la pacienții suferind de hipotiroidism subclinic (HoTS) și AVC, *versus* pacienții cu AVC fără HoTS.
2. Rezultatele noastre au constatat că PCR este cu valori crescute la pacienții cu HoTS care au suferit un accident cerebral. Valoarea medie a PCR a fost net crescută la pacienții cu HoTS și AVC (3,62±2.44 mg/dl) în raport cu pacienții cu AVC fără HoTS (1,73±2,12 mg/dl); diferența a fost semnificativă statistic ($p < 0.05$).
3. Dozarea proteinei C reactive ar fi un bun indicator al hipotiroidismului subclinic. PCR cu valori crescute la pacienții cu HoTS demonstrează rolul mai accentuat al inflamației în agravarea ATS și al riscului de AVC.

4. Dozarea PCR la pacienții cu HoSC permite o mai bună supraveghere a riscului de AVC la acestea.

CONCLUZII GENERALE

1. Hipotiroidismul clinic manifest (HoCM), definit prin valori peste limita superioară a TSH și cu valori sub limitele normale ale FT3 și FT4, asociat cu semne și simptome clinice, este una din cele mai frecvente afecțiuni cu care se confruntă medicul practician.
2. Hipotiroidism subclinic (HoTS), caracterizează situația în care TSH are valori crescute, cu niveluri normale circulante ale triiodotironinei libere (FT3) și ale tiroxinei libere (FT4). HoTS în populația adultă are o prevalență de până la 10%
3. Valoarea normală a TSH la pacienții cu hipotiroidism subclinic se situează între 0.05 – 4.50 mU/L. Prin urmare, diagnosticul hipotiroidismului subclinic este un diagnostic de laborator. Consecințele clinice legate de hipotiroidismul subclinic rămân nu subiect controversat, de unde necesitatea luării unei poziții asupra necesității tratamentului.
4. Cercetările din ultimii 10-15 ani (21), constată asocierea dintre hipotiroidismul subclinic și bolile ischemice cardiace și cerebrale. Riscul bolilor ischemice cerebrale se corelează cu hipercolesterolemia, inflamația cronică discretă, care, împreună cu alți factori care modifică parametrii de coagulare.
5. Diagnosticul precoce al HoSC la pacienții cu risc de AVC este tema abordată de lucrarea de față. Tema lucrării nu a mai fost studiată pe plan național, iar pe plan internațional există relativ puține studii, de multe ori cu rezultatele studiilor contradictorii.
6. În prezenta lucrare ne-am propus: a) să evaluăm asocierea dintre hipotiroidismul subclinic și boala ischemică cerebrală la pacienții suferind de hipotiroidism subclinic, care au suferit accidente vasculare cerebrale, precum și faptul dacă există o modalitate specifică de manifestare a accidentului vascular cerebral la pacienții cu hipotiroidism subclinic; b) să studiem implicarea hipotiroidismului ca factor de risc pentru accidentul vascular cerebral și nuanțarea profilaxiei și tratamentului și acestuia; c) evaluarea

agravării altor factori de risc pentru AVC (dislipidemia, hipertensiunea arterială, indicele de masă corporală, ateroscleroza coronariană, factorii proinflamatori), în prezența hipotiroidismului subclinic.

