
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Profilul terapeutic al pacienților obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii cardiace

Doctorand **Alexandra Dădârlat**

Conducător de doctorat Prof. Dr. **Anca Dana Buzoianu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Date epidemiologice ale insuficienței cardiace și ale obezității	17
2. Mecanismele aritmiilor cardiace	19
3. Mecanismele fiziopatologice și particularitățile insuficienței cardiace la persoanele obeze	21
3.1. Fiziopatologia insuficienței cardiace	21
3.2. Particularitățile insuficienței cardiace la pacienții obezi	22
3.3. Valoarea diagnostică și prognostică a biomarkerilor insuficienței cardiace	23
3.4. Adipokinele – posibile linkuri între obezitate și insuficiența cardiacă	26
4. Polimorfismul genetic al sistemului renină-angiotensină-aldosteron	30
5. Profilul terapeutic al pacienților cu obezitate și insuficiență cardiacă	33
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	39
2. Metodologie generală	40
3. Studiul 1. Profilul factorilor de risc și al altor parametri în rândul pacienților obezi cu insuficiență cardiacă	43
3.1. Introducere	43
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	43
3.3. Material și metodă	43
3.4. Rezultate	44
3.5. Discuții	46
3.6. Concluzii	48
4. Studiul 2. Rolul ecocardiografiei și a NT-proBNP-ului în evaluarea pacienților obezi cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială	49
4.1. Introducere	49
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	49
4.3. Material și metodă	49
4.4. Rezultate	50
4.5. Discuții	56
4.6. Concluzii	59
5. Studiul 3. Evaluarea severității comorbidităților asociate la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii, prin utilizarea indicelui de comorbiditate Charlson	61
5.1. Introducere	61
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	61
5.3. Material și metodă	61
5.4. Rezultate	62
5.5. Discuții	65
5.6. Concluzii	66

6. Studiul 4. Polimorfismul genetic al receptorului AT₁ și secreția de leptină la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii	67
6.1. Introducere	67
6.2. Ipoteza de lucru/obiective	69
6.3. Material și metodă	69
6.4. Rezultate	71
6.5. Discuții	79
6.6. Concluzii	81
7. Studiul 5. Valoarea diagnostică și prognostică a biomarkerilor tradiționali și de generație nouă ai insuficienței cardiace la pacienții supraponderali sau obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii. Particularități terapeutice	83
7.1. Introducere	83
7.2. Ipoteza de lucru/obiective	84
7.3. Material și metodă	85
7.4. Rezultate	86
7.5. Discuții	93
7.6. Concluzii	97
8. Studiul 6. Terapia farmacologică și non-farmacologică a pacienților obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii	99
8.1. Introducere	99
8.2. Ipoteza de lucru/obiective	100
8.3. Material și metodă	100
8.4. Rezultate	101
8.5. Discuții	105
8.6. Concluzii	107
9. Discuții generale	109
10. Concluzii generale	119
11. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	121
REFERINȚE	123

Cuvinte cheie: obezitate, insuficiență cardiacă, aritmii cardiace, biomarkeri specifici ai insuficienței cardiace, polimorfismul genetic AT₁ A1166C.

Introducere

Atât insuficiența cardiacă, cât și obezitatea reprezintă probleme actuale majore de sănătate publică, cu o mortalitate și morbiditate ridicate. Obezitatea este un factor de risc tradițional cardiovascular recunoscut, cu o contribuție importantă la apariția insuficienței cardiace. Pacienții obezi prezintă anumite particularități ale diagnosticului, prognosticului și tratamentului insuficienței cardiace. Diagnosticul insuficienței cardiace la pacienții obezi este semnificativ mai dificil, deoarece semnele și simptomele clasice, precum dispneea, scăderea toleranței la efort sunt mai greu de identificat, fereastra ecocardiografică este adeseori dificilă, iar markerii diagnostici și prognostici ai insuficienței cardiace, precum NT-proBNP-ul, sunt mai scăzuți. De aceea, considerăm că este necesară identificarea altor markeri fideli, care să aduce un real beneficiu prevenției, diagnosticării și evaluării corecte a prognosticului insuficienței cardiace în general, și a insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată, în particular.

Țesutul adipos în exces și acumularea ectopică de grăsime induc modificări hemodinamice importante, precum hipervolemia centrală, hiperreactivitatea sistemului nervos simpatic și al sistemului

renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), cât și sinteza și secreția crescută a unor adipokine. Studiile au demonstrat atât prezența fiecărui component al SRAA, cât și a receptorilor angiotensinei II la nivelul adipocitelor. Densitatea adipocitară crescută a receptorilor AT₁ observată la pacienții obezi ar putea avea ca efect și creșterea sensibilității acestora la angiotensina II serică cu activarea consecutivă a proteinelor G heterotrimerice, influențând astfel producția de adipokine. Leptina este unul dintre cei mai cunoscuți hormoni peptidici secretați de țesutul adipos. Implicarea leptinei în dezvoltarea și progresia insuficienței cardiace rămâne și în prezent un subiect extrem de controversat.

Polimorfismele genei receptorului AT₁ se asociază cu un prognostic mai prost al insuficienței cardiace, studiile arătând că polimorfismul uninucleotidic A1166C are consecințe importante asupra remodelării ventriculare. Din păcate, datele existente până la ora actuală despre relația dintre polimorfismul genetic al receptorului AT₁ și insuficiența cardiacă sau alte boli cardiovasculare rămân extrem de controversate. Până în momentul de față, nu există date convingătoare în literatura de specialitate despre relația dintre polimorfismul AT₁ A1166C, insuficiența cardiacă și secreția unor adipokine cheie, precum leptina, la pacienții obezi. Având în vedere frecvența asociere a insuficienței cardiace și a obezității în rândul pacienților întâlniți în practica clinică, semnificația funcțională a unor variante genetice ale componentelor SRAA, puternic implicate în fiziopatologia acestor condiții, ar putea aduce beneficii importante în ceea ce privește prognosticul acestor pacienți.

Pe de altă parte, una dintre principalele cauze ale mortalității în insuficiența cardiacă o reprezintă aritmiile cardiace. Mecanismele implicate în producerea acestora sunt extrem de complexe și complicate, unele dintre acestea fiind deja descrise, altele neelucidate încă. Modificările infiltrative și metaplastice observate la acești pacienți pot induce diverse tulburări de ritm sau de conducere. Mai mult decât atât, hiperreactivitatea simpatică și nivelul crescut al catecolaminelor serice au o contribuție suplimentară importantă în dezvoltarea aritmiilor cardiace. Fibrilația atrială (FiA) este cea mai des întâlnită aritmie la pacienții cu insuficiență cardiacă, indiferent de fracția de ejeție, complicând evoluția acesteia prin riscul tromboembolic asociat și agravarea disfuncției sistolice, cu accentuarea simptomatologiei. Apariția FiA la pacienții cu insuficiență cardiacă este un marker al prognosticului prost.

Tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție scăzută este bine stabilit în ghidurile actuale. Însă, insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată și cea cu fracție de ejeție ușor depreciată prezintă etiologii, fiziopatologii sau expresie fenotipică extrem de heterogene, tratamentul acestora încă reprezentând o provocare pentru medicul clinician. Până în momentul actual niciuna din strategiile terapeutice antineuroendocrine ale insuficienței cardiace cu fracție de ejeție scăzută nu a adus o scădere importantă a morbidității și mortalității pacienților cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată sau ușor depreciată, de aceea noile tendințe sunt de a fenotipa omogen în grupuri de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fiziopatologie asemănătoare.

Așadar, considerăm că studiile asupra factorilor susceptibili de a influența diagnosticul, prognosticul și terapia insuficienței cardiace au o valoare importantă nu numai științifică, dar și în practica clinică.

Scopul lucrării

Lucrarea de față și-a propus, alături de evaluarea complexă a tratamentului pacienților obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii, să realizeze și o caracterizare a profilului clinic, paraclinic și prognostic al acestor bolnavi. Totodată, ne-am propus să investigăm relația dintre polimorfismul genetic A1166C al receptorului AT₁ și secreția de leptină, respectiv a biomarkerilor clasici și noi ai insuficienței cardiace: NT-proBNP, MR-proANP și galectină-3.

Obiectivele lucrării

Studiul de față și-a propus:

1. caracterizarea profilului clinico-biologic și ecocardiografic al pacienților obezi cu insuficiență cardiacă
2. evaluarea severității comorbidităților asociate, prin analiză atât la nivel individual, cât și ca „un întreg”, prin utilizarea Indexului de Comorbiditate Charlson (CCI)
3. urmărirea prevalenței aritmiilor cardiace, în special a fibrilației atriale în rândul bolnavilor obezi și supraponderali cu insuficiență cardiacă

4. evaluarea valorii diagnostice, prognostice și terapeutice a biomarkerilor clasici ai insuficienței cardiace – NT-pro-BNP, precum și a noilor biomarkeri – MR-proANP și galectina-3 la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și diverse aritmii
5. analiza secreției de leptină la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă
6. studierea mutației genetice a receptorilor angiotensinei II subtipul I – AT₁ A1166C la această populație de pacienți, precum și evaluarea relației dintre polimorfismul receptorului AT₁ și valorile serice ale biomarkerilor insuficienței cardiace (NT-proBNP, MR-proANP, galectina-3 și leptina)
7. evaluarea particularităților tratamentului farmacologic și non-farmacologic la pacienții cu insuficiență cardiacă și obezitate și diverse aritmii cardiace

Metodologie generală

S-au inclus în studiu în total 200 de pacienți adulți diagnosticați conform ghidurilor în vigoare cu insuficiență cardiacă și supragreutate, respectiv obezitate internați în cadrul secției de Cardiologie a Spitalului Clinic de Recuperare din Cluj-Napoca, care au semnat consimțământul informat cu privire la participarea în studiu.

Analizele de laborator. Dozările NT-proBNP-ului, MR-proANP-ului, a galectinei-3 și a leptinei s-au efectuat la laboratorul clinic integrat al Spitalului Clinic de Recuperare, Cluj-Napoca. Determinarea polimorfismului genetic AT₁ A1166C cu extracția ADN-ului din fracția de leucocite din sângele integral tratat cu EDTA s-a realizat în laboratorul catedrei de Biochimie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, folosind metoda fenol-cloroform și genotiparea polimorfismului prin metoda PCR, folosind următoarea pereche de primeri 5'-AAAAGCCAAATCCCACTCAA-3' și 5'-CAGGACAAAAGCAGGCTAGG-3'. Variantele genetice s-au determinat prin digestie enzimatică.

Studiul 1

Profilul factorilor de risc și al altor parametri în rândul pacienților obezi cu insuficiență cardiacă

Premise. Pacienții cu supraponderare sau obezitate prezintă anumite particularități ale etiologiei, diagnosticului și tratamentului insuficienței cardiace. Spre exemplu, aceștia dezvoltă mai frecvent insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată, cu etiologie cel mai frecvent ischemică, simptomele apar mai timpuriu, iar valoarea serică a peptidelor natriuretice este mai redusă comparative cu pacienții normoponderali, existând adeseori și dificultăți în ceea ce privește tratamentul acestor bolnavi.

Scopul studiului a fost o caracterizare cât mai acurată a profilului clinic, paraclinic și prognostic al pacienților obezi cu insuficiență cardiacă.

Material și metodă. S-au luat în studiu 80 de pacienți obezi (indice de masă corporală ≥ 30 kg/m²), 56,2% bărbați, cu vârsta medie de $69,75 \pm 9,12$ ani, internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă decompensată în Spitalul Clinic de Recuperare, secția Cardiologie, Cluj-Napoca. Toți pacienții au fost evaluați din punct de vedere al caracteristicilor demografice, clinice, valorilor NT-proBNP, al parametrilor ecocardiografici și al tratamentului.

Rezultate. Cei mai frecvenți factori de risc cardiovasculari întâlniți la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă, în ordinea prevalenței: fumatul (45%), urmat de diabetul zaharat (40%) și hipertensiunea arterială (25,3%). Valoarea medie a NT-pro-BNP a fost foarte crescută – $2887,03 \pm 3157$ pg/ml. De asemenea, valorile NT-proBNP-ului s-au corelat negativ cu fracția de ejeție ventriculară stângă (FEVS) – $r = -0,307$, $p = 0,008$. Această relație a fost semnificativă statistic la pacienții de sex masculin ($r = -0,423$, $p = 0,006$). Totodată, s-a înregistrat o corelație inversă între valorile NT-proBNP-ului și fracțiunile lipidice la pacienții de sex masculin.

Concluzii

1. La pacienții obezi cu insuficiență cardiacă, cei mai frecvenți întâlniți factori de risc au fost: fumatul, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială.
2. Între valorile NT-proBNP și fracțiunile lipidice, a existat o corelație inversă, cu semnificație statistică doar la sexul masculin.

3. La bărbați, relația dintre valorile fracției de ejeție și NT-proBNP a fost indirectă, cu semnificație statistică.

Studiul 2

Rolul ecocardiografiei și a NT-proBNP-ului în evaluarea pacienților obezi cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială

Scop. Analizarea particularităților pacienților obezi cu insuficiență cardiacă, stratificați în 3 grupe în funcție de fracția de ejeție ventriculară stângă (FE) – păstrată ($\geq 50\%$), ușor depreciată (40-49%) și scăzută ($< 40\%$).

Material și metodă. Studiul a cuprins 126 de pacienți supraponderali și obezi (indicele de masă corporală $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), cu o vârstă medie de $70,45 \pm 9,12$ ani internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă decompensată.

Rezultate și concluzii

1. Cel mai frecvent factor precipitant al insuficienței cardiace cronice care a dus la internarea pacienților a fost fibrilația atrială cu răspuns ventricular rapid.
2. Factorul etiologic cel mai des întâlnit al insuficienței cardiace la populația studiată a fost cardiopatia ischemică, urmată de valvulopatii.
3. NT-proBNP-ul are o valoare diagnostică și prognostică importantă la pacienții cu obezitate și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată sau ușor depreciată.
4. Nivelurile serice ale NT-proBNP-ului nu au fost influențate de vârstă, prezența HTA, a fumatului, a hipertrofiei ventriculare stângi sau a dilatării atriale.
5. Nivelurile serice ale NT-proBNP-ului au fost influențate de prezența fibrilației atriale și a diabetului zaharat.
6. Valorile NT-proBNP s-au corelat negativ cu IMC-ul numai la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată, în celelalte grupuri, NT-proBNP nu a fost influențat semnificativ de IMC.
7. S-a constatat o relație inversă între valorile NT-proBNP-ului și clearance-ul creatininei la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor depreciată.
8. Clearance-ul creatininei și prezența fibrilației atriale au fost factori predictori independenți ai valorilor NT-proBNP-ului crescute.

