

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

**STUDIUL AFECTĂRII HEPATICE LA PACIENȚII CARDIACI ȘI INCIDENȚA
CARDIOMIOPATIEI DILATATIVE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ TOXICĂ-
ETANOLICĂ**

Rezumatul tezei de doctorat

DOCTORAND

DIANA-MARIA SUĂTEAN

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

PROF. UNIV. DR. OLIVIU PASCU

2010

1

CUPRINS:

CUVÂNT INTRODUCATIV	5
Lista de abrevieri	9
PARTEA TEORETICĂ:	11
Capitolul 1. Noțiuni teoretice referitoare la studiul afectării hepatice la pacienții cu boli cardiace	12
1.1. Scurt istoric al hepatopatiei cardiace.....	12
1.2. Definiția hepatopatiei cardiace.....	12
1.3. Anatomia și fiziologia microcirculației hepatice.....	13
1.4. Arhitectura ficatului.....	13
1.5. Hepatopatia congestivă sau ficatul de stază.....	14
1.5.1. Etiologia hepatopatiei congestive.....	14
1.5.2. Patogenia hepatopatiei congestive.....	15
1.5.3. Aspecte morfopatologice în hepatopatia congestivă.....	18
1.5.4. Tabloul clinic al hepatopatiei congestive.....	20
1.5.5. Modificările biochimice în hepatopatia congestivă.....	22
1.5.6. Evoluția și prognosticul hepatopatiei congestive.....	23
1.5.7. Tratamentul hepatopatiei congestive.....	24
1.6. Hepatita ischemică.....	24
1.6.1. Epidemiologia hepatitei ischemice.....	25
1.6.2. Etiologia hepatitei ischemice.....	25
1.6.3. Patogenia hepatitei ischemice.....	26
1.6.4. Aspecte morfopatologice în hepatita ischemică.....	26
1.6.5. Tabloul clinic al hepatitei ischemice.....	27
1.6.6. Modificările biochimice specifice hepatitei ischemice.....	28
1.6.7. Evoluția și prognosticul hepatitei ischemice.....	29
1.6.8. Diagnosticul diferențial al hepatitei ischemice față de alte hepatopatii.....	30
1.6.9. Tratamentul hepatitei ischemice.....	31
1.7. Concluzii	31
Capitolul 2. Rolul elastostografiei tranzitorii unidimensionale în evaluare a fibrozei hepatice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă	32
2.1. Evaluarea fibrozei hepatice prin intermediul puncției biopsie hepatică.....	32
2.2. Principiul elastografiei tranzitorii unidimensionale și tehnica de examinare.....	32

2.3. Avantajele evaluării fibrozei hepatice folosind tehnica fibroscan.....	33
2.4. Limitele tehnicii elastografice.....	34
2.5. Rolul elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă.....	34
Capitolul 3. Aspecte teoretice în cardiomiopatia dilatativă alcoolică și cardiomiopatia cirotică.....	36
3.1. Definiția cardiomiopatiei dilatative.....	36
3.2. Clasificarea etiologică a cardiomiopatiilor.....	36
3.3. Date generale referitoare la cardiomiopatia alcoolică.....	38
3.3.1. Date epidemiologice în cardiomiopatia alcoolică.....	38
3.3.2. Mecanismele etiopatogenetice implicate în afectarea miocardică din cadrul cardiomiopatiei alcoolice.....	39
3.3.3. Mecanismele fiziopatologice implicate în cardiomiopatia alcoolică.....	39
3.3.4. Tabloul clinic al cardiomiopatiei alcoolice.....	40
3.3.5. Prognosticul cardiomiopatiei alcoolice.....	41
3.3.6. Tratamentul cardiomiopatiei alcoolice.....	41
3.3.7. Elementele ecocardiografice caracteristice cardiomiopatiei dilatative alcoolice.....	41
3.4. Cardiomiopatia cirotică.....	46
3.5. Afectarea funcției hepatice la pacienții cu alcoolism cronic.....	50
CONTRIBUȚII PERSONALE:.....	55
Capitolul 4. Bazele fundamentale ale cercetării.....	56
Capitolul 5. Obiectivele generale ale cercetării.....	57
Capitolul 6. Modificările biochimice hepatice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.....	61
6.1. Introducere.....	61
6.2. Obiectivele studiului.....	61
6.3. Material și metodă.....	62
6.4. Rezultate și discuții.....	63
6.5. Concluzii.....	80
Capitolul 7. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă prin intermediul elastografiei tranzitorii unidimensionale.....	82
7.1. Introducere.....	82
7.2. Obiectivele studiului.....	82
7.3. Material și metodă.....	83
7.4. Rezultate și discuții.....	88

7.5. Concluzii.....	111
Capitolul 8. Incidența cardiomiopatiei dilatative la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie toxică- etanolică.....	114
8.1. Introducere.....	114
8.2. Obiectivele studiului.....	115
8.3. Material și metodă.....	115
8.4. Rezultate și discuții.....	121
8.5. Concluzii.....	158
Capitolul 9. Relevanța, limitele și concluziile cercetării.....	160
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:.....	164

Cuvinte cheie: hepatopatie cardiacă, parametrii de laborator biochimici hepatici, elastografie tranzitorie unidimensională, cardiomiopatie dilatativă alcoolică, cardiomiopatie cirotică, ecocardiografie.

Introducere : Hepatopatia cardiacă poate să apară atât în afecțiunile acute cât și în afecțiunile cronice ale inimii, reprezentând o condiție clinică frecvent întâlnită în practica medicală curentă. (1)

Prin intermediul lucrării de față ne propunem reactualizarea conceptului de “hepatopatie cardiacă” și a formelor sale de manifestare - hepatopatia congestivă și hepatita ischemică, prezente în cadrul afectării hepatice întâlnită la pacienții cu suferință cardiacă.

Hepatopatia congestivă sau ficatul de stază reprezintă totalitatea manifestărilor hepatice specifice congestiei venoase pasive care apar frecvent în condițiile existenței insuficienței cardiace drepte sau globale. Majoritatea cazurilor de hepatită ischemică (care rezultă din hipoperfuzia acută a ficatului), survin pe fondul unei afecțiuni cardiace care se asociază cu congestie venoasă pasivă, rezultând astfel modificări clinice, biochimice și histologice care se suprapun celor din cadrul hepatopatiei congestive. (2)

Modificările clinice, biochimice, histopatologice prezente în cadrul hepatopatiei cardiace pot să varieze considerabil, oscilând între creșteri silențioase ale nivelului seric al transaminazelor serice sau ale altor parametrii biochimici și afectări dramatice ale testelor de laborator, fibroză hepatică, necroză severă centrolobulară, icter și deces. (3) Prin compensarea funcției cardiace, ca urmare a introducerii tratamentului diuretic, se poate observa o ameliorarea a principalilor parametrii de laborator.

Fibroza hepatică, una dintre consecințele patogenetice ale congestiei venoase pasive, este frecvent întâlnită la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată. (4, 5) Standardul de aur în evaluarea fibrozei hepatice, biopsia hepatică, nu a fost posibilă la lotul studiat, având în vedere eventualele efecte adverse ale punșionării ficatului de stază, cât și implicațiile etice ale acestei manopere invazive.

În acest sens, am ales elastografia tranzitorie unidimensională, ca metodă non-invazivă de evaluare a fibrozei hepatice. Studiile recente indică faptul potrivit căruia insuficiența cardiacă congestivă poate duce la creșterea

rigidității hepatice până la valori de rang cirotic, prin creșterea conținutului sangvin hepatic, la până la 60% dintre pacienți analizați. (6, 7)

Astfel în contextul cercetărilor actuale, utilizarea elastografiei tranzitorii unidimensionale la pacienții cu afectare cardio-pulmonară, reprezintă o metodă relevantă de apreciere a rigidității hepatice atunci când parametrul care se dorește a fi evaluat este fibroza (realizează o stadializare a bolii), dar și o metodă importantă de monitorizare a eficacității tratamentului diuretic, rigiditatea hepatică scăzând odată cu producerea compensării cardiace. (8) Elastografia tranzitorie unidimensională reprezintă o metodă nouă non-invazivă de evaluare a fibrozei hepatice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă care va lua în viitor locul puncției biopsie hepatică.

O altă direcție urmată în elaborarea acestei lucrări a fost reprezentată de urmărirea modificărilor cardiace care apar la pacienții cu afectare hepatică, în speță la pacienții cu ciroză hepatică de diverse etiologii.

Până în anul 1980 afectarea cardiacă a fost descrisă în principal la pacienții cirolici care consumau alcool, apoi fiind descrisă și la pacienții cu ciroză hepatică de alte etiologii. (9) Distincția între cardiomiopatia alcoolică și cardiomiopatia cirotică poate fi dificilă, existând o patogenезa diferită pentru aceste două entități. (10)

Aceste forme de afectare cardiacă prezente la pacienții cu ciroză hepatică sunt evaluate ecocardiografic din punct de vedere al dimensiunilor cavităților inimii, a prezenței disfuncțiilor sistolice și diastolice, a existenței jeturilor de regurgitare mitrală și tricuspidiană în Doppler color, la care se adaugă anomalii electrofiziologice date de alungirea intervalului QT pe electrocardiogramă. (11, 12, 13, 14)

Astfel, noutatea acestei lucrări constă în abordarea simultană a afectării hepatice la pacienții cu suferință cardiacă precum și a consecințelor cardiace întâlnite la pacienții cu afecțiuni hepatice.

