



MINISTERUL
EDUCAȚIEI ȘI
CERCETĂRII
ȘTIINȚIFICE

OIPOSDRU



Investește în oameni!

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013

Axa prioritară 1 „Educație și formare profesională în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”

Domeniul major de intervenție 1.5. „Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării”

Titlul proiectului: Burse doctorale și postdoctorale pentru cercetare de excelență

Numărul de identificare al contractului: POSDRU/159/1.5/S/134378

Beneficiar: Universitatea Transilvania din Brașov

Partener: Universitatea Transilvania din Brașov

ȘCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea: MEDICINĂ

Claudia-Alexandrina DELIU (IRIMIE)

CERCETĂRI CLINICE ȘI DE LABORATOR ASUPRA DISFUNȚIILOR TIROIDIENE LA PACIENȚII CU BOALĂ CEREBROVASCULARĂ ISCHEMICĂ

CLINICAL AND LABORATORY RESEARCH ON TYROID DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASE

REZUMAT / ABSTRACT

Conducător științific:

Prof. dr. med. Dan Ioan MINEA

BRAȘOV, 2018

D-lui (D-nei)

COMPONENȚA

Comisiei de doctorat

Numită prin ordinul Rectorului Universității Transilvania din Brașov

Nr. din

PREȘEDINTE:

Prof. dr. med. Marius Alexandru MOGA

Universitatea *Transilvania* din Brașov

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. dr. med. Dan Ioan MINEA

Universitatea *Transilvania* din Brașov

REFERENȚI:

Prof. dr. med. Simona Vasilica FICA

Universitatea de Medicină și Farmacie *Carol Davila* din
București

Conf. dr. med. Valerica TUDORICĂ

Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

Prof. dr. med. Petru Iulian IFTENI

Universitatea *Transilvania* din Brașov

Data, ora și locul susținerii publice a tezei de doctorat: **18.12.2018**, ora **12.00**, sala **KP18**.

Eventualele aprecieri sau observații asupra conținutului lucrării vor fi transmise electronic, în timp util,
pe adresa: claudia.deliu@unitbv.ro

Totodată, vă invităm să luați parte la ședința publică de susținere a tezei de doctorat.

Vă mulțumim.

CUPRINS

	Pg. teza	Pg. rezumat
LISTA DE ABREVIERI	3	7
INTRODUCERE	4	8
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	5	9
CAPITOLUL 1 – AVCI	6	9
I.1.1. Epidemiologia și factorii de risc pentru AVCI	6	9
I.1.2. Fiziopatologia ischemiei cerebrale. Patologia AVCI	17	13
I.1.3. Etiopatogenia AVCI	19	14
I.1.4. Sindroame clinice ale ischemiei cerebrale	21	14
I.1.5. Clasificarea etiopatogenică a AVCI	27	17
I.1.6. Evaluarea clinică a pacienților cu AVCI	31	18
I.1.7. Evaluarea paraclinică a pacienților cu AVCI	34	19
I.1.8. Complicații post-AVCI	37	20
CAPITOLUL 2 - Bolile tiroidiene și AVCI	38	21
I.2.1. Hipertiroidismul și boala cerebro-vasculară ischemică	38	21
I.2.2. Hipotiroidismul și boala cerebro-vasculară ischemică	43	22
I.2.3. Euthyroid sick syndrome (sindromul bolii eutiroidiene)	47	23
I.2.4. Evaluarea profilului neuroendocrin în infarctul cerebral	54	25
II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	57	26
Material și metodă	58	26
II.1. Studiu asupra factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu AVCI	64	29
II.1.1. Obiective	65	29
II.1.2. Designul studiului	65	29
II.1.3. Rezultate	67	30
II.1.4. Discuții	87	39
II.1.5. Concluzii	94	44
II.2. PCR și T3 factori prognostici ai pacienților cu AVCI	96	46

II.2.1. Obiective	97	46
II.2.2. Designul studiului	97	46
II.2.3. Rezultate	103	49
II.2.4. Discuții	135	65
II.2.5. Concluzii	142	67
II.3. Concluzii finale. Contribuții originale	143	68
Referințe	144	69
Anexe	162	81
Scurt rezumat (română / engleză)	-	82
CV	-	83