7. Studiul a cuprins 154 de pacienți care au suferit un AVC, internați în Clinica de Neurologie Asklepios din Seesen, Germania în perioada 2011-2015 cu vârsta cuprinsă între 55 și 90 de ani. După aplicarea criteriilor de includere și excludere au rămas în studiu 116 pacienți, dintre care 72 au fost bărbați, 44 femei.
8. Criteriile de includere s-au bazat pe diagnosticul de accident vascular cerebral demonstrat clinic și paraclinic, excluzându-se pacienții care au urmat tratament cu amiodaronă, diagnostic anterior hipotiroidism sau hipertiroidism, cu obezitate severă, insuficiență cardiacă cronică, boli sistemice severe, boli cronice renale și hepatice, tumori maligne, pacienți fără dozări hormonale tiroidiene.
9. Pacienților luați în studiu s-a stabilit diagnosticul de AVC conform ghidurilor clinice prin examen clinic și investigații paraclinice. Examinările paraclinice au inclus:IRM (secvențe de difuziune și FLAIR, T1, T2) sau CT, AngioRMN sau angioCT utilizate pentru explorarea vasculară intracraniană. Deasemenea ecografia Doppler s-a utilizat pentru explorarea vasculară extracraniană.
10. Tuturor pacienților li s-a realizat evaluarea funcției tiroidiene ca parte a evaluării de rutină pentru evenimente cerebrovasculare. Dozările hormonale s-au făcut din sânge venos după cel puțin 8 ore de post după o noapte de la spitalizare pentru AVC. Testarea a fost efectuată imediat după prelevarea sângelui. Pentru dozarea TSH și FT4 s-a utilizat metoda imunologică prin chemiluminescență CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) cu dispozitivul Architect 4100 al firmei Abbott Diagnostics, GmbH.
11. Hipotiroidismul subclinic a fost definit ca: $TSH \geq 4,94 \mu U/ml$ și $TSH \leq 10 \mu UI/ml$ și FT4 cu valori normale: 0,7-1,48 ng/dl.
12. În cercetarea noastră, TSH a avut valori net superioare ($7.27 \pm 2.11 \mu U/ml$), statistic semnificative ($p < 0.05$), la pacienții cu HoSC și AVC comparativ cu pacienții cu AVC fără HoTS ($2,38 \pm 1,61 \mu U/ml$)
13. După evaluarea funcției tiroidiene au fost găsiți:

- 95 de pacienți cu AVC fără disfuncții tiroidiene subclinice
- 8 pacienți cu hipotiroidism subclinic nediagnosticați înainte de AVC
- 13 pacienți cu hipertiroidism subclinic nediagnosticați înainte de AVC

14. Toți pacienții cu hipotiroidism subclinic sau încadrat (p Likelihood ratio) în grupa de vârstă 61-80 de ani . Incidența hipotiroidismului subclinic a fost 10,7%, dacă ne raportăm numai la cei 67 de pacienții cu AVC cuprinși între 61 și 80 de ani, grupă de vârstă în care se încadrează toți cei 8 pacienții cu HoTS.

15. HoTS a fost mai frecvent la sexul feminin: 62,5%.

16. Accidentul vascular cerebral a survenit cu cca 5 ani mai devreme la pacienții cu HoSC. Pacienții normotiroidieni cu AVC au avut vârsta de $76,14 \pm 9,72$ ani față de pacienții cu TSH crescut și FT4 normal, vârsta medie a acestora fiind de $72,62 \pm 7,12$ de ani.

17. La pacienții cu HoSC infartul cerebral a fost prezent în proporție de 75% din cazuri, localizarea ce mai frecventă fiind la nivelul arterei cerebrale medie stângă.

18. Dislipidemia este una din cele mai frecvente complicații ale hipotiroidismului. Dacă ateroscleroza este o complicație bine cunoscută a mixedemului cu repercursiuni severe asupra sistemului arterial, riscul aterosclerozei corelat cu hipotiroidismul subclinic, este la ora actuală afirmat sau din contra, negat.

19. În cercetarea noastră nivelul colesterolului seric total a fost mai mare (202.12 ± 47.55 mg/dl) la pacienții cu hipotiroidism subclinic în raport cu pacienții cu AVC normotiroidieni (166.06 ± 74.71 mg/dl), însă diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0.05$).

20. Nivelul LDL-Col de asemenea a fost mai crescut în cazul pacienților cu AVC și hipotiroidism (124.25 ± 39.83 mg/dl) față de pacienții cu AVC fără hipotiroidism subclinic (117.8 ± 31.88 mg/dl); diferența nu a fost statistic semnificativă ($p < 0.05$).