Teza este alcătuită din două părți: partea teoretică și partea de contribuții personale. În cadrul părții teoretice am realizat o sinteză a datelor existente în literatura de specialitate până în momentul de față, cu mențiunea că, în domeniul abordat, acumularea de cunoștințe se află într-o dinamică permanentă. Partea de contribuții personale a fost structurată în 3 studii analitice prospective, desfășurate în Clinicile Medicală I și III din Cluj-Napoca și care au însumat un număr total de 162 de pacienți.

1. Modificările biochimice hepatice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă

Obiectivul studiului

Obiectivul acestui studiu a fost reprezentat de urmărirea manifestărilor clinice, biochimice, histopatologice ale hepatopatiei cardiace și evaluarea modificărilor principalilor parametrii biochimici hepatici în sensul scăderii valorilor lor cu semnificație statistică, obținute în urma compensării funcției cardiace prin tratamentul diuretic aplicat.

Material și metodă

Studiul s-a desfășurat în perioada noiembrie 2005- octombrie 2009 în Clinicile Medicală I și III din Cluj-Napoca, utilizând un lot alcătuit din 50 de pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă acută sau cronică, care au fost supuși anamnezei, examenului clinic obiectiv, examenelor biochimice, radiografiei toracice, ecocardiografiei și ecografiei abdominale.

Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de : pacienții cu insuficiență cardiacă acută sau cronică, de sex masculin sau feminin, cu vârsta >18 ani, care au informații asupra procedurii. Au fost studiați pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stângă (definită prin disfuncție sistolică sau diastolică evidențiată ecocardiografic sau pacienții cu insuficiență cardiacă clasele Nyha I sau II care au avut cel puțin un episod acut de decompensare în antecedente iar în momentul de față starea lor clinică este stabilă), pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă (secundară valvulopatiilor, hipertensiunii arteriale pulmonare, boliilor pulmonare cronice obstructive -BPCO sau tromboemboliilor pulmonare) și pacienții cu insuficiență cardiacă stângă decompensată care au fost internați în anasarcă în vederea tratamentului diuretic.

La pacienții cu nivele serice crescute ale transaminazelor am exclus prin determinarea markerilor virali (Ag HBs, Atc antiHCV) și a testelor imunologice (ANA, AMA, SMA, atc anti LKM) prezența hepatitei virale sau autoimune, posibila etiologie toxică a hepatopatiei, precum și prezența altor afectări hepatice (boala Wilson, deficitul de α 1- antitripsină, steatoza hepatică, neoplasmul hepatic).

Rezultate și discuții

Pe lotul luat în discuție, vârsta medie a pacienților a fost de $67,82 \pm 8,88$ ani la genul feminin și de $63,48 \pm 13,06$ ani la genul masculin, date care se situează în limitele de definire a vârstnicului (65 ani). Distribuția pacienților de sex feminin și masculin în funcție de vârstă, a evidențiat o predominanță clară a grupei de vârstă 70-80 de ani, iar două treimi din pacienții analizați au fost de sex masculin.

Principalele afecțiuni care stau la baza hepatopatiei cardiace la cele 50 de cazuri evaluate au fost reprezentate în principal de cardiomiopatii (ischemică, hipertensivă, valvulare sau mixte), întâlnite la 70% dintre pacienți, în timp ce alte etiologii se întâlnesc mai rar (afectare pulmonară cu cord pulmonar cronic sau asocieri).

Datele referitoare la tabloul clinic al hepatopatiei cardiace au prezentat similitudini cu datele citate în literatura de specialitate, cu predominanța și în cadrul lotului studiat de noi, a hepatomegaliei însoțită de hepatalgii la majoritatea pacienților (92%), în timp ce icterul și ascita sunt prezente la un procent de 42%, respectiv 26% din totalul cazurilor analizate.

Parametrii biochimici hepatici evaluați au înregistrat valori crescute față de limita superioară a valorii normale, în faza inițială a urmării, atunci când pacienții se aflau în faza de decompensare a funcției cardiace.

Pe parcursul urmării pacienților în evoluție, s-a constatat o scădere a valorilor parametrilor biologici hepatici, analiza statistică efectuată indicând o scădere a mediei valorilor parametrilor după aplicarea tratamentului diuretic comparativ cu media valorilor parametrilor în faza de decompensare cardiacă.

Astfel, referitor la enzimele de hepatocitoliză și la cele de colestază, am obținut diferențe cu semnificație statistică înaltă în sensul scăderii valorilor medii ale acestora la un interval de 7-10 zile de la corectarea modificărilor hemodinamice (pentru ASAT- $p=0.001$, ALAT- $p=0.004$, Fosfataza alcalină (FA)- $p=0.03$, gamatransglutaminaza (GGT)- $p=0.002$, bilirubină- $p=0.001$).

Persistența unor valori ușor crescute ale parametrilor de laborator, evaluați la aproximativ o săptămână de tratament diuretic urmat de către pacient, se explică prin faptul că unele probe hepatice prezintă o regresie mai lentă care poate să atingă câteva săptămâni sau luni de la compensarea funcției cardiace.

Alterarea coagulării cu creșterea timpului de protrombină a fost observată la 90% dintre subiecții luați în studiu, cu evidențierea unei scăderi a mediei valorilor timpului de protrombină după aplicarea tratamentului diuretic, comparativ cu media valorilor TP înainte de tratament, iar această diferență s-a dovedit a fi înalt semnificativă statistic ($p < 0,001$). Prelungirea timpului de protrombină reprezintă un indicator fidel al disfuncției hepatice din cadrul insuficienței cardiace drepte, fiind mai frecventă în afectarea acută comparativ cu afectarea cronică.

La cazurile analizate în acest studiu, valorile lacticodehidrogenazei nu au depășit de trei ori limita superioară a valorii normale iar scăderea înalt semnificativă statistic a valorilor LDH post compensare cardiacă a fost observată și în acest caz ($p < 0,001$).

În cazul urmăririi afectării funcției renale datorită hipoperfuziei renale acute, analiza statistică a evidențiat o scădere a mediei valorilor ureei și creatininei serice în urma compensării funcției cardiace, comparativ cu media valorilor acestora observate înainte de tratamentul diuretic, această diferență fiind înalt semnificativă statistic ($p = 0,002$ - pentru uree, $p = 0,009$ - pentru creatinină).

Episoadele prelungite sau recurente de insuficiență cardiacă congestivă pot să conducă în final la apariția cirozei cardiace, a cărei incidență este rară deoarece majoritatea pacienților decedează din cauza afectării cardiace primare. Din aceste motive, la pacienții cu afectare cardiacă, se impune urmărirea funcției hepatice cu scopul decelării precoce a apariției cirozei cardiace, nu numai prin utilizarea testelor de laborator, dar și prin încercarea de introducere a altor metode noi de diagnostic neinvazive.

2. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă prin intermediul elastografiei tranzitorii unidimensionale

Obiectivele studiului

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost reprezentate de cuantificarea gradului fibrozei hepatice prin intermediul fibroscanului și realizarea corelării acestuia cu manifestările clinice, biochimice, radiologice, ecocardiografice și ale stazei hepatice prin ecografie abdominală la pacienții cu afectare cardiacă, dar și de aprecierea modului de scădere al rigidității hepatice obținute pe parcursul compensării funcției cardiace (ca urmare a aplicării tratamentului diuretic) și evaluarea rolului fibroscanului în detectarea fibrozei hepatice.

Material și metodă

Studiul prospectiv analitic efectuat în perioada mai 2009- octombrie 2010 s-a desfășurat în Clinicile Medicală I și III din Cluj-Napoca pe un lot alcătuit din 27 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, la care am cuantificat gradul rigidității hepatice prin intermediul fibroscanului și am realizat corelarea acestuia cu manifestări clinice, biochimice, radiologice, ecocardiografice și ale stazei hepatice prin ecografie abdominală, iar pe un lot mai mic alcătuit din 10 pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă la care am evaluat beneficiul utilizării ETU pentru aprecierea modului de scădere a rigidității hepatice prin aplicarea tratamentului diuretic.

Pentru realizarea studiului am utilizat **tehnica Fibroscan®** pentru detectarea fibrozei hepatice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, iar pentru predicția stadiului fibrozei am folosit valorile cutoff ale rigidității hepatice,

valori care au fost stabilite prin studiile efectuate în Clinica Medicală III (stadiul F0: <5,2 kPa; stadiul F1: 5,3-7,4 kPa; stadiul F2: 7,5-9,0 kPa; stadiul F3: 9,1-13,1 kPa; stadiul F4: >13,2 kPa).

În plus, la criteriile de excludere din studiul precedent, am adăugat pacienții cu obezitate importantă, pacienții cu colecții lichidiene în etajul abdominal superior, pacienții la care valorile transaminazelor serice și ale enzimelor de colestază au depășit de două ori limita superioară a valorilor considerate normale, pentru a restrânge cât mai mult plaja rezultatelor fals pozitive.

Rezultate și discuții

Concluziile evaluării pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă prin intermediul elastografiei tranzitorii unidimensionale, sintetizează date interesante care se referă în primul rând la corelarea stadiilor fibrozei hepatice cu principalele modificări biochimice hepatice, cu modificările surprinse pe radiografia toracică, cu afectarea funcției sistolice a cordului evaluată ecocardiografic, precum și cu date furnizate de ecografia abdominală.

Vârsta medie pe acest sublot de pacienții a fost de $66,5 \pm 13,83$ ani la genul masculin și de $66,7 \pm 7,08$ ani la genul feminin. Și în acest caz, sex ratio calculat a fost în favoarea genului masculin (2 : 1), identic cu prima parte a cercetării.

Referitor la repartiția pacienților cu ICC în raport cu stadiile fibrozei hepatice, din totalul pacienților evaluați aproximativ 70% s-au încadrat în stadiile F3 și F4 ale fibrozei.