Studiul 3

Evaluarea severității comorbidităților asociate la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii, prin utilizarea indicelui de comorbiditate Charlson

Premise. Este bine cunoscut faptul că pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată sau ușor depreciată, precum pacienții cu supraponderare sau obezitate asociază în mod frecvent diverse comorbidități cardiovasculare, cum ar fi fibrilația atrială, hipertensiunea arterială, dar și patologii variată non-cardiovasculară: boală pulmonară obstructivă cronică, boală renală cronică, anemie, diabet zaharat, cancer. În prezent, când speranța de viață este în continuă creștere, comorbiditățile joacă un rol central și extrem de important în prognosticul și evoluția insuficienței cardiace. Mai mult decât atât, noile terapii promițătoare ale insuficienței cardiace pot să derive chiar din tratarea acestor comorbidități.

Scop. Evaluarea atât individuală a severității comorbidităților asociate de pacienții obezi cu insuficiență cardiacă, cât și ca „un întreg”, prin utilizarea Indexului de Comorbiditate Charlson (CCI). Scorul Indexului de Comorbiditate Charlson este cel mai cunoscut și utilizat instrument folosit în evaluarea comorbidităților, dovedindu-și acuratețea în precizarea mortalității și la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Material și metodă. Au fost incluși în studiu un număr de 126 de pacienți supraponderali și obezi (indicele de masă corporală $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), cu o vârstă medie de $70,45 \pm 9,12$ ani, internați în Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca pentru fenomene de decompensare cardiacă. Pentru evaluarea severității comorbidităților asociate am utilizat indicele de comorbiditate Charlson (CCI), scorul variind de la 1

(prezența doar a insuficienței cardiace) la 30 (comorbiditate extinsă). Calcularea scorului de comorbiditate Charlson s-a efectuat folosind calculatorul gratuit online.

Rezultate și concluzii

1. Peste jumătate dintre pacienții luați în studiu au avut un scor CCI crescut.
2. Pacienții cu insuficiență cardiacă cu scor CCI scăzut au fost mai tineri.
3. Prevalența crescută a scorului de comorbiditate Charlson ≥ 5 , care se asociază cu o mortalitate la un an crescută, s-a observat în toate cele 3 grupuri de pacienți cu insuficiență cardiacă, indiferent de valoarea fracției de ejeție ventriculară stângi.
4. Scorul de risc CCI nu a fost influențat de dezvoltarea fibrilației atriale, a hipertensiunii arteriale sau de diferiți parametri ecocardiografici, cum ar fi disfuncția diastolică ventriculară stângă, hipertensiunea pulmonară, dimensiunile ventriculului stâng sau dilatarea atrială stângă.
5. Nu au existat diferențe semnificativ statistice în ceea ce privește scorul de risc CCI în funcție de gradul obezității.
6. Valorile NT-proBNP s-au corelat indirect cu scorul CCI la pacienții cu insuficiență cardiacă cu FE ușor depreciată.
7. Alături de biomarkerii clasici ai insuficienței cardiace, scorul CCI poate fi un instrument extrem de util în practica clinică pentru predicția riscului și stratificarea acurată a pacienților obezi cu insuficiență cardiacă cu diverse comorbidități.

Studiul 4

Polimorfismul genetic al receptorului AT₁ și secreția de leptină la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii

Premise. Rolul țesutului adipos în fiziopatologia insuficienței cardiace este unul extrem de important, reprezentând atât un rezervor energetic esențial, cât și un organ endocrin, care secretă numeroși factori bioactivi. Acești markeri biologici sunt esențiali în descrierea mecanismelor fiziopatologice ale insuficienței cardiace, bineînțeles cu implicații în descoperirea unor noi ținte terapeutice.

Scop. Studiarea relației dintre valorile serice ale leptinei și prezența polimorfismului univucleotidic A1166C al receptorului AT₁ la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă, cât și analiza modului în care sunt tratați pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii. S-au luat în considerare atât tratamentul medicamentos, cât și cel intervențional (în special procedurile de ablație).

Material și metodă. Am inclus în studiu un număr de 88 de pacienți supraponderali și obezi (indicele de masă corporală ≥ 25 kg/m²), cu o vârstă medie de 69 ± 9 ani, internați în Spitalul Clinic de Recuperare Cluj pentru fenomene de decompensare cardiacă, între anii 2016-2018. S-a determinat concentrația leptinei serice, prin metoda ELISA, cât și polimorfismul genetic al receptorului AT₁ A1166C în cadrul Catedrei de Biochimie a Facultății de Medicină.

Rezultate și concluzii

1. Studiul de față demonstrează existența unei secreții crescute de leptină (valorile medii ale leptinei serice au fost de $33,6 \pm 33,3$ ng/ml, iar valoarea mediană a fost de 25 ng/ml), adipokină cu importante efecte cardiovasculare, la pacienții supraponderali sau obezi cu insuficiență cardiacă, valorile fiind direct proporționale cu valoarea IMC-ului ($r = 0,347$, $p = 0,001$).
2. La pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii, leptina nu s-a corelat cu valoarea NT-proBNP-ului sau fracția de ejeție ventriculară stângă.
3. Pacienții supraponderali sau obezi cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială au prezentat anumite particularități, și anume dilatația atriului stâng, valori mai scăzute ale HDL-colesterolului, însă valoarea NT-proBNP-ului nu a fost semnificativ crescută față de pacienții fără această aritmie.
4. Valorile leptinei nu au fost influențate de prezența fibrilației atriale.
5. Peste jumătate dintre pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii au prezentat mutații potențial patogene (AC-heterozigot și CC-homozigot).

- Pacienții stratificați în funcție de genotipul A1166C nu au prezentat valori ale leptinei serice semnificativ diferite, chiar dacă pacienții cu formă homozigotă au prezentat valori mult mai mari de leptină decât cei cu formă heterozigotă și negativă.

Studiul 5

Valoarea diagnostică și prognostică a biomarkerilor tradiționali și de generație nouă ai insuficienței cardiace la pacienții supraponderali sau obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii. Particularități terapeutice

Premise. Deși unele studii demonstrează rolul leptinei în formularea prognosticului pacienților cu insuficiență cardiacă, după cum am demonstrat în studiul precedent acesta poate fi atenuat în prezența obezității. Mai mult decât atât, determinarea mai multor biomarkeri la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă poate aduce date noi, utile în caracterizarea și stratificarea mai acurată a riscului în rândul acestui subgrup eterogen de bolnavi.