21. TG însă au fost mai crescute (177.67 ± 130.33 mg/dl) la pacienții normotiroidieni cu AVC față de cei cu hipotiroidism subclinic (135.38 ± 73.64 mg/dl), însă diferența nu a fost semnificativă statistic ($p < 0.05$).
22. Explicația că parametrii lipidici apropiați de valorile considerate normale ar putea fi faptul că marea majoritate a pacienților cu AVC, cu sau fără HoTS erau înainte de accidental cerebral sub medicație hipolipemiantă.
23. Rezultatele prezentei cercetări susțin existența unei corelații între hipotiroidismul subclinic și modificările aterosclerotice ale profilului lipidic. S-a constatat o asocieră între creșterea nivelului TSH și profilul aterogenic (creșterea nivelului colesterolului total și a LDL-Col).
24. Rămâne de stabilit dacă HoTS este un factor de risc pentru AVC prin efectul său de favorizare a aterosclerozei (hipercolesterolemie, creșterea LDL-col) sau are un efect *per se*, independent.
25. Cercetarea noastră a confirmat faptul că hipotiroidismul subclinic ar putea crește riscul de hipertensiune arterială diastolică.
26. TAs a avut valori mai mici ($M \pm DS: 133.75 \pm 14.33$) la pacienții cu AVC și HoTS, față de pacienții suferind de AVC dar fără HoTS ($M \pm DS: 145.33 \pm 18.27$). Diferența între cele două grupe a fost nesemnificativă statistic la $p < 0.05$, însă a fost statistic semnificativă la $p < 0.01$.
27. Tad, aceasta a fost mai mare la pacienții cu AVC și HoTS (87.5 ± 9.26) în comparație cu Tad la pacienții fără HTS (85.67 ± 11.63), totuși din punct de vedere statistic, diferențele Tad, au fost nesemnificative. Același lucru se poate afirmă despre TAm.

28. Cele mai mari diferențe ($p < 0.05$), în cercetarea noastră s-au constatat pentru valorile TAdf. TA diferențială sau presiunea pulsului este dată de diferența dintre TA sistolică și TA diastolică.
29. Valorile semnificativ mai crescute ale PP, pot fi considerate ca indicator al rigidității arteriale în hipotiroidismul subclinic.
30. Explicația fiziopatologică a TA "pensate" la pacienții cu HoTS se poate explica prin bradicardia, vasoconstricția și rezistența vasculară periferică prezente în deficitul de hormoni tiroidieni. TAdf depinde și de viteza unde pulsului care este standardul de aur al rigidității arteriale.
31. Pacientul hipertensiv, diagnosticat precoce cu hipotiroidism subclinic și tratat cu substituție tiroidiană ar putea evita tratamentul antihipertensiv. Administrarea hormonilor tiroidieni ar reduce, de asemenea, nivel ridicat de colesterol și, prin urmare riscul cerebrovascular total.
32. Screening-ul hipotiroidismului, este esențial dacă pacientul are un nivel mai crescut al colesterolului, surplus ponderal și PP crescută. Diagnosticul precoce și tratamentul de substituție tiroidian aplicat în timp util, ar putea duce la reducerea riscului cardiovascular.
33. Prezenta cercetare demonstrează o asocieră între hipofuncția tiroidiană și prezența mai crescută a plăcilor de aterom la nivelul bifurcației carotidiene (87,5%), în comparație cu pacienții cu AVC fără insuficiență tiroidiană subclinică (68,6%). Acest fapt poate sugera rolul HoTS ca factor de risc pentru ateroscleroză și AVC.
34. „Îmbătrânire vasculară precoce“ – EVA (Early Vascular Aging) – reflectă evoluția precoce a procesului de ateroscleroză, în special la pacienți ce asociază mulți factori de risc, precum hipotiroidismul subclinic.
35. Prezența plăcilor de aterom contribuie la o mai bună stratificare a riscului afectării vasculare.
36. Procentual, obstrucția moderată a carotidelor interne a fost superioară la pacienții cu AVC și HoTS în raport cu pacienții suferind de AVC fără HoTS.