Pacienții aflați în aceste stadii ale fibrozei (F3 și F4), au prezentat creșteri mai importante ale transaminazelor serice (40% dintre pacienții acestor stadii) și ale enzimelor de colestază (40-70%), staza pulmonară a fost evaluată la gradul II sau III, iar fracția de efectie a fost scăzută la majoritatea pacienților (80% dintre pacienții acestor stadii).

Fibroza stadiile F3 și F4 s-a corelat din punct de vedere al stazei hepatice cu hepatomegalie, dilatare a venelor suprahepatice și a venei cave inferioare iar un procent important dintre acești pacienți au prezentat semne de hipertensiune portală (5 pacienți).

În faza inițială de evaluare, am constatat existența unor corelații directe, care ating prin magnitudine pragul înaltei semnificații statistice, între valorile medii ale rigidității hepatice și valorile medii ale enzimelor de hepatocitoliză ($p < 0,001$ - pentru ASAT, ALAT) și ale enzimelor de colestază ($p = 0,005$ - pentru FA, $p = 0,01$ - pentru GGT, $p = 0,003$ - pentru bilirubină), explicând în acest mod efectul pe care îl are întumescența celulelor hepatice asupra rigidității.

Creșterea gradului de fibroză hepatică în paralel cu agravarea suferinței cardiace de bază, care exercită efecte negative și asupra funcției pulmonare, explică prezența valorilor medii mai crescute ale rigidității hepatice la pacienții cu stază pulmonară gradul III ($25,4 \pm 17,03$ Kpa), comparativ cu mediile valorilor rigidităților hepatice ale pacienților cu stază pulmonară gradul II și gradul I ($10,9 \pm 7,23$ Kpa respectiv $6,85 \pm 3,76$ Kpa), cu diferențe semnificative statistic între valorile rigidității hepatice între grupurile de pacienți cu stază pulmonară gradul III versus pacienții cu stază gradul I și II ($p = 0,01$).

În marea majoritate a cazurilor pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă diagnosticați cu afectare hepatică s-au încadrat în clasele funcționale NYHA III-IV. Pe măsura agravării simptomatologiei cardiace (prin

încadrarea pacienților într-o clasă Nyha superioară), se remarcă tendința de creștere a valorilor medii ale rigidității hepatice.

Afectarea funcției sistolice a cordului, cu evidențierea scăderii FEvs, a fost prezentă la aproximativ 60% dintre pacienții lotului. S-a constatat și în acest caz, o corelație inversă semnificativă statistic ($p=0,02$), între valorile scăzute ale FEvs și agravarea funcției hepatice, exprimată prin creșterea gradului de fibroză hepatică.

În concordanță cu datele obținute de alți autori (15), și în cazul lotului nostru de pacienți, s-a remarcat o asociere cu înaltă semnificație statistică între valorile medii crescute ale rigidității hepatice și principalele elemente ale stazei hepatice reprezentate de dilatarea venei cave inferioare și a venelor hepatice ($p<0,01$ –pentru VCI, $p=0,008$ – pentru venele hepatice), observându-se creșterea în paralel a gradului de fibroză hepatică pe măsura accenuării congestiei hepatice.

Dacă facem referire la parametrii US abdominali calitativi analizați în studiul nostru, datele care urmăresc corelarea dimensiunilor lobilor hepatici cu valorile rigidității hepatice, nu au atins pragul de semnificație statistică ($p=0,19$ – pentru lobul hepatic drept, respectiv $p=0,059$ – pentru lobul hepatic stâng), doar unele aspecte ale modificărilor ecostructurii hepatice au prezentat corelații cu gradul fibrozei hepatice.

Unele corelații slabe, și în acest caz, fără semnificație statistică ($p=0,31$), s-au obținut prin raportarea valorilor crescute ale dimensiunilor splinei la creșterea valorilor rigidității hepatice, iar în ceea ce privește corelarea gradului fibrozei hepatice cu parametrii Doppler US care atestă prezența hipertensiunii portale s-au constatat asocieri ale stadiului F4 al fibrozei cu valorile scăzute ale vitezei în vena portă, cu creșterea indicelui de rezistivitate în artera hepatică și cu aspectul aplatizat al fluxului sangvin în venele hepatice.

În plus, în contextul cercetărilor actuale, utilizarea elastografiei tranzitorii unidimensionale la pacienții cu afectare cardio-pulmonară, a reprezentat o metodă relevantă de apreciere a eficacității tratamentului diuretic, deoarece am demonstrat modalitatea de scădere a rigidității hepatice pe parcursul producerii compensării cardiace (rigiditate hepatică în faza de decompensare cardiacă= 24,14kPa, rigiditate hepatică în urma compensării funcției cardiace= 14,61kPa, $p=0,007$).

În concluzie, sunt necesare mai multe studii utilizând elastografia tranzitorie unidimensională la pacienții cu insuficiență cardiacă datorită riscului crescut al acestora de a dezvolta fibroză hepatică. În acest mod, determinarea rigidității hepatice poate să devină o uneală importantă pentru screeningul pacienților cardiaci și pentru identificarea acelora care au un risc crescut de a dezvolta ciroză cardiacă, atâta timp cât creșterea presiunii venoase centrale reprezintă un factor de risc major al fibrozei cardiace. Cercetările recente demonstrează faptul potrivit căruia creșterea presiunii venoase atât în venele hepatice cât și în ductele biliare precum și creșterea rigidității cardiace, pot să aibă consecințe importante asupra fiziopatologiei fibrozei. (15)

3. Incidența cardiomiopatiei dilatative la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie toxică – etanolică

Obiectivele studiului

Obiectivele acestei ultime părți din cadrul cercetărilor personale au constat în stabilirea incidenței de apariție a cardiomiopatiei dilatative la pacienții diagnosticați cu ciroză hepatică toxică- etanolică prin comparație cu pacienții cu ciroză hepatică de alte etiologii, în urmărirea prin intermediul ecocardiografiei a dimensiunilor cavităților inimii, aprecierea prezenței disfuncțiilor sistolice și diastolice, precum și existența regurgitărilor mitrale, tricuspidiene și a principalelor semne de hipertensiune pulmonară, evaluate prin intermediul ecocardiografiei Doppler la pacienții cu ciroză hepatică toxică versus pacienții cu ciroză de alte etiologii, iar în final în încercarea de stabilire a unei relații între prezența cardiomiopatiei dilatative și clasa funcțională Child a cirozei hepatice.

Material și metodă

Pentru studiul analitic prospectiv efectuat în Clinicile Medicală I și III din Cluj-Napoca, în perioada octombrie 2005- aprilie 2010 am utilizat un *lot de 75 de pacienți* diagnosticați cu ciroză hepatică de diverse etiologii, diagnostic stabilit pe criterii histologice utilizând puncția biopsie hepatică sau pe criterii evidente clinice, biochimice, ultrasonografice și endoscopice. Lotul de 75 de pacienți cu ciroză hepatică de diverse etiologii a fost distribuit în 4 subloturi: sublotul A- 7 pacienți (9,33%) cu ciroză hepatică de etiologie neprecizată; sublotul B- 7 pacienți (9,33%) cu ciroză hepatică virală B, C sau autoimună +toxică; sublotul C- 17 pacienți (22,66%) cu ciroză hepatică de etiologie virală B sau C; sublotul D- 44 pacienți (58,66%) cu ciroză hepatică de etiologie toxică-etanolică.

Din studiul de față au fost excluși pacienții cu cardiomiopatii de alte etiologii decât cardiomiopatia dilatativă alcoolică, pacienții cu ciroză hepatică de diverse etiologii care au prezentat complicații grave, cu boli psihice sau cu alte condiții care interferează cu capacitatea de a înțelege necesitatea efectuării studiului, pacienții cu posibile alte cauze de hipertensiune arterială pulmonară.

La toți pacienții incluși în studiu am efectuat **examenul ecocardiografic** utilizând aparatul AGILENT SONOS 4500, folosind o sondă de ecocardiografie transtoracică, sector transducer S4 21330A. S-au folosit secțiunile parasternal ax lung și scurt, apical 4 camere și 2 camere.

Pentru definirea cardiomiopatiei dilatative am utilizat criteriile WHO/ISFC care sunt reprezentate de existența: fracției de scurtare <25%, +/- fracție de ejecție a ventriculului stâng ≤45%, diametrul telediastolic VS >117% din valoarea normală prezisă în funcție de vârstă și suprafață corporală.

Rezultate și discuții

Din această ultimă parte a studiului rezultă o serie de concluzii care merită a fi menționate.

Astfel, pe lotul cercetat, vârsta medie a pacienților a fost de 59,63± 10,24 ani la genul feminin și de 55,45± 11,38 ani la genul masculin, iar sex ratio calculat a fost în favoarea bărbaților (2,4 :1), a căror prezență la realizarea studiului a fost mai mare și la care se cunoaște incidența mai crescută a consumului cronic de alcool.

Datele clinice, biochimice, electrocardiografice și radiologice toracice au însumat caracteristici comune celor două afecțiuni luate în discuție.

Prin analiza comparativă a cazurilor de CH de etiologie neprecizată, virală, virală/autoimună și toxică cu cazurile de CH de etiologie toxică-etanolică, am obținut valori mai mari cu semnificație statistică ale dimensiunilor cavităților inimii ($p=0,012$ - pentru diametrul telediastolic al VS, $p=0,013$ - pentru diametrul telesistolic al VS, $p=0,004$ respectiv $p=0,013$ - pentru dimensiunile AS și VD) în grupul pacienților cu CH de etiologie toxică.