TABLE OF CONTENTS

	Pg. teza	Pg. rezumat
LIST OF ABBREVIATIONS	3	7
INTRODUCTION	4	8
I. CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	5	9
CHAPTER 1 - Ischemic stroke	6	9
I.1.1. Epidemiology and risk factors for ischemic stroke	6	9
I.1.2. Pathophysiology of cerebral ischemia. Pathology of ischemic stroke	17	13
I.1.3. Etiopathogenesis of ischemic stroke	19	14
I.1.4. Clinical syndromes of cerebral ischemia	21	14
I.1.5. Etiopathogenic classification of ischemic stroke	27	17
I.1.6. Clinical evaluation of patients with ischemic stroke	31	18
I.1.7. Paraclinic assessment of patients with ischemic stroke	34	19
I.1.8. Post-stroke complications	37	20
CHAPTER 2 - Thyroid Diseases and Ischemic Stroke	38	21
I.2.1. Hyperthyroidism and ischemic cerebrovascular disease	38	21
I.2.2. Hypothyroidism and ischemic cerebrovascular disease	43	22
I.2.3. Euthyroid sick syndrome	47	23
I.2.4. Evaluation of neuroendocrine profile in cerebral infarction	54	25
II. PERSONAL CONTRIBUTION	57	26
Material and method	58	26
II.1. Study on cardiovascular risk factors in patients with ischemic stroke	64	29
II.1.1. Objectives	65	29
II.1.2. Design of the study	65	29
II.1.3. Results	67	30
II.1.4. Discussions	87	39
II.1.5. Conclusions	94	44
II.2. PCR și T3 factori prognostici ai pacienților cu AVCI	96	46

II.2.1. Objectives	97	46
II.2.2. Design of the study	97	46
II.2.3. Results	103	49
II.2.4. Discussions	135	65
II.2.5. Conclusions	142	67
II.3. Final conclusions. Original contributions	143	68
References	144	69
Annexes	162	81
Summary (Romanian / English)	-	82
CV	-	83

Lista de abrevieri

ACA - artera cerebrală anterioară	RMN – rezonanță magnetică nucleară
ACI - artera carotidă internă	ROC - receiver operating characteristics
ACM - artera cerebrală mijlocie	rT3 – reverse T3
ACP - artera cerebrală posterioară	SMet – sindrom metabolic
AIT - accident ischemic tranzitoriu	TACS - infarctul total circulație anterioară
ATP – Adenozintrifosfat	TVC - Tromboza venoasă cerebrală
ATPO – anticorpi anti-tireoperoxidază	TRs - receptorii hormonilor tiroidieni
AUC - area under the curve	T3 - triiodotironina
AVC – accident vascular cerebral	T4 - tiroxina
AVCI – accident vascular cerebral ischemic	TBG - globulina de legare a tiroxinei
BCV – boală cerebrovasculară	THR - receptorul hormonului tiroidian
CE – Cardioembolism	THRIVE - Total Health Risks in Vascular Events
CT – tomografie computerizată	Tg – tireoglobulina
DZ - diabetul zaharat	TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
ECG - electrocardiograma	TPO - peroxidaza tiroidiană
FA - fibrilație atrială	TSH - hormonul de stimulare tiroidiană (tireotropină)
FT3 – Triiodotironina liberă	TSH-R – receptorul hormonului de stimulare tiroidiană
FT4 - tiroxina liberă	TRH - hormonul de eliberare a tireotropinei
GR - glucocorticoizi	UE - AVCI de etiologie neprecizată sau concomitentă
HDL - high density lipoproteins	VLDL - Very Low Density Lipoproteins
HIC - hipertensiune intracraniană	
hNIS - human sodium/iodide symporter	
HT – hormoni tiroidieni	
HTA - hipertensiunea arterială	
hs-PCR - proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate	
IL-6 – interleukina 6	
IMC – indicele de masă corporală	
LAA - Macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari	
LACS - infarct lacunar	
LC -Microangiopatia sau ocluzia arterelor mici	
LDL - low density lipoproteins	
MMSE - Mini Mental State Examination	
mRS - Scala Rankin modificată	
NIHSS - National Institute Health Stroke Scale	
OCSP - Oxford Community Stroke Project	
OE - AVCI de altă etiologie determinată	
PACS - infarctul parțial circulație anterioară	
POCS - infarctul circulație posterioară	
PCR – proteina C reactivă	

INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a doua cauză de mortalitate și o cauză de dizabilitate importantă în întreaga lume necesitând costuri exorbitante din partea sistemelor de asigurări de sănătate. AVCI este o afecțiune cu o incidență și o prevalență în continuă creștere conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, astfel încât se apreciază că în anul 2030 AVCI va deveni principala cauză de mortalitate.^{129,165}

Incidența AVCI în Europa variază de la o zonă la alta fiind apreciată între 95 și 290 cazuri noi la 100.000 de locuitori în fiecare an.^{27, 128, 129} Au fost raportate diferențe mari în ceea ce privește incidența, prevalența și mortalitatea AVCI între țările din Europa de Est și cea de Vest, acest fapt fiind datorat prevalenței diferite a factorilor de risc cardio-vascular având ca urmare forme mai severe ale AVCI în Europa de Est.³⁹ Factorii de risc prevalenți din Europa de Est sunt HTA, abuzul de alcool și de fumat, obezitatea, dieta săracă în legume și fructe, alimentele sărate, hiperglicemia și viața sedentară. Vârsta de apariție a primului AVCI tinde să fie din ce în ce mai redusă la nivel mondial. România se situează pe locul trei în rândul țărilor europene cu privire la incidența crescută a bolilor cerebrovasculare, precum și a ratei mortalității datorate acestor afecțiuni. Un raport al Comisiei Europene arată că rata mortalității datorată AVCI în România în 2010 a fost de 314,2 la 100000 de locuitori, fiind pe locul trei în Europa după Macedonia și Bulgaria, și se estimează că până în 2035 rata incidenței AVCI va crește la 24% iar a mortalității la 34%.³⁴²

Predicția precoce și precisă a prognosticului funcțional și cognitiv la pacienții cu AVC este importantă pentru utilizarea optimă a resurselor medicale și pentru ameliorarea rezultatelor pe termen lung ale AVC. Deși AVC este una dintre principalele cauze de deces și invaliditate la vârstnici, indicatorii care prezic rezultatele post-AVC la acești pacienți nu au fost clar delimitați. În prezent prognosticul post-AVC se bazează în principal pe evaluarea clinică a severității AVC prin intermediul unor scoruri standardizate. Deși diagnosticul și îngrijirea pacienților cu AVC s-au îmbunătățit, mortalitatea rezultată din AVC rămâne semnificativă, cu doar 50% supraviețuitori la 5 ani.¹²⁸

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1 - AVCI

I.1.1. Epidemiologia și factorii de risc pentru AVCI

În ciuda scăderii treptate a ratelor mortalității globale a AVC în multe țări industrializate, AVCI rămâne o cauză principală de deces și de invaliditate. La nivel mondial, AVCI este o cauză importantă de deces, mortalitatea datorată AVCI fiind deosebit de ridicată în Europa de Est și Asia (Organizația Mondială a Sănătății, 2004). Dintre sutele de mii de supraviețuitori ai AVCI în fiecare an, aproximativ 30% necesită asistență pentru activitățile din viața cotidiană, 20% necesită asistență în ambulatoriu, iar 16% necesită îngrijire instituțională. În ultimii ani, în țările industrializate se remarcă o reducere a mortalității determinată de AVCI. Această reducere a fost atribuită unei tendințe a scăderii severității AVCI care poate fi explicată printr-o mai mare conștientizare a simptomelor AVCI și instrumente de diagnosticare mai eficiente.

Considerații generale privind factorii de risc cardiovascular în AVCI

Factorii care cresc riscul unui AVCI sunt numeroși. Studiile recente au demonstrat că reducerea factorilor de risc influențează favorabil potențialul de apariție a unui AVCI. Managementul corect al factorilor de risc poate conduce la diminuarea incidenței AVC.

Factorii de risc pentru AVC pot fi divizați în două grupe:²⁰ cei care pot fi influențați prin terapie și modificarea stilului de viață, și cei care nemedificabili. Factorii de risc modificabili ai AVCI sunt reprezentați de: hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat (DZ), dislipidemia, consumul excesiv de alcool, fumatul, obezitatea, stilul de viață sedentar, fibrilația atrială (FA), infarctul miocardic acut, cardiomiopatiile, valvulopatiile cardiace, hipercoagulabilitatea sanguină, contraceptivele orale, iar factorii nemedificabili sunt: vârsta, sexul, rasa, antecedentele familiale de AVCI.