Scop. Evaluarea rolului biomarkerilor noi ai insuficienței cardiace, precum MR-proANP și galectina-3 în stratificarea riscului pacienților supraponderali sau obezi diagnosticați cu insuficiență cardiacă, precum și investigarea posibilelor corelații dintre aceștia și nivelurile de leptină.

Material și metodă. Dozarea NT-proBNP-ului s-a efectuat în ziua internării prin metoda de chemiluminescență, iar pentru MR-proANP și galectina-3 s-a folosit metoda ELISA, utilizând kit-urile obținute prin intermediul grantului PCD al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”. Totodată, tuturor pacienților li s-a determinat mutația genetică a receptorului AT₁ A1166C.

Rezultate și concluzii

- Pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii au prezentat valori mult crescute ale tuturor biomarkerilor studiați (NT-proBNP, MR-proANP, galectină-3, leptină).
- Dintre biomarkerii studiați, doar NT-proBNP-ul a fost semnificativ influențat de funcția renală, existând o relație invers proporțională între valorile NT-proBNP-ului și clearance-ul creatininei.
- Valorile MR-proANP-ului și ale galectinei-3 nu au variat semnificativ în funcție de IMC, o corelație indirectă semnificativă fiind înregistrată în cazul NT-proBNP-ului.
- Fibrilația atrială nu a influențat nivelurile de NT-proBNP, MR-proANP, galectină-3 și leptină.
- Totodată, disfuncția diastolică de tip pseudonormal sau restrictiv a fost mult mai des întâlnită la pacienții cu valori ale galectinei-3 crescute.
- Nu s-a găsit o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între biomarkerii specifici insuficienței cardiace și secreția de leptină la pacienții supraponderali sau obezi cu insuficiență cardiacă.
- Tratamentul pacienților obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii s-a realizat în concordanță cu recomandările ghidurilor de specialitate, cu excepția diureticelor care au fost subutilizate.
- Pacienții sub tratament cu antagoniști ai receptorilor aldosteronici nu au prezentat valori semnificativ mai reduse ale galectinei-3 în comparație cu cei fără acest tratament.
- Cea mai mare parte a pacienților obezi cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială au beneficiat de terapie anticoagulantă, în special de noile anticoagulante orale.
- Pacienții purtători de mutații A1166C cu potențial patogen: AC și CC au prezentat valori semnificativ mai crescute ale galectinei-3, față de cei negativi AA. Ceilalți biomarkeri studiați (MR-proANP și NT-proBNP) nu au variat semnificativ în funcție de genotipul AT₁ A1166C.

Studiul 6

Terapia farmacologică și non-farmacologică a pacienților obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii

Premise. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată și cea cu fracție de ejeție ușor depreciată prezintă etiologii, fiziopatologii sau expresie fenotipică extrem de heterogene și niciuna dintre strategiile terapeutice antineuroendocrine de clasă I ale insuficienței cardiace cu fracție de ejeție scăzută

nu și-a dovedit încă eficacitatea în îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți. Antagonizarea efectelor angiotensinei II prin folosirea blocanților receptorilor AT₁, receptori bine exprimați la nivelul țesutului adipos, ar putea fi superioară inhibiției enzimei de conversie a angiotensinei cu ajutorul IECA în tratamentul insuficienței cardiace cronice la pacienții obezi.

Scop. Studiul de față și-a propus analiza modului în care sunt tratați pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii și sublinierea anumitor particularități terapeutice, în condițiile în care ghidurile curente recunosc lipsa de date convingătoare, mai ales în cazul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție prezerată sau ușor depreciată. S-au luat în considerare atât tratamentul medicamentos, cât și cel intervențional (în special procedurile de ablație).

Material și metodă. Au fost incluși în studiu un număr de 130 de pacienți supraponderali și obezi (indicele de masă corporală $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), cu o vârstă medie de $70,39 \pm 8,98$ ani, 55,4% bărbați, internați în Spitalul Clinic de Recuperare Cluj-Napoca. Dintre aceștia, 46,2% au fost diagnosticați cu fibrilație atrială. Strategia terapeutică intra-spitalicească a fost analizată la toți pacienții, ținând cont de comorbiditățile asociate sau efectele adverse imediate.

Rezultate. În general, pacienții incluși în studiu au primit tratament recomandat de ghidul actual european de insuficiență cardiacă. Astfel, principalele clase de medicamente recomandate la externare au fost IECA/BRA (în caz de intoleranță la IECA sau tuse iritativă) împreună cu betablocante (mai ales la pacienții cu o fracție de ejeție FE < 40%), antagoniștii aldosteronului (la toți pacienții cu FE < 35% și o parte din cei cu FE > 40%), ivabradină, digoxin. În ceea ce privește tratamentul diuretic cu antagoniști aldosteronici, 32 pacienți (56%) dintre pacienții cu HfpEF au fost tratați cu spironolactonă, iar tratamentul cu eplerenonă a fost urmat de doar 4 pacienți (3,1%). IECA au fost indicați în cea mai mare proporție la pacienții cu fracție de ejeție păstrată ($p = 0,034$), sartanii și nitrații la cei cu fracție ușor depreciată ($p = 0,0054$, respectiv $0,0001$). Combinația sacubitril/valsartan a fost prescrisă doar la un număr mic de bolnavi cu fracție de ejeție ușor depreciată. În ceea ce privește restul medicației, nu au existat diferențe semnificative referitoare la funcția sistolică a ventriculului stâng. Medicamentul antiaritmice cel mai des utilizat a fost amiodarona, administrată la 23,84% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă în general, respectiv la 51,6% dintre cei cu fibrilație atrială. Pentru prevenția evenimentelor tromboembolice, tratamentul cu anticoagulante a fost prescris tuturor pacienților cu fibrilație atrială: acenocumarol – 30%, anticoagulante orale cu acțiune directă (DOAC) – 70%. În ceea ce privește procedura de ablație a fibrilației atriale, aceasta s-a realizat la 6 pacienți (4,6%).

Concluzii

1. Studiul de față aduce date importante asupra terapiei intraspitalicești a pacienților obezi cu insuficiență cardiacă, demonstrând particularități și în ceea ce privește tratamentul acestora.
2. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă, prescrierea medicamentelor specifice acestei afecțiuni a respectat recomandările ghidurilor actuale de insuficiență cardiacă.
3. Tratamentul pacienților obezi cu fibrilație atrială, deși prezintă anumite particularități, a fost identic cu cel al bolnavilor fără fibrilație atrială, cu excepția medicației anticoagulante și antiaritmice.
4. Procedurile de ablație a fibrilației atriale s-au efectuat doar într-un număr mic de cazuri.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Teza aduce o serie de lucruri noi, originale în ceea ce privește fenomenul cunoscut sub numele de „paradoxul obezității” din insuficiența cardiacă, la o categorie specială de bolnavi – cei cu aritmii:

1. Semnificația NT-proBNP

În primul rând se demonstrează faptul că și la pacienții cu insuficiență cardiacă, și cu aritmii, cu cât au un grad mai mare de obezitate, cuantificat prin determinarea IMC-ului, cu atât au valori mai scăzute ale NT-proBNP-ului (peptidă recomandată de ghidurile de specialitate pentru confirmarea diagnosticului de insuficiență cardiacă). Acest lucru este mult mai evident la cei cu fracție de ejeție păstrată. Această relație s-a regăsit și între NT-proBNP și fracția de ejeție, respectiv fracțiunile lipidice, în special la pacienții de sex masculin. Clearance-ul creatininei și prezența fibrilației atriale au fost factori predictorii independenți ai valorilor NT-proBNP-ului crescute.