Și în cazul analizei statistice a altor indicatori ai disfuncției sistolice a ventriculului stâng, reprezentați de FEvs, s-au evidențiat diferențe semnificative statistic între grupurile de pacienți cu CH de etiologie toxică-etanolică și pacienții cu CH de alte etiologii decât toxică ($p=0,03$), accentuându-se încă o dată efectul negativ al abuzului cronic de alcool asupra performanțelor ventriculare stângi.

Prin urmărirea altor parametri indirecti ai disfuncției sistolice a VS, s-au evidențiat prezența contrastului spontan în cavitățile stângi ale inimii la 3 pacienți (4% din totalul cazurilor) și creșterea distanței E-SIV > 6mm observată la 4 pacienți (5,33% din totalul pacienților), toți acești pacienți fiind diagnosticați cu CH toxică.

În ceea ce privește analiza cursului evolutiv la pacienții cirofici din punctul de vedere al afectării cardiace, am observat o foarte bună valoare predictivă asupra prognosticului rezervat la acești pacienți, pentru majoritatea parametrilor ecocardiografici luați în discuție (diametrul telediastolic al VS- $AUC=0,931$, diametrul telesistolic al VS- $AUC=0,837$, dimensiunea AS- $AUC=0,732$, FEvs- $AUC=0,856$ și FSvs- $AUC=0,735$).

Disfuncția diastolică a VS cu flux transmitral de tip relaxare alterată a fost prezentă mai frecvent la cazurile cu CH de etiologie toxică (5 pacienți- 6,66%) și CH de etiologie mixtă virală/ autoimună și toxică (1 pacient- 1,33%), versus cazurile de CH de etiologie virală sau neprecizată, explicația fiind dată de faptul potrivit căruia la pacienții alcoolici se constată o disfuncție diastolică, mai timpurie față de disfuncția sistolică, a cărei frecvență este mult mai mare față de restul pacienților.

Prezența regurgitărilor valvulare funcționale de tipul Insuficienței mitrale (IMi) sau a Insuficienței tricuspidiene (ITr) a fost mai frecvent observată la pacienții cu CH de etiologie toxică în comparație cu pacienții cu CH de alte etiologii decât toxică.

Prezența și severitatea cirozei hepatice au fost subliniate prin existența în plus a hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la 23 de pacienți (30,66% din totalul pacienților), cu predominanța cazurilor la pacienții cu CH de etiologie toxică, date care sunt în concordanță cu cele citate de alți autori care au demonstrat faptul că abuzul de alcool se află la baza etiologiei cirozei hepatice la pacienții cu hipertensiune portopulmonară.

Cardiomiopatia dilatativă, definită potrivit criteriilor WHO/ISFC este mai frecvent întâlnită la pacienții cu CH de etiologie toxică-etanolică (5 cazuri- 11,3% din totalul pacienților cu CH toxică) versus pacienții cu CH de etiologie virală B sau C (1 caz), CH de etiologie neprecizată sau CH de etiologie mixtă virală/ autoimună + toxică (1 caz).

În marea majoritate a cazurilor pacienții cu ciroză hepatică diagnosticați cu cardiomiopatie dilatativă s-au încadrat în clasele Child-Pugh B sau C ale cirozei.

Concluzii generale

Urmărirea în evoluție a pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă, a demonstrat prin intermediul analizei statistice, o scădere a valorilor medii ale parametrilor biochimici hepatici obținută în urma aplicării tratamentului diuretic, comparativ cu media valorilor acelorași parametrii de laborator în faza inițială de decompensare cardiacă.

La pacienții cardiaci, se impune urmărirea riguroasă a funcției hepatice, în vederea decelării precoce a momentului de apariție al fibrozei hepatice, urmărirea care se realizează atât prin intermediul testelor de laborator hepatice și a principalilor parametrii ecografici hepatici, cât și prin utilizarea unor metode noi de diagnostic neinvaziv reprezentate de fibroscan.

În stadiile avansate ale fibrozei hepatice (stadiile F3 și F4), se evidențiază corelații directe cu semnificație statistică între gradele rigidității hepatice și valorile medii ale testelor biochimice hepatice, gradul stazei pulmonare evaluată radiologic, gradul de afectare a funcției sistolice a VS sau principalele elemente sugestive pentru staza hepatică.

Utilizarea ETU la pacienții cardiaci, se dovedește a fi utilă atât din punctul de vedere al evaluării riscului crescut al acestora de a dezvolta fibroză hepatică, cât și pentru evaluarea corectă a eficacității tratamentului diuretic aplicat.

Motivul pentru care, în cazul pacienților cu ciroză hepatică de etiologie toxică, am obținut date referitoare la dimensiunile cavităților inimii, la afectarea funcțiilor sistolice și diastolice ale VS, a căror semnificație statistică a fost mult mai însemnată față de datele asemănătoare culese de la pacienții cu ciroză de alte etiologii, se explică prin efectul suplimentar pe care consumul abuziv de alcool îl are, alături de afectarea cardiacă specifică cirozei de oricare etiologie, asupra cordului.

Efectele exercitate de către alcool asupra funcției cardiace și prognosticul sever cardio-vascular, sunt subliniate încă o dată de afectarea aparatului valvular al inimii și de prezența hipertensiunii portopulmonare, în special la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie toxică-etanolică.

Predominanța cazurilor de cardiomiopatie dilatativă cu preponderență la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B sau C, demonstrează posibilă corelare a apariției cardiomiopatiei dilatative la pacienții cu afectare hepatică mai severă.

Contribuții personale

Dintre contribuțiile originale ale tezei menționez, în principal faptul că lucrarea, se dorește a fi primul studiu din România care abordează în paralel afectarea hepatică la pacienții cardiaci precum și studierea pacienților diagnosticați cu boli hepatice la care s-a constatat existența unei afectări din partea cordului, ideea acestui studiu aparținându-i în totalitate conducătorului științific al acestei teze.

O altă idee originală este susținută de caracterul prioritar al studiului care evaluează evoluția fibrozei hepatice apreciată prin intermediul elastografiei tranzitorii unidimensionale la pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă congestivă. Astfel, prin intermediul tezei de față am încercat să realizăm, după știința noastră primul studiu din literatura de specialitate din țara noastră, care evaluează fibroza hepatică la pacienții cu afectare hepatică utilizând o metodă neinvazivă nou introdusă în practica medicală- fibroscanul, prin intermediul căruia am urmărit

corelarea gradului de fibroză hepatică cu manifestări clinice, biochimice, radiologice, ecocardiografice și ale stazei hepatice apreciate prin ecografie abdominală. Pe un lot mai mic de pacienți cu insuficiență cardiacă am evaluat modalitatea de scăderea al rigidității hepatice în paralel cu obținerea compensării funcției cardiace obținute prin aplicarea tratamentului diuretic.

Referitor la a doua parte a cercetărilor personale, urmărirea prin comparație a incidenței cardiomiopatiei dilatative la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie toxică-etanolică versus pacienții cu ciroză hepatică de alte etiologii, aduce un puls de noutate acestei lucrări.

Bibliografie selectivă:

1. Grigorescu M- Tratat de hepatologie. Ficatul în bolile cardiovasculare. Editura Medicală Națională. 2004; 947-956.
2. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS - The liver in heart failure. Clin Liver Dis.2002; 6(4): 947-967.
3. Gitlin N- The Liver and Systemic Disease. Cardiac disease and the liver. Edinburg 1997.1:10.
4. Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J. Biol. Chem. 2000, 275: 2247-2250.
5. Friedman S.L. Liver fibrosis- from bench to bedside. J. Hepatol. 2003; 38: 38-53.
6. Pozzoni P, Prati d, Berzuini A, et al. Liver stiffness values measured by transient elastography are increased in patients with acutely decompensated heart failure. Dig Liver Dis. 2009; 41(3): A39.
7. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poynard T, Ratzu V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. Hepatology. 2008; 48(6): 2089.
8. Badea R, Ducea S, Mircea PA, Stamate M., Lușor M. Elastografia unidimensională tranzitorie. Tratat de Ultrasonografie Clinică. Vol III. Ed. Medicală, 2008; 675-685.
9. Soon Koo Baik and Samuel S Lee. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2004. 19, p.185-190.
10. Moller S and Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart 2002; 87; 9-15.
11. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Gastroenterol Clin Biol 2002, 26: 842-847.
12. Moezi L, Mehr SE, Dehpour AR. Cardiovascular Abnormalities in Cirrhosis: the possible mechanisms. The Journal of Tehran University Heart Center. 2007; 2(4): 191-200.
13. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology. 1997; 26:1131-1137.
14. Finucci G, Lunardi F, Sacerdoti D, et al. QT interval prolongation in liver cirrhosis. Reversibility after orthotopic liver transplantation. Jpn Heart J. 1998; 39:321-329.
15. Milonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, et al. Liver Stiffness is directly influenced by central venous pressure. Limit of fibroscan. Journal of Hepatology. 2010; 218-222.

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE

Nume: Suătean (Gheorghe)

Prenume: Diana-Maria

Data și locul nașterii: 7 septembrie 1978, loc. Hunedoara, jud. Hunedoara

Domiciliul: Str. Lunetei, nr. 16, Cluj-Napoca

Starea civilă: Căsătorită

Naționalitate: Română

Email: dianaghe@yahoo.com

STUDII

- gimnaziale: 1985-1993 - Școala Generală nr. 4, Hunedoara
- liceale: 1993-1997 – Liceul Teoretic “Iancu de Hunedoara”, profilul Matematică- Fizică, Hunedoara
- superioare: 1997-2003 – Facultatea de Medicină Generală, UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ

- medic rezident specialitatea Medicină Internă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj – 01.01.2004- 31.12.2008.
- doctorand la forma fără frecvență la UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca – 01.11.2005- 31.10.2009.
- octombrie 2008- promovarea examenului pentru obținerea titlului de medic specialist în specialitatea Medicină Internă
- medic rezident anul III, a doua specialitate Medicină de Familie, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca – 01.02.2009 - până în prezent.
- în prezent - angajată la Policlinica Medcenter Cluj-Napoca și la Cabinetul Medical Individual-Medicină Internă, localitatea Florești, județul Cluj.