37. Pacienții cu depuneri de plăci ateromatoase carotidiene, mai ales la nivelul bifurcației carotidelor, trebuie să fie considerați pentru evaluări tiroidiene mai amănunțite, pentru a exclude hipotiroidismul subclinic.
38. Evaluarea procesului de ateroscleroză sistemică prin metode neinvazive precum ecografia Doppler carotidiană are un rol important în a depista pacienții cu risc crescut la care aplicarea măsurilor de prevenție și tratament a HoTS are ca rezultat scăderea morbidității sau mortalității cerebrovasculare și creșterea speranței de viață.
39. Efectuarea ecografiei Doppler carotidiene are rolul de a depista pacienții cu risc crescut de a dezvolta accidentul vascular cerebral ischemic și să dea un indiciu asupra procesului de ateroscleroză la nivelul întregului sistem circulator, fapt ce comportă un risc de AVC crescut.
40. HoTS se asociază cu o frecvență mai crescută a plăcilor ateromatoase carotidiene și cu semne de ateroscleroză macrovasculară.
41. Studiul nostru constată că 62,5% dintre pacienții cu AVC și HoTS au avut IMC peste 30 (obezitate gr I), versus 9,3% pacienți cu AVC fără HoTS și 20% pacienți fără AVC și NT.
42. Între valorile BMI la pacienți cu AVC și HoTS (27.94 ± 3.61) și pacienți cu AVC (27.12 ± 4.20), NT nu au existat diferențe statistice semnificative ($p = NS$).
43. Creșteri moderate ale TSH-ului seric cu nivele normale ale FT4 se asociază cu o incidență mai crescută a supraponderii și obezității. Valorile TSH au fost semnificativ crescute ($p < 0.05$) la pacienții cu AVC și HoTS (7.27 ± 2.11), comparativ cu valorile TSH (1.44 ± 0.22) pacienți cu AVC fără HoTS.
44. Cercetarea noastră ne permite să afirmăm că surplusul ponderal și obezitatea sunt factori de risc asociați la pacienții cu HoTS. În consecință, toți pacienții cu risc de AVC ar trebui investigați pentru insuficiența tiroidiană, și investigarea tiroidei să fie considerată parte integrantă în stratificarea riscului de AVC.

45. Proteina C reactivă este unul dintre cei mai studiați markeri ai inflamației, fiind un predictor puternic și independent pentru AVC. Scopul cercetării a fost investigarea prezenței inflamației cronice prin măsurarea concentrației serice a PCR ca factor aterogenetic la pacienții suferind de hipotiroidism subclinic (HoTS) și AVC, versus pacienții cu AVC fără HoTS.
46. Rezultatele noastre au constatat că PCR este cu valori crescute la pacienții cu HoTS care au suferit un accident cerebral. Valoarea medie a PCR a fost net crescută la pacienții cu HoTS și AVC ($3,62 \pm 2,44$ mg/dl) în raport cu pacienții cu AVC fără HoTS ($1,73 \pm 2,12$ mg/dl); diferența a fost semnificativă statistic ($p < 0,05$).
47. Dozarea proteinei C reactive ar fi un indicator bun al hipotiroidismului subclinic. PCR cu valori crescute la pacienții cu HoTS demonstrează rolul mai accentuat al inflamației în agravarea ATS și al riscului de AVC.
48. În general, ghidurile de evaluare a riscului de AVC se focalizează o serie de factori de risc: tensiunea arterială, lipidele sanguine, obezitatea, sedentarismul, fumatul; pentru elaborarea unor strategii terapeutice și profilactice eficiente este important a se lua în considerație și hipotiroidismul subclinic.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Hipotiroidismul subclinic (HoTS), caracterizează situația în care TSH are valori crescute, cu niveluri normale circulante ale triiodotironinei libere (FT3) și ale tiroxinei libere (FT4). HoTS în populația adultă are o prevalență de pînă la 10%.