2. Evaluarea severității comorbidităților asociate prin utilizarea indicelui de comorbiditate Charlson

Indiferent de valoarea fracției de ejeție, s-a observat o prevalență crescută a scorului de comorbiditate Charlson ≥ 5 , cu semnificație de mortalitate la 1 an crescută la această categorie de pacienți. Mai mult chiar, valorile NT-proBNP-ului s-au corelat indirect cu scorul Charlson la bolnavii cu fracție de ejeție mai scăzută. Astfel, putem considera că alături de biomarkerii clasici ai insuficienței cardiace, scorul Charlson poate fi un instrument extrem de util în practica clinică pentru predicția riscului în rândul pacienților obezi cu insuficiență cardiacă, aritmici, cu diverse comorbidități.

3. Valoarea diagnostică și prognostică a biomarkerilor tradiționali și de generație nouă

Pacienții obezi cu insuficiență cardiacă și aritmii au prezentat valori mult crescute ale tuturor biomarkerilor studiați (NT-proBNP, MR-proANP, Gal-3, leptină), cu toate că prezența fibrilației atriale nu a influențat valoarea acestora. Mai mult decât atât, valoarea IMC-ului nu a modificat semnificativ valorile serice ale MR-proANP-ului, galectinei-3, respectiv ale leptinei, păstrându-și acuratețea diagnostică (nu există cercetări în acest sens în literatura de specialitate). Disfuncția diastolică de tip pseudonormal sau restrictiv a fost mult mai des întâlnită la pacienții cu valori ale Gal-3 crescute, ceea ce reprezintă un alt aspect nestudiat până în prezent. Menționăm că abordarea multi-marker a acestor pacienți cu diverse comorbidități asociate poate pava calea spre o terapie personalizată.

4. Relația dintre polimorfismul genetic al receptorului AT₁ și unii biomarkeri caracteristici insuficienței cardiace

Aceste corelații nu au mai fost studiate. În lucrarea de față, valorile biomarkerilor specifici insuficienței cardiace (NT-proBNP, MR-proANP) nu au fost influențate de prezența sau nu a diferitelor tipuri ale polimorfismului genetic A1166C a receptorului AT₁, cu excepția galectinei-3 semnificativ mai crescută în prezența mutațiilor potențial patogene. Astfel, se poate specula că prezența unor valori crescute ale galectinei la bolnavii cu polimorfism patogen A1166C poate fi însoțită de un prognostic mai prost al insuficienței cardiace, prognostic conferit pe de o parte de mutația genetică a receptorului AT₁, iar pe de altă parte chiar de acest biomarker. Totodată este de subliniat un alt aspect important – pacienții cu forma homozigotă au prezentat valori mult mai mari de leptină decât cei cu formă heterozigotă și negativă.

5. Tratament

Nu toți pacienții cu mutații patogene A1166C ale receptorului AT₁ au beneficiat de terapie cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron; ei au fost administrați la peste trei sferturi dintre aceștia.

PhD Thesis – ABSTRACT

Therapeutic profile of obese heart failure patients with cardiac arrhythmias

PhD Candidate **Alexandra Dădârlat**

PhD Advisor Prof. Dr. **Anca Dana Buzoianu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Table of Contents

INTRODUCTION	13
ACTUAL STATE OF KNOWLEDGE	
1. Epidemiological data of heart failure and obesity	17
2. Cardiac arrhythmias mechanisms	19
3. Physiopathological mechanisms and particularities of heart failure in patients with obesity	21
3.1. Heart failure's physiology	21
3.2. Heart failure's particularities in obese population	22
3.3. Diagnostic and prognostic value of heart failure biomarkers	23
3.4. Adipokines – possible links between obesity and heart failure	26
4. Renin-angiotensin-aldosterone system genetic polymorphisms	30
5. Therapeutic profile of obese heart failure patients	33
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Background/objectives	39
2. General methodology	40
3. Study 1. Profile of cardiovascular risk factors and other parameters among heart failure patients with obesity	43
3.1. Introduction	43
3.2. Working hypothesis/objectives	43
3.3. Materials and methods	43
3.4. Results	44
3.5. Discussions	46
3.6. Conclusion	48
4. Study 2. The role of echocardiography and NT-proBNP in the evaluation of obese heart failure patients with atrial fibrillation	49
4.1. Introduction	49
4.2. Working hypothesis/objectives	49
4.3. Materials and methods	49
4.4. Results	50
4.5. Discussions	56
4.6. Conclusion	59
5. Study 3. The assessment of the associated co-morbidities severity using the Charlson Comorbidity Index Score in obese heart failure patients with cardiac arrhythmias	61
5.1. Introduction	61
5.2. Working hypothesis/objectives	61
5.3. Materials and methods	61
5.4. Results	62
5.5. Discussions	65
5.6. Conclusion	66

6. Study 4. The relationship between AT₁ receptor genetic polymorphism and leptin secretion in obese heart failure patients	67
6.1. Introduction	67
6.2. Working hypothesis/objectives	69
6.3. Materials and methods	69
6.4. Results	71
6.5. Discussions	79
6.6. Conclusion	81
7. Study 5. Diagnostic and Prognostic value of heart failure traditional and new biomarkers in overweight and obese patients with cardiac arrhythmias. Therapeutic particularities	83
7.1. Introduction	83
7.2. Working hypothesis/objectives	84
7.3. Materials and methods	85
7.4. Results	86
7.5. Discussions	93
7.6. Conclusion	97
8. Study 6. Pharmacological and non-pharmacological therapy in obese patients with heart failure and arrhythmias	99
8.1. Introduction	99
8.2. Working hypothesis/objectives	100
8.3. Materials and methods	100
8.4. Results	101
8.5. Discussions	105
8.6. Conclusion	107
9. General discussions	109
10. General conclusions	119
11. Originality and innovative contributions of the thesis	121
REFERENCES	123

Key words: obesity, heart failure, specific biomarkers in heart failure, A1166C genetic polymorphism of AT₁ receptor.

Introduction

Heart failure and obesity represent major public health issues worldwide with climbing prevalence. Obesity is an independently traditional acknowledged cardiovascular risk factor, with an important contribution to the development of heart failure. Obese patients present several particularities in terms of heart failure diagnosis, treatment and prognosis. Heart failure's diagnosis may be challenging in these patients due to the fact that usually obese patients are presenting dyspnoea, oedema, a decreased exercise capacity, but also low acoustic echocardiographic images which limits the diagnostic accuracy. Moreover, the specific biomarkers in heart failure, such as NT-proBNP are found in lower concentrations in obese patients. Therefore, we believe that finding other accurate markers would be of great benefit in taking prevention measures, but also in the diagnosis and prognosis evaluation of obese heart failure patients, especially in those with preserved ejection fraction.