Competențe : Atestat de ultrasonografie generală – mai 2009.

ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ

1. **Lucrare de diplomă** – Gheorghe Diana-Maria « Degenerescența maculară senilă » (2003) - Conducător științific Șef de Lucrări dr. Țălu Simona, Catedra de Oftalmologie, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca.

2. Cursuri postuniversitare

- iunie 2005 – Societatea Română de Cardiologie, Grupul de Lucru Cardiologie Preventivă și Recuperare – Curs postuniversitar “ Recuperare cardiacă RE-CORD “.
- iunie 2006 – “ Curs de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă “, în cadrul celui de-al XXVII Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă , Poiana- Brașov.
- octombrie 2006 – Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș- “ Curs postuniversitar- Cancerul colorectal “, “Curs postuniversitar- Cum să aplicăm pentru proiecte europene PC7 “.
- februarie- aprilie 2007 – Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca, Clinica Medicală I, “Ultrasonografie Generală (modulul I)- pentru obținerea atestatului de studii complementare”.
- octombrie- noiembrie 2008 - Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca, Clinicile Medicală I și V, “Ultrasonografie Generală (modulul II)- pentru obținerea atestatului de studii complementare”.

3. Participări la manifestări științifice naționale :

- “Primul Congres Național de Medicină Internă după 1989”, Târgu- Mureș, 15-17 aprilie 2004
- “Al II-lea Congres Internațional pentru Studenți Mediciniști și Tineri doctori”, 27-30 mai 2004, Iași
 - Simpozionul “ Factori de risc în efortul fizic “ , 7 decembrie 2004, Cluj-Napoca
 - Simpozionul “ Actualități în fiziologia experimentală și clinică privind stresul oxidativ”, 10 decembrie 2004, Cluj-Napoca
- “Conferința Națională de Geriatrie și Gerontologie” – 19-21 mai 2005, Cluj-Napoca
- “Al VI- lea Congres de Medicină Internă”, 6-8 aprilie 2006, Călimănești-Căciulata
- “Al VII lea Congres Internațional pentru studenți mediciniști și tineri medici-Medicalis 2006”, 4-7 mai 2006, Cluj-Napoca
- “Al XXVII lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă “, 15-17 iunie 2006, Poiana- Brașov
- “Conferința Națională – Cancerul digestiv de la prevenție la terapie”, octombrie 2006, Târgu-Mureș
- Simpozionul “Sindromul interstițial primitiv și secundar în patologia respiratorie”, 21-22 martie 2008, Cluj-Napoca

- "Conferința Națională a Grupurilor de Lucru a Societății Române de cardiologie", 8-10 mai 2008, Brașov.
- "Al X lea Congres Național de Boli Infecțioase", 5-7 iunie 2008, Cluj-Napoca

4. Lucrări științifice publicate ca prim autor/ co-autor

➤ **publicate in extenso:**

- **Suătean D**, Pascu O. " Studiul afectării hepatice la pacienții cardiaci". Clujul Medical , vol. 1, 2009, pag. 14-18.
- **Suătean D**, Pascu O. "Incidența cardiomiopatiei dilatative la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie toxică- etanolică ". Clujul Medical, vol.1, 2010, pag. 114-119.
- **Suătean D**, Lupșor M, Maniu A, Pascu O, Dobrescu A. "Modificările biochimice hepatice la pacienții cu hepatopatie cardiacă și evaluarea prin intermediul elastografiei tranzitorii unidimensionale a pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă ". Clujul Medical, vol.3, 2010, pag. 377-384.

➤ **comunicate :**

- Muntean M, **Gheorghe D**, Dobrescu A, Jitaru C, Blaga S, Pop S. "Prevalence of left ventricular hypertrophy and target organ damage in patients with hypertension from the 1st Medical Clinic, Cluj-Napoca, between 2001 and 2003", lucrare prezentată oral la al II lea Congres Internațional pentru studenți medici și tineri doctori, 27-30 mai 2004 și prezentată la sesiunea postere din cadrul Sesiunii de Comunicări Științifice Medicalis, decembrie 2004, Cluj-Napoca.

5. Membru al asociațiilor profesionale

- Membră în Colegiul Medicilor din România
- Membră a Societății Române de Medicină Internă și a Federației Europene de Medicină Internă

6. Limbi străine

- Limba engleză
- Limba franceză

7. Utilizare PC – Atestat operator microprocesoare PC, aprilie 2001 (cunoscătoare ale aplicațiilor Office: Word, Excel, Power Point și ale aplicațiilor de analiză

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

“IULIU HAȚIEGANU”, Cluj-Napoca

**STUDY OF LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH HEART PROBLEMS AND THE INCIDENCE OF
DILATED CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS**

Thesis Summary

PHD STUDENT

DIANA-MARIA SUĂTEAN

SCIENTIFIC COORDINATOR

UNIV. PROF. OLIVIU PASCU PHD

2010

17

TABLE OF CONTENTS

Introductory word.....	5
List of abbreviations.....	9
THEORETICAL PART.....	11
CHAPTER 1: Theoretical notions concerning the study of liver disease in patients with heart disease.....	12
1.1. Brief history of cardiac hepatopathy.....	12
1.2. Definition of cardiac hepatopathy.....	12
1.3. Anatomy and physiology of liver microcirculation.....	13
1.4. Liver architecture.....	13
1.5. Congestive hepatopathy or the liver of stasis.....	14
1.5.1. Etiology of congestive hepatopathy.....	14
1.5.2. Pathogenesis of congestive hepatopathy.....	15
1.5.3. Morphological aspects in congestive hepatopathy.....	18
1.5.4. The clinical picture of congestive hepatopathy.....	20
1.5.5. Biochemical changes in congestive hepatopathy.....	22
1.5.6. Evolution and prognosis of congestive hepatopathy.....	23
1.5.7. Treatment of congestive hepatopathy.....	24
1.6. Ischemic Hepatitis.....	24
1.6.1. Epidemiology of ischemic hepatitis.....	25
1.6.2. The etiology of ischemic hepatitis.....	25
1.6.3. Pathogenesis of ischemic hepatitis.....	26
1.6.4. Morphological aspects in ischemic hepatitis.....	26
1.6.5. The clinical picture of ischemic hepatitis.....	27
1.6.6. Biochemical changes of ischemic hepatitis.....	28
1.6.7. Evolution and prognosis of ischemic hepatitis.....	29
1.6.8. The differential diagnosis of ischemic hepatitis from other liver diseases.....	30
1.6.9. Treatment of ischemic hepatitis.....	31
1.7. Conclusions.....	31
CHAPTER 2: The elastography role in the evaluation of one-dimensional transient liver fibrosis in patients with congestive heart failure.....	32

2.1. Evaluation of liver fibrosis by liver biopsy puncture.....	32
2.2. Dimensional transient elastography principle and technique of examination.....	32
2.3. Advantages of using the technique of liver fibrosis assessment fibroscan.....	33
2.4. Elastography technique limits.....	34
2.5. The role of dimensional transient elastography in the evaluation of patients with heart failure.....	34
CHAPTER 3: Theoretical aspects in alcoholic dilated cardiomyopathy and cirrhotic cardiomyopathy	36
3.1. Definition of dilated cardiomyopathy.....	36
3.2. Etiological classification of cardiomyopathy.....	36
3.3. General data on alcoholic cardiomyopathy.....	38
3.3.1. Epidemiological data on alcoholic cardiomyopathy.....	38
3.3.2. Etiopathogenic mechanisms involved in myocardial damage in alcoholic cardiomyopathy.....	39
3.3.3. Pathophysiological mechanisms involved in alcoholic cardiomyopathy.....	39
3.3.4. The clinical picture of alcoholic cardiomyopathy.....	40
3.3.5. Prognosis of alcoholic cardiomyopathy.....	41
3.3.6. Treatment of alcoholic cardiomyopathy.....	41
3.3.7. Echocardiographic elements characteristic to alcoholic dilated cardiomyopathy.....	41
3.4. Cirrhotic cardiomyopathy.....	46
3.5. Impaired liver function in patients with chronic alcoholism.....	50
PERSONAL CONTRIBUTIONS.....	55
CHAPTER 4: Fundamental basis of research.....	56
CHAPTER 5: The general objectives of the research.....	57
CHAPTER 6: Liver biochemical changes in patients with congestive heart failure.....	61
6.1. Introduction.....	61
6.2. Study objectives.....	61
6.3. Material and method.....	62
6.4. Results and discussion.....	63
6.5. Conclusions.....	80

CHAPTER 7: Evaluation of patients with congestive heart failure by one-dimensional transient elastography.....	82
7.1. Introduction.....	82
7.2. Study objectives.....	82
7.3. Material and method.....	83
7.4. Results and discussion.....	88
7.5. Conclusions.....	111
CHAPTER 8: Incidence of dilated cardiomyopathy in patients with liver cirrhosis of toxic etiology ethanolic.....	114
8.1. Introduction.....	114
8.2. Study objectives.....	115
8.3. Material and method.....	115
8.4. Results and discussion.....	121
8.5. Conclusions.....	158
CHAPTER 9: Relevance, limitations and research conclusions.....	160
REFERENCES.....	164

Keywords: cardiac liver, liver biochemical laboratory parameters, one-dimensional transient elastography, dilated cardiomyopathy, alcoholic, cirrhotic cardiomyopathy, echocardiography.