Cercetările din ultimii 10-15 ani constată o asociere între hipotiroidismul subclinic și bolile ischemice cardiace și cerebrale. Riscul bolilor ischemice cerebrale se corelează cu hipercolesterolemia, inflamația cronică discretă, care, împreună cu alți factori modifică parametrii de coagulare.

În prezenta lucrare ne-am propus: a) să evaluăm asocierea dintre hipotiroidismul subclinic și boala ischemică cerebrală la pacienții suferind de hipotiroidism subclinic, care au suferit accidente vasculare cerebrale, precum și faptul dacă există o modalitate specifică de manifestare a accidentului vascular cerebral la pacienții cu hipotiroidism subclinic; b) să studiem implicarea

hipotiroidismului ca factor de risc pentru accidentul vascular cerebral și nuanțarea profilaxiei și tratamentului și acestuia; c) evaluarea agravării altor factori de risc pentru AVC (dislipidemia, hipertensiunea arterială, indicele de masă corporală, ateroscleroza, factorii proinflamatori), în prezența hipotiroidismului subclinic.

Studiul nostru a demonstrat că accidentul vascular cerebral a survenit la vârste mai tinere (cu cca 5 ani mai devreme) la pacienții cu HoSC în raport cu pacienții normotiroidism.

În cercetarea noastră dislipidemia a fost mai accentuată la pacienții cu hipotiroidism subclinic în raport cu pacienții cu AVC normotiroidieni.

Considerăm ca o contribuție inovativă a tezei punerea în evidență modificările tensiunii arteriale diferențiale (Tadf) la pacienții cu HoSC.

Cercetarea a confirmat faptul că hipotiroidismul subclinic crește riscul de hipertensiune arterială diastolică și de asemenea, a constatat valorilor semnificativ statistic mai crescute ale TA diferențiale (presiunea pulsului), la pacienții cu HoSC, fenomen nementionat în literatura de specialitate națională și internațională. Valorile semnificativ mai crescute ale PP, pot fi considerate indicator al rigidității arteriale în hipotiroidismul subclinic. Tadf depinde și de viteza unde pulsului care este standardul de aur al rigidității arteriale.

Pacientul hipertensiv, diagnosticat precoce cu hipotiroidism subclinic și tratat cu substituție tiroidiană ar putea evita tratamentul antihipertensiv. Administrarea hormonilor tiroidieni reduce, de asemenea, nivel ridicat de colesterol și, prin urmare riscul cerebrovascular total.

Rezultatele noastre au constatat că PCR are valori semnificativ statistic mai crescute la pacienții cu HoTS care au suferit un accident cerebral. PCR cu valori crescute la pacienții cu HoTS demonstrează rolul mai accentuat al inflamației în agravarea ATS și al riscului de AVC.

Depistarea activă și precoce a hipotiroidismului subclinic prin screening sistematic în populația generală ar diminua simțitor riscul accidentelor vasculare cerebrale.

În general, ghidurile de evaluare a riscului de AVC se focalizează pe o serie de factori de risc: tensiunea arterială, lipidele sanguine, obezitatea, sedentarismul, fumatul; pentru elaborarea unor strategii terapeutice și profilactice eficiente este important a se lua în considerație și hipotiroidismul subclinic.

Importanța acestei cercetări constă în primul rând în aplicabilitatea clinică. Pe plan național este deschizătoare unei noi direcții de cercetare, iar pe plan internațional are rolul de completare cât și inovativ. Studiul factorilor de risc pentru AVC, printre care și hipotiroidismul subclinic este deosebit de important din punct de vedere preventiv.