Excessive adipose tissue and ectopic fat accumulation induces important hemodynamic changes, such as central hypervolemia, sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) hyperreactivity, as well as increased adipokines synthesis and secretion. Studies have shown the expression and localization of all the RAAS components, and also angiotensin II receptors in human.

Moreover, the high expression of the AT₁ receptors in the adipose tissue observed in obese patients may increase the sensitivity to serum angiotensin II with subsequent activation of the heterotrimeric G proteins, thus influencing the production of adipokines. Leptin is one of the most well-known peptide hormones secreted mainly by the white adipose tissue. Hyperleptinemia is commonly found in obese patients and is associated with endothelial dysfunction, oxidative stress, cardiomyocyte hypertrophy and vascular smooth muscle cell proliferation. The existing data on the implications of leptin in heart failure development and progression is still contradictory.

The potentially pathogenic AT₁ A1166C genotypes are associated with a worse prognosis in heart failure patients because of important ventricular remodelling effects. Unfortunately, the existing studies show contradictory results regarding its implication in heart failure or other cardiovascular diseases development. Moreover, the functional significance of AT₁ A1166C polymorphism on adipocyte secretion of leptin in obese heart failure patients has not been studied so far. Also, considering the frequent association of obesity and heart failure among patients in clinical practice, the functional significance of RAAS components genetic variants can bring important benefits to the prognosis of these patients.

On the other hand, one of the major mortality causes in heart failure is cardiac arrhythmias. The mechanisms involved in arrhythmias development are extremely complex and complicated, some of them being already described, but others still remain unknown. The infiltrative and metaplastic changes observed in obese patients may induce various rhythm or conduction disorders. These changes occur when the adipose cells from the epicardial level accumulate between the myocyte fibers or induce local degeneration. Moreover, sympathetic hyperreactivity and catecholamine elevated serum levels have an important additional contribution to the development of cardiac arrhythmias. Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia found in patients with heart failure, complicating its progression through associated thromboembolic risk and worsening of systolic dysfunction. AF development in patients with heart failure is a marker of poor prognosis.

The treatment of heart failure with reduced ejection fraction is well established in current guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. Unfortunately, despite all these remarkable advances in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction, it remains a continuously growing public health issue. Besides, heart failure with preserved ejection fraction and mid-ranged ejection fraction have an extremely heterogeneous etiology, pathophysiology and phenotype expression, their treatment being challenging and complex. None of the class I anti-neuroendocrine therapeutic strategies for heart failure with reduced ejection fraction has so far proven its effectiveness in improving the prognosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction, and mid-ranged ejection fraction, respectively. Studies show that 45% of heart failure patients on chronic treatment with ACEIs maintain high serum angiotensin II concentrations. This could be explained by the poor inhibition of angiotensin converting enzyme produced in the tissues. Antagonizing the effects of angiotensin II by using AT₁ receptors blockers, which seem to be well expressed in adipose tissue, might be superior to ACEIs in the treatment of chronic heart failure in patients with obesity.

Therefore, we consider that investigating several factors likely to influence heart failure's diagnosis, prognosis and therapy has important scientific, but also clinical value.

Scope of the thesis

The current study aimed to assess the treatment of obese patients with heart failure and arrhythmias, but also their clinical, paraclinical and prognostic particularities. Also, we aimed to investigate the relationship between AT₁ receptor A1166C gene polymorphism and leptin secretion. Also, the traditional and new heart failure biomarkers, such as NT-proBNP, MR-proANP and galectin-3 levels were evaluated in the presence of different A1166C genotypes and in relation to leptin secretion.

Objectives of the thesis

The main objectives of this study were:

1. clinical, biological and echocardiographic characterization of obese patients with worsening heart failure admitted to the Clinical Rehabilitation Hospital, Cardiology Department, Cluj-Napoca
2. evaluation of the severity of their comorbidities by individual analysis and also by using the Charlson Comorbidity Index (CCI)

3. describing the prevalence of cardiac arrhythmias, especially atrial fibrillation among overweight and obese patients with heart failure
4. evaluation of the diagnostic, prognostic and therapeutic value of traditional and also heart failure biomarkers, such as NT-pro-BNP, MR-proANP and galectin-3 in obese patients with heart failure and various cardiac arrhythmias
5. leptin secretion analysis in obese patients with heart failure
6. study of angiotensin II receptor subtype I – AT₁ A1166C genetic mutation in this patient population, as well as the evaluation of its relationship with leptin and galectin-3 secretion
7. describing the particularities of pharmacological and non-pharmacological treatment in patients with heart failure and obesity with various cardiac arrhythmias

General methodology

The study included a total number of 200 overweight and obese patients, diagnosed with chronic heart failure, according to the guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, admitted to the Clinical Rehabilitation Hospital, Cardiology Department, Cluj-Napoca. The patients included in the study were informed about the study protocol and gave their informed consent.

Biochemical determination. Dosage of NT-proBNP was performed on the day of admission and its measurement was carried out using the chemiluminescence method. MR-proANP and galectin-3 levels were determined using the ELISA method. The determination of the genetic polymorphism AT₁ A1166C was performed in the laboratory of the Biochemistry Department of the “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy using the phenol-chloroform method and the genotyping of the polymorphism using the PCR method. The following pair of primers 5'-AAAAGCCAAATCCCACTCAA-3' and 5'-CAGGACAAAAGCAGGCTAGG-3' were used. Genetic variants were determined by enzymatic digestion.

Study 1

Profile of cardiovascular risk factors and other parameters among heart failure patients with obesity

Introduction. Patients with overweight or obesity present several particularities in terms of aetiology, diagnosis and treatment of heart failure. For example, they develop more frequently heart failure with preserved ejection fraction, the most common etiology is ischemic, early symptoms, and the natriuretic peptides serum concentrations are lower compared to lean patients. Also, heart failure's treatment is usually more complicated in this population.

Objectives. The aim of this study was to describe the clinical, paraclinical and prognostic profile of heart failure obese patients.

Materials and methods. This study enrolled 80 obese (body mass index ≥ 30 kg/m²) patients, 56.2% men with average age ranged of 69.75 ± 9.12 years who were hospitalized for decompensated heart failure in the Rehabilitation Hospital, Cardiology-Department, Cluj-Napoca, Romania. Baseline characteristics, clinical presentation, NT-proBNP values, echocardiographic parameters and in-hospital therapies were evaluated.

Results. The most frequent associated risk factor was smoking (45%), followed by diabetes mellitus (40%) and arterial hypertension (25%). The mean NT-pro-BNP registered levels were 2887.03 ± 3157 pg/ml. NT-proBNP negatively correlated with left ventricular ejection fraction- $r = -0.307$, $p = 0.008$. This relationship was statistically significant in male patients ($r = -0.423$, $p = 0.006$). Also, an inverse relationship was found between NT-pro-BNP levels and plasma lipid fractions in men.

Conclusions

1. The most frequent cardiovascular risk factors in obese heart failure population were: smoking, diabetes mellitus and arterial hypertension.
2. An inverse relationship was found between NT-pro-BNP levels and plasma lipid fractions in men.
3. NT-proBNP negatively correlated with left ventricular ejection fraction in male patients

Study 2

The role of echocardiography and NT-proBNP in the evaluation of obese heart failure patients with atrial fibrillation

Objectives. We aimed to study the particularities of obese heart failure patients stratified into three groups depending on the left ventricular ejection fraction: with reduced ($< 40\%$), preserved ($\geq 50\%$), and mid-range (40-49%) ejection fraction.