Introduction: liver heart disease can occur in both acute and chronic heart disease, representing a commonly encountered clinical condition in clinical practice. (1)

Through this paper we propose updating the concept of "cardiac liver" and its forms of manifestation - ischemic hepatitis and congestive liver disease, present in the suffering encountered in patients with heart failure.

Congestive liver or liver-specific hepatic stasis represents all events that occur frequently passive venous congestion where there is right or global heart failure. Most cases of ischemic hepatitis (resulting from acute hypoperfusion of the liver), occur against a background of cardiac disease associated with passive venous congestion, resulting in changes in clinical, biochemical and histological overlap those of the congestive hepatopathy. (2)

Changes in clinical, biochemical, histopathological present in cardiac hepatopathy may vary considerably, ranging from increased noise levels of serum transaminases and other serum biochemical parameters and dramatic impairment in laboratory tests, liver fibrosis, severe centrilobular necrosis,

jaundice and death. (3) The compensation of cardiac function, following the introduction of diuretic therapy, we can see a major improvement in laboratory parameters.

Liver fibrosis, a consequence of the pathogenesis of venous congestion passive, is commonly seen in patients with advanced chronic heart failure. (4, 5) Gold standard in assessing liver fibrosis, liver biopsy was not possible to study group, given the potential adverse effects of stasis liver puncture and ethical implications of this invasive manipulations.

To this end, we chose one-dimensional transient elastography as a non-invasive method for assessing liver fibrosis. Recent studies indicate that according to which congestive heart failure can lead to increased liver stiffness values sent until cirrhotic ranking by increasing hepatic blood content at up to 60% of patients analyzed. (6, 7)

Thus in the context of current research, using one-dimensional transient elastography in patients with cardio-pulmonary disease, is a relevant method for assessing liver stiffness parameter when you want to be evaluated is fibrosis (it makes a staging of the disease), but also an important method of monitoring the effectiveness of diuretic therapy, liver stiffness with the production offset declining heart. (8) One-dimensional transient elastography is a new non-invasive method for assessing liver fibrosis in patients with congestive heart failure in the future which will take place the needle liver biopsy.

Another direction followed in the preparation of this work has been represented by tracking cardiac changes that occur in patients with liver disease, in this case in patients with cirrhosis of different etiologies.

By 1980 heart disease has been described mainly in cirrhotic patients who consumed alcohol and then being described in patients with cirrhosis of other etiologies. (9) The distinction between alcoholic cardiomyopathy and cirrhotic cardiomyopathy can be difficult, with a different pathogenesis for these two entities. (10)

These forms of heart disease present in patients with cirrhosis are assessed by echocardiography in terms of heart chamber size, systolic and diastolic dysfunction of this, the existence of mitral and tricuspid regurgitation jets on color Doppler, plus abnormal electrophysiological data QT prolongation on electrocardiogram. (11, 12, 13, 14)

Thus, the novelty of this work consists in dealing simultaneously with liver disease in patients suffering heart failure and cardiac consequences seen in patients with liver disease.

The thesis is made up of two parts: the theoretical and the personal contributions. In the theoretical part we have achieved a synthesis of existing data in the literature until now, noting that in the field concerned, the accumulation of knowledge is a constant dynamic. The personal contributions part was structured in three prospective analytical study, performed in medical clinics I and III in Cluj-Napoca, which accounted for a total of 162 patients.

1. Liver biochemical changes in patients with congestive heart failure

Study objective

The objective of this study was the pursuit of clinical manifestations, biochemical and histopathological assessment of cardiac hepatopathy major changes in liver biochemical parameters downward their statistical significance values obtained from the compensation applied to cardiac function by diuretic therapy.

Material and method

The study was conducted between November 2005 - October 2009 in Medical Clinics I and III in Cluj-Napoca, using a batch composed of 50 patients diagnosed with acute or chronic heart failure, who underwent a medical history, objective clinical examination, biochemical tests, chest radiography, echocardiography and abdominal ultrasound.

The inclusion criteria were represented by: patients with acute or chronic heart failure, male or female, aged > 18 years, who were informed about the procedure. It was studied in patients with chronic left heart failure (systolic or diastolic dysfunction defined by echocardiography showed cardiac failure or patients with NYHA class I or II who had at least one episode of acute decompensation in history and at present their clinical condition is stable), patients with right heart failure (secondary valvular, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease-COPD, pulmonary embolism or thrombus) and left decompensated heart failure patients who were hospitalized in anasarca to diuretic therapy.

In patients with elevated serum transaminase levels we have excluded by determination of viral markers (HBsAg, antiHCV Atc) and immunological tests (ANA, AMA, SMA, LKM anti ATC) present viral or autoimmune hepatitis, the possible toxic etiology of hepatopathy, and presence of other liver disease (Wilson disease, α 1-antitrypsin deficiency, fatty liver, liver neoplasm).

Results and discussion

In the group discussed the average age of patients was 67.82 ± 8.88 years feminine and 63.48 ± 13.06 years masculine gender, data which is situated within the limits definition of elderly (65 years). Distribution of female and male patients according to age, showed a clear predominant age group of 70-80 years and two thirds of the patients analyzed were male.

The main problems underlying cardiac hepatopathy in the 50 patients evaluated were mainly represented by cardiomyopathy (ischemic, hypertensive, valvular or mixed) seen in 70% of patients, while other etiologies are encountered less frequently (pulmonary disease with chronic heart or lung association).

Data on the clinical picture of cardiac hepatopathy showed similarities with the data cited in the literature, and predominant in the group studied by us, accompanied by hepatomegaly hepatalgie in most patients (92%), while jaundice and ascites are present at a rate of 42% and 26% of all cases analyzed.

Liver biochemical parameters evaluated have been elevated to the upper limit of normal value in the initial phase of the chase, when patients were in stage of decompensation of heart function.

During follow-up patients in evolution, there was a decrease in liver biological parameters values, performed statistical analysis indicating a decrease in average parameter values after application of diuretic treatment compared with the average values of parameters during cardiac decompensation.

Thus, on the enzymes and cholestasis hepatocytolysis we obtained highly statistically significant differences in mean values of their downward at an interval of 7-10 days to correct haemodynamic changes ($p = 0.001$, for AST, ALT- $p = 0.004$, alkaline phosphatase (AP) - $p = 0.03$, gamatransglutaminaza (GGT) - $p = 0.002$, bilirubin- $p = 0.001$).

The persistence of slightly elevated laboratory parameters, evaluated at about one week after diuretic treatment followed by the patient, can be explained by the fact that some liver samples show a slower regression that can reach a few weeks or months to offset cardiac function.

Altered coagulation with increased prothrombin time was observed in 90% of subjects studied, revealing a decrease in the average prothrombin time values diuretic after the treatment, compared with the average TP values before treatment, and this difference proved highly statistically significant ($p < 0.001$).

Prolongation of prothrombin time is an accurate indicator of liver dysfunction in the right heart failure, impairment is more common in acute than chronic damage.

The cases analyzed in this study, LDH did not exceed three times the upper limit of normal value and the highest statistically significant decrease in LDH values were observed after cardiac compensation in this case ($p < 0.001$).

In renal function due to damage to the chase acute renal hypoperfusion, statistical analysis showed an average decrease of urea and serum creatinine values after compensation cardiac function compared with their average values observed before diuretic treatment, this difference being highly statistically significant ($p = 0.002$ - urea, $p = 0.009$ - creatinine).

Prolonged or recurrent episodes of congestive heart failure may ultimately lead to the appearance of cardiac cirrhosis, whose incidence is rare because most patients die due to primary cardiac disease. For these reasons, patients with impaired cardiac function should be watching for early detection of liver cirrhosis occurrence of heart, not only by laboratory tests, but also by trying to introduce other new methods for noninvasive diagnosis.

2. Evaluation of patients with congestive heart failure by one-dimensional transient elastography

Study Objectives

The main objectives of this study were represented by quantifying liver fibrosis degree and realize correlation FibroScan through it with clinical manifestations, biochemical, radiological, echocardiography and abdominal ultrasound liver stasis in patients with heart disease, but also assessing how the loss of

Liver stiffness compensation obtained during cardiac function (due to diuretic treatment application) FibroScan role in detecting and evaluating liver fibrosis.

Material and method

Analytical prospective study conducted in May 2009 - October 2010 took place in Medical Clinics I and III of Cluj-Napoca on a group composed of 27 patients with congestive heart failure, which we quantify the degree of liver stiffness and achieved through correlation FibroScan with its clinical manifestations, biochemical, radiological, echocardiographic and stasis liver by abdominal ultrasound and a smaller group made up of 10 patients with congestive heart failure that have evaluated the benefit of using ETU for assessing the performance of liver stiffness decreased by the treatment diuretic.

For the study we used the technique to detect liver fibrosis Fibroscan ® in patients with congestive heart failure, and for prediction of fibrosis stage we used cutoff values of liver stiffness values were determined by studies conducted in the Medical Clinic III (stage F0: <5 , 2 kPa stage F1: 5.3 to 7.4 kPa F2 stage: 7.5 to 9.0 kPa; stage F3: 9.1 to 13.1 kPa F4 stage:> 13.2 kPa).

In addition, the criteria for exclusion from the previous study, we added important obese patients, patients with upper abdominal fluid collection, patients whose serum transaminase levels and cholestasis enzymes exceeded twice the upper limit considered normal to restrict as much range of false positives.

Results and discussion

Conclusions of assessment of patients with congestive heart failure by one-dimensional transient elastography, synthesize interesting data that refers primarily to the correlation with liver fibrosis stages of liver biochemistry major changes with changes captured on chest radiographs, impaired cardiac systolic function, assessed by echocardiography, and data provided by abdominal ultrasound.

The average age in this subset of patients was 66.5 ± 13.83 years for the masculine gender and 66.7 ± 7.08 years in the feminine gender. And in this case, the sex ratio was calculated for male gender (2: 1), identical to the first part of the research.

Regarding the distribution of patients with CHF in relation to liver fibrosis stages in total about 70% of patients evaluated were classified as F3 and F4 stages of fibrosis.

Patients in these stages of fibrosis (F3 and F4) showed larger increases in serum transaminases (40% of patients in these stages) and cholestasis enzymes (40-70%), pulmonary stasis was evaluated at level II or III and the effective fraction was decreased in most patients (80% of patients in these stages).

F3 and F4 fibrosis stage was correlated in terms of liver stasis with hepatomegaly, dilation of the vein and suprahepatic inferior vena cava and a significant proportion of these patients had signs of portal hypertension (5 patients).

In the initial phase of evaluation, we found the existence of direct correlation, reaching the highest magnitude threshold of statistical significance between the mean liver stiffness and the mean hepatocytolysis enzymes ($p < 0.001$ - for AST, ALT) and cholestasis enzymes ($p = 0.005$ - for FA, $p = 0.01$ - for GGT, $p = 0.003$ - for bilirubin), thus explaining the effect it has on the liver cells intumescent rigidity.

Increase of liver fibrosis in parallel with worsening suffering cardiac base, bringing negative effects on lung function and explains this higher average values of liver stiffness increased pulmonary stasis in patients with grade III (25.4 ± 17.03 kPa) compared with average values of patients with liver rigidities pulmonary stasis grade II and grade I ($10.9 \pm 7.23 \pm 3.76$ kPa 6.85 kPa respectively), with statistically significant differences between liver stiffness values among groups of patients with stasis grade III patients with pulmonary stasis versus grade I and II ($p = 0.01$).

In most cases patients with congestive heart failure diagnosed with liver disease were classified as NYHA functional class III-IV. As worsening cardiac symptoms (by patient classification in a higher NYHA class), we notice a tendency of increasing mean values of liver stiffness.

Impairment of cardiac systolic function with LVEF decrease emphasis was present in approximately 60% of the patients group. And in this case there was also a statistically significant inverse correlation ($p = 0.02$) between low values of LVEF and worsening liver function, expressed by increasing the hepatic fibrosis.

In accordance with data obtained by other authors (15), in our group of patients too, there was an association with high statistical significance between mean values of liver stiffness increased and the main elements of stasis liver represented the inferior vena cava and dilated veins liver ($p < 0.01$, for VCI, $p = 0.008$ - for the hepatic veins) were seen in the parallel increase in the degree of liver fibrosis as emphasis of Liver congestion.

If we refer to the analysis of abdominal U.S. quality parameters in our study, the data follow the correlation dimensions liver lobe liver stiffness values have not reached statistical significance ($p = 0.19$ - for the right liver lobe, $p = 0.059$ respectively - to left liver lobe), only some aspects of eco-structure changes in liver showed correlations with hepatic fibrosis.

Some weak correlations, and in this case, no statistical significance ($p = 0.31$) were obtained by comparing values to increased spleen size increased liver stiffness values and in terms of degree of hepatic fibrosis correlate with Doppler U.S. parameters confirming the presence of portal hypertension were found to be associated with stage F4 fibrosis with low values in the portal vein velocity, with increased hepatic artery resistance index and flattened appearance of blood flow in hepatic veins.

In addition, in the context of current research, using one-dimensional transient elastography in patients with cardio-pulmonary disease, was a relevant method for assessing the effectiveness of diuretic therapy, because we have shown how liver stiffness decrease after cardiac compensation (liver stiffness phase = 24.14 kPa cardiac decompensation, liver stiffness in cardiac function after compensation = 14.61 kPa, $p = 0.007$).

In conclusion, more studies are needed using one-dimensional transient elastography in patients with heart failure due to their increased risk of developing liver fibrosis. In this way, the determination of liver stiffness may become an important tool for screening cardiac patients and identifying those who have an increased risk of developing cirrhosis, heart failure, as long as central venous pressure increase is a major risk factor of cardiac fibrosis. Recent research shows that according to which both increase

venous pressure in the veins in the liver and bile ducts as well as increased cardiac stiffness, may have important consequences on the pathophysiology of fibrosis. (15)

3. Incidence of dilated cardiomyopathy in patients with alcoholic liver cirrhosis

Study Objectives

The objectives of this final part of the research consisted in establishing personal occurrence of dilated cardiomyopathy in patients diagnosed with liver cirrhosis with toxic-ethanol compared by patients with cirrhosis of other etiologies, in tracking through the heart cavities dimensional echocardiography, the assessment of this systolic and diastolic dysfunction, and the existence of mitral regurgitation, tricuspid regurgitation and the main signs of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in patients with toxic liver cirrhosis versus patients with cirrhosis of other etiologies, and finally in an attempt to establish a relationship between this functional class dilated cardiomyopathy and liver cirrhosis Child.

Material and method

For prospective analytical study conducted in Medical Clinics I and III of Cluj-Napoca, during October 2005 - April 2010 I used a batch of 75 patients diagnosed with cirrhosis of different etiologies, diagnostic histological criteria established using liver biopsy or obvious criteria of clinical, biochemical, and endoscopic ultrasound. The group of 75 patients with liver cirrhosis of different etiologies were distributed in four subgroups: group A - 7 patients (9.33%) with liver cirrhosis of unknown etiology; subgroup B - 7 patients (9.33%) with liver cirrhosis viral B, C or autoimmune + toxic; subgroup C - 17 patients (22.66%) with liver cirrhosis of viral etiology B or C, subgroup D - 44 patients (58.66%) with liver cirrhosis etiology-toxic ethanol.

Since the study excluded patients with cardiomyopathies of other etiologies than alcoholic dilated cardiomyopathy, patients with cirrhosis of different etiologies who had serious complications, mental illness or other conditions that interfere with the ability to understand the need of carrying out the study, patients with other possible causes of pulmonary hypertension.

We performed echocardiographic examination for all patients included in the study, using the device AGILENT Sonos 4500, using a transthoracic echocardiography probe, 21330A S4 transducer sector. Sections were used parasternal long and short axis, apical four rooms and two rooms.

For defining dilated cardiomyopathy we used WHO / ISFC criteria which are represented by the existence of: shortening fraction <25%, + / - left ventricular ejection fraction \leq 45%, LV end diastolic diameter > 117% of predicted normal value according to age and body surface area.

Results and discussion

In this last part of the study results a number of conclusions that deserve to be mentioned.

Thus, the group studied, the average age of patients was 59.63 ± 10.24 years to $55.45 \pm$ feminine and masculine at 11.38 years and the sex ratio was calculated for men (2, 4: 1), whose presence in the study was higher and know that a higher incidence of chronic alcohol consumption.

Clinical, biochemical, electrocardiographic and radiological characteristics of thoracic totaled two conditions under consideration.

The comparative analysis of cases of unknown etiology CH, viral, viral / autoimmune and toxic cases of toxic etiology CH - ethanol, we obtained statistically significant higher values of heart chamber size ($p = 0.012$ - for the LV end diastolic diameter, $p = 0.013$ - the diameter of the LV telesistolic, $p = 0.004$ and $p = 0.013$ - the size of AS and VD) in the CH patients with toxic etiology.

And if the statistical analysis of other indicators of left ventricular systolic dysfunction, represented by LVEF, were statistically significant differences between groups of patients with toxic etiology CH - CH ethanol and patients with other etiologies than toxic ($p = 0,03$), emphasizing once again the negative effect of chronic alcohol abuse on ventricular performance.

By tracking other indirect parameters of LV systolic dysfunction, have revealed the presence of spontaneous contrast in left heart cavities in 3 patients (4% of all cases) and increased E-VIS distance > 6mm observed in 4 patients (5.33% of all patients), all these patients were diagnosed with CH toxic.

Regarding the analysis of evolutionary rate in patients with cirrhosis of the cardiac point of view, I noticed a very good predictive value on prognosis in these patients booked for most echocardiographic parameters discussed (the LV end diastolic diameter - AUC = 0.931, diameter telesistolic of VS - AUC = 0.837, size AS - AUC = 0.732, LVEF - AUC = 0.856 and FSvs - AUC = 0.735).

LV diastolic dysfunction with impaired relaxation type transmitral flow was present more often in cases with CH toxic etiology (5 patients, 6.66%) and mixed viral etiology CH / autoimmune and toxic (one patient - 1.33%) cases of CH versus viral etiology or unspecified date explanation being that alcoholic patients according to which a finding of diastolic dysfunction, systolic dysfunction compared to earlier, whose frequency is much higher than the remaining patients.

This type retching functional mitral valve (I) or failure tricuspidiene (ITR) was more commonly seen in patients with toxic etiology CH compared with patients with CH etiology other than toxic.

The presence and severity of liver cirrhosis were also highlighted by the presence of pulmonary arterial hypertension (HTAP) in 23 patients (30.66% of all patients), with predominance of cases in patients with CH toxic etiology, data are consistent with those quoted by other authors have shown that alcohol abuse is based on etiology of liver cirrhosis in patients with porto-pulmonary hypertension.

Dilated cardiomyopathy, defined according to WHO criteria / ISFC is more common in patients with toxic etiology CH - ethanol (5 cases - 11.3% of all patients with toxic CH) versus patients with CH B or C viral etiology (one case), or CH of unknown etiology or mixed viral / autoimmune toxic + (1 case).

In most cases patients with liver cirrhosis diagnosed with dilated cardiomyopathy were classified as Class Child - Pugh B or C cirrhosis.