Materials and methods. We enrolled 126 overweight and obese patients (body mass index ≥ 25 kg/m²), with a mean age of 70.45 ± 9.12 years hospitalized for worsening heart failure.

Results and conclusions

1. The most frequent precipitating factor for admission was atrial fibrillation with rapid ventricular response.
2. The main etiology of heart failure in our patients was ischemic, followed by valvular heart disease.
3. NT-proBNP has an important diagnostic and prognostic value in patients with obesity and heart failure with preserved or mid-range ejection fraction.
4. NT-proBNP serum concentrations were not significantly influenced by age, arterial hypertension, smoking status, or the presence of echocardiographic left ventricular hypertrophy or atrial dilatation.
5. NT-proBNP levels were influenced by the presence of atrial fibrillation and diabetes mellitus.
6. NT-proBNP values negatively correlated with BMI in patients with heart failure with preserved ejection fraction, but in the other groups, NT-proBNP was not significantly modified by BMI.
7. An inverse relationship was found between NT-proBNP values and creatinine clearance in patients with heart failure with mid-range ejection fraction.
8. Creatinine clearance and the presence of atrial fibrillation were independent predictors of elevated NT-proBNP values.

Study 3

The assessment of the associated co-morbidities severity using the Charlson Comorbidity Index Score in obese heart failure patients with cardiac arrhythmias

Introduction. Overweight or obese patients commonly develop heart failure with preserved or mid-range ejection fraction. Also, they frequently associate various cardiovascular comorbidities, such as atrial fibrillation or arterial hypertension, and non-cardiovascular comorbidities, such as chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, anemia, diabetes mellitus, cancer. Nowadays, when life expectancy is steadily rising, comorbidities play a central role in the progression and prognosis of heart failure. Moreover, the new promising therapies of heart failure may even derive from treating these comorbidities.

Objectives. The aim of the current study was to investigate their risk in the presence of comorbidities. The assessment of the comorbidities severity was performed using the Charlson Comorbidity Index score (CCI). The CCI is an extensively studied and validated predictive tool to assess comorbidity that has been shown to predict mortality.

Materials and methods. We enrolled 126 overweight and obese (body mass index ≥ 25 kg/m²) patients who were hospitalized for worsening heart failure. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was calculated in order to evaluate the severity of comorbidity with a score ranging from 1 (only heart failure present) to 30 (extensive comorbidity). The comorbidity risk was evaluated as low if CCI ≤ 2 , moderate CCI 3-4 and high CCI ≥ 5 .

Results and conclusions

1. More than a half of the studied patients had a high CCI score.
2. Heart failure patients with low CCI score ≤ 2 were younger.
3. High CCI score ≥ 5 which is associated with an increased yearly mortality was observed in all three groups of patients with heart failure, regardless of the left ventricular ejection fraction value.

4. CCI risk score was not statistically significant influenced by the presence of atrial fibrillation, arterial hypertension, or various echocardiographic parameters, such as left ventricular diastolic dysfunction, arterial pulmonary hypertension, left ventricle chamber dimensions, or left atrial dilatation.
5. There were no statistically significant differences in the CCI risk score depending on the degree of obesity.
6. NT-proBNP values correlated indirectly with the CCI score in heart failure patients with mid-range ejection fraction.
7. In addition to the heart failure traditional biomarkers, the CCI score may be an extremely useful tool in clinical practice for risk prediction and accurate stratification of obese heart failure patients with heart failure with associated comorbidities.

Study 4

The relationship between AT₁ receptor genetic polymorphism and leptin secretion in obese heart failure patients

Introduction. The role of the adipose tissue in heart failure's pathophysiology is extremely important by representing both an essential energy reservoir and an endocrine organ. It secretes numerous bioactive factors with major implications in the heart failure's pathophysiological mechanisms, representing also new therapeutic targets. Therefore, adipokines and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) components are secreted by the adipose tissue. Leptin represents one of the most well-known adipokines. The implication of leptin in the development and progression of heart failure remains an extremely controversial topic. On the other hand, the relationship between leptin and RAAS is still incompletely described in obese heart failure patients.

Objectives. The aim of the study was to investigate a possible relationship between leptin serum values and the presence of AT₁ receptor A1166C polymorphism in overweight and obese heart failure patients with cardiac arrhythmias. Also, both pharmacological and non-pharmacological managements (especially ablation procedures) were evaluated.

Materials and methods. The study included 88 overweight and obese patients, admitted to the Cardiology service of the Clinical Rehabilitation Hospital, Cardiology Department, Cluj-Napoca, Romania for cardiac decompensation events. Leptin levels were determined using the ELISA method, using a quantitative sandwich enzyme immunoassay technique. AT₁ A1166C genetic polymorphism was determined at Biochemistry laboratory, using the method mentioned in the general methodology chapter.

Results and conclusions

1. This study demonstrates increased leptin secretion in obese heart failure patients mean serum leptin values (33.6 ± 33.3 ng/ml, and the median value was 25 ng/ml), an adipokine with major cardiovascular effects, its levels being directly proportional to the BMI value ($r = 0.347$, $p = 0.001$).
2. In obese heart failure patients with cardiac arrhythmias, leptin did not correlate with the value of NT-proBNP or the left ventricular ejection fraction.
3. Overweight or obese patients with heart failure and atrial fibrillation exhibited some particularities, such as left atrial dilatation and lower HDL-cholesterol values, but the NT-proBNP value was not significantly higher than in patients without this arrhythmia.
4. Leptin values were not influenced by the presence of atrial fibrillation.
5. More than half of overweight and obese patients with heart failure and cardiac arrhythmias were carriers for A1166C pathogenic mutations (AC-heterozygote and CC-homozygotes).
6. Patients stratified according to the A1166C genotype did not show significantly different serum leptin values, even if homozygous patients had higher leptin levels than those with heterozygous and negative forms.

Study 5

Diagnostic and prognostic value of heart failure traditional and new biomarkers in overweight and obese patients with cardiac arrhythmias. Therapeutic particularities

Introduction. There are studies demonstrating the predictive role of leptin patients with heart failure. But, as demonstrated in the previous study, it may be attenuated in the presence of obesity. So, a multi-biomarker strategy in obese patients with heart failure may bring more accurate data useful in the characterization and stratification of the risk among this heterogeneous subgroup of patients.

Objectives. The present study aimed to assess the role of specific heart failure biomarkers in overweight and obese patients diagnosed with heart failure, depending on the presence of atrial fibrillation. We also aimed to evaluate possible correlations between leptin levels and these biomarkers of heart failure (NT-proBNP, Gal-3, MR-proANP).

Materials and methods. The study included 88 overweight and obese patients diagnosed with cardiac arrhythmias (atrial fibrillation, supraventricular and ventricular tachyarrhythmias) hospitalized for decompensated heart failure. Dosage of NT-proBNP was performed on the day of admission and its measurement was carried out using the chemiluminescence method, and for MR-proANP and galectin-3 the commercial ELISA were used, obtained through the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy PCD. AT₁ A1166C gene mutation was evaluated.