General conclusions

Tracking the evolution of patients with congestive heart failure, demonstrated through statistical analysis, a decrease in the mean values of liver biochemical parameters obtained after diuretic treatment compared with the same average value of initial laboratory parameters of cardiac decompensation.

In cardiac patients, it requires rigorous follow-up liver function in the timing of the appearance of early detection of liver fibrosis, tracking is done both through laboratory tests of the main parameters of liver and liver ultrasound, and by using new methods of noninvasive diagnosis represented by fibroscan.

In advanced stages of liver fibrosis (stages F3 and F4), is distinguished statistically significant direct correlation between liver stiffness and the mean levels of liver biochemical tests, pulmonary stasis degree evaluated radiographically, the degree of impairment of LV systolic function or the main elements suggestive for stasis liver.

Using ETU in patients with heart problems, proves to be useful both in terms of assessment of their increased risk of developing liver fibrosis, and for correct evaluation of the effectiveness of diuretic therapy applied.

The reason for what, in patients with liver cirrhosis of toxic etiology, we obtained data on the size of heart cavities, the impairment of LV systolic and diastolic function, whose statistical significance was much more significant compared to similar data collected from patients with cirrhosis other etiologies, is explained by the additional effect that it is the abuse of alcohol, with specific cardiac cirrhosis of any etiology, on the heart.

The effects exerted by alcohol on cardiac function and prognosis of severe cardiovascular underlined once again the damage of the heart valve apparatus and the presence of porto-pulmonary hypertension, especially in patients with liver cirrhosis etiology-toxic ethanol.

The prevalence of cases of dilated cardiomyopathy predominantly in patients with liver cirrhosis Child-Pugh class B or C, demonstrates the possible correlation between the occurrence of dilated cardiomyopathy in patients with more severe liver damage.

Personal contributions

Among the original contributions of the thesis, mainly the fact that the work is intended to be the first study in Romania that addresses the liver parallel to cardiac patients and patients diagnosed with liver disease studies that have found the existence of an impairment of the heart. The idea of this study belongs entirely to the scientific leader of this thesis.

Another original idea is supported by studies assessing the priority of the evolution of liver fibrosis through the acclaimed one-dimensional transient elastography in patients diagnosed with congestive heart failure. Thus, through the present thesis we tried to achieve, as our knowledge the first study of literature of our country, which assesses liver fibrosis in patients with liver disease using a new

noninvasive method introduced in medical practice - fibroscan, through which we followed the correlation between the degree of liver fibrosis with clinical manifestations, biochemical, radiological, echocardiographic and liver stasis assessed by abdominal ultrasound. On a smaller group of patients with heart failure we have evaluated how loss of liver stiffness in parallel with obtaining compensation cardiac functions obtained by applying the diuretic therapy.

Regarding the second part of personal research, tracking the incidence of dilated cardiomyopathy compared to patients with liver cirrhosis of toxic etiology ethanolic cirrhosis versus patients with other etiologies, brings a new pulse to this work.

Selected References:

1. Grigorescu M - Treaty of hepatology . The liver in cardiovascular diseases. National Medical Publishing. 2004, 947-956.
2. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS - The liver in heart failure. Clin Liver Dis. 2002, 6 (4): 947-967.
3. Gitlin N - The Liver and Systemic Disease. Cardiac disease and the liver. Edinburg 1997.1:10.
4. Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J. Biol. Chem. 2000, 275: 2247-2250.
5. Friedman S.L. Liver fibrosis - from bench to bedside. J. Hepatol. 2003; 38: 38-53.
6. Pozzoni P, Prati d, Berzuini A, et al. Liver stiffness values measured by transient elastography are increased in patients with acutely decompensated heart failure. Dig Liver Dis. 2009; 41(3): A39.
7. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poynard T, Ratziu V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. Hepatology. 2008; 48(6): 2089.
8. Badea R, Dude S, Mircea PA, Stamate M., M. Lupsor - one-dimensional transient elastography. Treaty of Ultrasound Clinic. Vol III. Medical Publishing House, 2008, 675-685.
9. Soon Koo Baik and Samuel S Lee. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2004. 19, p.185-190.
10. Moller S and Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart 2002; 87; 9-15.
11. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Gastroenterol Clin Biol 2002, 26: 842-847.
12. Moezi L, Mehr SE, Dehpour AR. Cardiovascular Abnormalities in Cirrhosis: the possible mechanisms. The Journal of Tehran University Heart Center. 2007; 2(4): 191-200.
13. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology. 1997; 26:1131-1137.
14. Finucci G, Lunardi F, Sacerdoti D, et al. QT interval prolongation in liver cirrhosis. Reversibility after orthotopic liver transplantation. Jpn Heart J. 1998; 39:321-329.
15. Milonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, et al. Liver Stiffness is directly influenced by central venous pressure. Limit of fibroscan. Journal of Hepatology. 2010; 218-222.

CURRICULUM VITAE

PERSONAL DATA

Last Name: Suătean (Gheorge)

First Name: Diana-Maria

Date of birth: September 7, 1978, locality of Hunedoara, Hunedoara County

Address: Lunetei Street, no. 16, Cluj-Napoca

Marital status: Married

Nationality: Romanian

Email: dianaghe@yahoo.com

STUDIES

- Secondary: 1985 - 1993 – School No. 4, Hunedoara
- High school: 1993 - 1997 - High School "Hunyadi" profile Mathematics - Physics, Hunedoara
- Higher education: 1997-2003 - Faculty of General Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca

PROFESSIONAL

- Internal Medicine resident physician specialty, Emergency County Hospital Cluj - 01.01. 2004 - 31.12.2008.
- PhD candidate at UMF Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca - 11/01/2005 to 10/31/2009.
- October 2008 - passing the exam for obtaining the title of specialist in the specialty of Internal Medicine
- Third-year medical resident, a second specialty of Family Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca - 01.02.2009 - until now.
- Now - employed at Medcenter Clinic Cluj-Napoca and private medical - Internal Medicine, Floresti city, Cluj county.

Skills

Certificate of general ultrasound - May 2009.

SCIENTIFIC ACTIVITY

1. **Diploma Thesis** - Diana-Maria Gheorghe "senile macular degeneration" (2003) - Scientific Coordinator Lecturer Dr. Simona Talu, Department of Ophthalmology, University Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca.

2. Postgraduate

- June 2005 - Romanian Society of Cardiology Working Group on Preventive Cardiology and Rehabilitation - Cardiac Rehabilitation Postgraduate "RECORD".
- June 2006 - "Course of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy" in the context of the XXVII National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Poiana Brasov.
- October 2006 - University of Medicine and Pharmacy Targu-Mures, "Postgraduate - colorectal cancer", "Postgraduate - How to apply for FP7 European projects."
- February-April 2007 - University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Medical Clinic I, General Ultrasound (Module I) - to obtain the certificate of further study. "
- October-November 2008 - University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Medical Clinics I and V, "General Ultrasound (Module II) - to obtain the certificate of further study."

3. Participation in national scientific events

- "The First National Congress of Internal Medicine since 1989", Targu-Mures, 15 -17 April 2004;
- "The Second International Congress for Medical Students and Young Doctors" 27 to 30 May 2004, Iasi;
- Symposium "Risk Factors in the exercise", December 7, 2004, Cluj-Napoca;
- Symposium "News in experimental and clinical physiology of oxidative stress", December 10, 2004, Cluj-Napoca;
- "National Conference on Geriatrics and Gerontology"- 19-21 May 2005, Cluj-Napoca;
- "The Sixth Congress of Internal Medicine", 6-8 April 2006, Calimanesti-Caciulata;
- "The VII International Congress for medical students and young doctors Medicalis 2006", 4-7 May 2006, Cluj-Napoca;
- "The XXVII National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy", 15-17 June 2006, Poiana-Brasov;
- "National Conference - the prevention of digestive cancer therapy", October 2006, Targu-Mures;
- Interstitial Syndrome Symposium primitive and secondary respiratory pathology, 21-22 March 2008, Cluj-Napoca;

- "National Conference Working Group" of the Romanian Society of Cardiology, 8-10 May 2008, Braşov;
- "The Xth National Congress of Infectious Diseases", 5-7 June 2008, Cluj-Napoca;

4. Scientific papers published as first author / co-author

➤ **Published in full:**

- **Suătean D.**, Pascu O. "Study of liver disease in patients with heart problems", Medical Cluj, vol 1, 2009, p. 14-18.
- **Suătean D.**, Pascu O. "The incidence of dilated cardiomyopathy in patients with liver cirrhosis of toxic etiology" - ethanol. Applied Medical Cluj, vol.1, 2010, p. 114-119.
- **Suătean D.**, Lupşor M, Maniu A, Pascu O, Dobrescu A. "Liver biochemical changes in patients with liver disease and cardiac assessment by one-dimensional transient elastography in patients with congestive heart failure." Applied Medical Cluj, vol.3, 2010, p. 377-384.

➤ **Press:**

- M Munteanu, Gheorghe D, Dobrescu A, Jitaru C, S Blaga, S Pop "Prevalence of left ventricular hypertrophy and target organ damage in patients with hypertension from the 1st Medical Clinic, Cluj-Napoca, between 2001 and 2003", paper presented orally to the II - International Congress for medical students and young doctors, 27 to 30 May 2004 and presented at the poster session of the Scientific Communication Session Medicalis, December 2004, Cluj-Napoca.

5. Member of professional associations

- Member of the College of Physicians in Romania
 - Member of Romanian Society of Internal Medicine and European Federation of Internal Medicine

6. Languages

- English
- French

7. PC Use - Certified Operator PC microprocessors, April 2001 (proficient in Office applications: Word, Excel, Power Point and SPSS statistical analysis applications)