Results and conclusions

1. Obese patients with heart failure and arrhythmias presented elevated values of all studied biomarkers (NT-proBNP, MR-proANP, galectin-3, leptin).
2. Among the studied biomarkers, only NT-proBNP was significantly influenced by the renal function, with an inversely proportional relationship between NT-proBNP and creatinine clearance.
3. The values of MR-proANP and galectin-3 did not vary significantly with BMI, only NT-proBNP was indirectly correlated the BMI value.
4. Atrial fibrillation did not influence the levels of NT-proBNP, MR-proANP, galectin-3 and leptin.
5. Echocardiographic pseudonormal or restrictive diastolic dysfunction was more common found in patients with elevated galectin-3 values.
6. There was no statistically significant correlation between heart failure specific biomarkers and leptin secretion in overweight or obese patients with heart failure.
7. The treatment of obese patients with heart failure and arrhythmias was performed in accordance with the current guidelines recommendations, except for diuretics which were under-utilized.
8. Patients treated with mineralocorticoid receptor antagonists did not show significantly lower galectin-3 values compared to those without this treatment.
9. Most of the obese heart failure patients with atrial fibrillation received anticoagulant therapy, especially direct oral anticoagulants.
10. Carriers of potentially pathogenic A1166C mutations showed significantly higher values of galectin-3 than the negative AAs. The other studied biomarkers (MR-proANP and NT-proBNP) did not significantly vary depending on the AT₁ A1166C genotype.

Study 6

Pharmacological and non-pharmacological therapy in obese patients with heart failure and arrhythmias

Introduction. The treatment of heart failure with reduced ejection fraction is well established in current guide – lines for the diagnosis and treatment of heart failure. But studies have shown that none of the class I anti-neuroendocrine therapeutic strategies used in heart failure with reduced ejection fraction has so far proven its effectiveness in improving the prognosis of patients with heart failure with preserved and mid-range ejection fraction, respectively. Besides, heart failure with preserved ejection fraction and mid-ranged ejection fraction have an extremely heterogeneous etiology, pathophysiology and phenotype expression, their treatment being challenging and complex.

Objectives. In the current study we aimed to evaluate the treatment prescribed for obese heart failure patients with various cardiac arrhythmias and to highlight several pharmacological treatment particularities, especially in patients with heart failure with preserved and mid-range ejection fraction, where the current guidelines acknowledge a lack in evidence.

Materials and methods. The study included 130 overweight and obese patients, with the mean age of 70.39 ± 8.98 years, 55.4% of them were men, admitted to the Clinical Rehabilitation Hospital, Cluj-Napoca. 46.2% of patients were diagnosed with persistent or permanent atrial fibrillation. The intra-hospital course, procedures and medical therapy were analyzed for all patients, taking into consideration the associated comorbidities and immediate adverse effects.

Results. The majority of the patients included in the study received treatment recommended by current guidelines. Thus, the main classes of drugs recommended at discharge were ACEIs/ARBs (in case of ACEI intolerance or irritating cough) along with beta-blockers, aldosterone antagonists, ivabradine, digoxin. ACEIs were indicated in the highest proportion for patients with preserved ejection fraction ($p=0.0034$), ARBs and long-acting nitrates for those with mid-range ejection fraction ($p=0.005$ and 0.0001 , respectively). The sacubitril/valsartan combination was prescribed only for a small number of patients with heart failure with reduced ejection fraction. For the rest of the medication, there were no significant differences depending on the left ventricular ejection fraction. The most frequently used antiarrhythmic drug was amiodarone, administered to 23.84% of patients with heart failure. For thromboembolic prevention, anticoagulant treatment was prescribed to all patients with atrial fibrillation: acenocumarol 30% and direct oral anticoagulants in 70% of cases. Regarding the atrial fibrillation ablation procedure, it was performed in 6 patients, representing 4.6%.

Conclusions

1. This study brings important data regarding the in-hospital therapy of obese patients with heart failure, showing particular features in their treatment as well.
2. Regarding heart failure's specific treatment an important aspect would be that patients received current guideline- recommended treatment.
3. Treatment of obese heart failure patients with atrial fibrillation, although with some particularities, it was similar to that of patients without atrial fibrillation, with the exception of anticoagulant and antiarrhythmic medication.
4. Atrial fibrillation ablation procedures were performed only in a small number of cases.

Originality and innovative contributions of the thesis

The current thesis brings new, original data regarding the "paradox of obesity" phenomenon in heart failure, but addressing to a special category of patients- those with cardiac arrhythmias:

1. NT-proBNP significance

First of all, we demonstrated a linear inverse relationship between NT-proBNP and BMI (the higher the BMI, the lower the values of NT-proBNP) in obese patients with heart failure and cardiac arrhythmias, especially in those with heart failure with preserved ejection fraction. Also, an indirect relationship was found between NT-proBNP levels and left ventricular ejection fraction and lipid fractions, respectively. The correlation was more pronounced in male patients. Creatinine clearance and the presence of atrial fibrillation were independent predictors for NT-proBNP high values.

2. Associated comorbidity severity evaluation using the Charlson Comorbidity Index (CCI) score

We demonstrated an increased prevalence of high CCI score ≥ 5 in our studied population, regardless of the left ventricular ejection fraction demonstrating a high 1-year mortality. Moreover, NT-proBNP values correlated indirectly with the CCI score in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Thus, we can assume that, along with heart failure's classical biomarkers, the Charlson Comorbidity Index score may be an extremely useful tool in the clinical practice for risk prediction among obese heart failure patients with various comorbidities.

3. Diagnostic and prognostic value of classical and new heart failure specific biomarkers

Obese patients with heart failure and arrhythmias presented elevated values of all studied biomarkers (NT-proBNP, MR-proANP, galectin-3, leptin), even though the presence of atrial fibrillation did not significantly influence their serum levels. MR-proANP, galectin-3 and leptin levels were not modified by BMI, providing additional valuable diagnostic and prognostic data in obese heart failure patients (there is no published data in this field). Elevated galectin-3 values were correlated with echocardiographic pseudonormal or restrictive diastolic dysfunction. Moreover, the multi-biomarker approach in patients with heart failure and various comorbidities (obesity, atrial fibrillation) paves the way for the development of new individualized heart failure therapies.

4. The relationship between AT₁ receptor genetic polymorphism and heart failure biomarkers in obese patients

To date, there is no data in the literature regarding this possible relationship. In the present study, heart failure-specific biomarkers, such as NT-proBNP and MR-proANP were not significantly influenced by the AT₁ A1166C receptor gene polymorphism. But, galectin-3 was significantly increased in the presence of potential pathogenic mutations. Thus, we can assume that carriers of AT₁ A1166C pathogenic polymorphisms have a worse heart failure prognosis, on one hand given by the presence of the AT-1 genetic mutation, and on the other hand by galectin-3 elevated levels, which are a marker of cardiac inflammation and fibrosis. At the same time, patients with homozygous AT₁ A1166C mutation presented higher leptin levels than those with heterozygous and negative forms.

5. Treatment

Not all carriers of AT₁ receptor A1166C pathogenic mutations have benefited from therapy with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, but they were administered to over three quarters of them.