A. Factorii de risc nemedificabili ai AVCI

Vârsta

66% din persoanele cu AVC au peste 65 de ani, iar riscul de AVCI crește pentru fiecare 10 ani după vârsta de 55 de ani, de cel puțin două ori atât pentru femei cât și pentru bărbați.⁴³

Sexul

AVCI este cu 33% mai frecvent la bărbații decât la femei,¹⁶ dar pentru că există o speranță de viață mai mare la sexul feminin și pentru că avem o incidență a AVCI mai mare la femeile în vârstă, decesele sunt mai frecvente la femei.²³¹ Din punct de vedere al etiologiei și al factorilor de risc aceștia diferă la cele două sexe, la sexul feminin cardio-embolismul este cauza principală de AVCI pe când afectarea vaselor mari și mici este principala cauză la sexul masculin.⁹⁴

Rasa

Conform mai multor studii, incidența AVCI la rasa neagră este mai mare de aproximativ 2 ori și respectiv de 1,6 la hispanici comparativ cu rasa albă.²⁵³ De asemenea, bărbații albi au risc mai mare de

a face stenoze vasculare extracraniene, în timp ce bărbații de culoare, persoanele de origine asiatică și femeile au risc mai mare pentru afecțiuni severe ale arterelor intracraniene.

Factorii genetici

Incidența AVCI este mai mare în familiile care au avut un istoric familial de AVCI, acest lucru poate fi explicat și prin existența în cadrul familiilor a altor factori de risc (HTA, hipercolesterolemia) dar și prin arteriopatii cu transmitere genetică de exemplu sindroamele CADASIL (*Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), CARASIL (*Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), Sneddon, boala Fabry.

B. Factorii de risc modificabili ai AVCI

Hipertensiunea arterială

HTA este cel mai important factor de risc al AVC modificabil, indiferent de vârstă, sexul pacientului sau tipul acestuia (ischemic sau hemoragic). Valori ale TA $\geq 140/90$ mm Hg cresc riscul pentru apariția AVCI de 1,5 ori, iar creșteri mai mari $\geq 160/95$ mm Hg cu 3-4. Scăderea TA poate să reducă apariția AVCI cu aproximativ 40%.³⁴⁶ În urma meta-analizelor recente reducerea tensiunii arteriale la supraviețuitorii cu AVC contribuie la prevenirea AVCI recurent. Toate formele de HTA (sistolică, diastolică sau sistolo-diastolică) cresc riscul de AVCI. Indivizii cu HTA de graniță au o probabilitate de 1,5 ori mai ridicată de apariție a AVCI decât nonhipertensivii. HTA este un factor de risc pentru AVCI în toate regiunile geografice și printre toate grupurile etnice studiate.

Diabetul zaharat

Diabetul zaharat (DZ) este un factor independent de risc ridicat al infarctului cerebral. Este estimat că 44-52% dintre cauzele de deces la pacienții cu DZ sunt cauzate de evenimente cardiovasculare.¹⁸⁸ La pacienții cu DZ studiile au evidențiat o dublare a riscului pentru AVCI.⁴⁹ Prevalența DZ este estimată la 18-32% în infarctul aterotrombotic, 20-30% în infarctul lacunar și 8-21% în cel cardioembolic.³⁰⁰ Boala macrovasculară este principala cauză a decesului la pacienții cu DZ. Mecanismele prin care DZ intervine în patogeneza AVC pot fi reprezentate de ateroscleroza cerebrovasculară, embolia cardiacă sau anomalii reologice. DZ asociat cu HTA cresc semnificativ riscul de AVCI.

Sunt și alte aspecte ale metabolismului glucozei care pot influența riscul de dezvoltare a AVCI și ne referim la hiperinsulinism și insulinorezistență. Ambele sunt asociate cu creșterea riscului pentru AVCI la pacienții cu nivel al glicemiei în limite normale.³²¹ Nivelurile ridicate de insulină cresc riscul de ateroscleroză și pot reprezenta un factor patogen în boala cerebrală a vaselor mici. Prezența rezistenței la insulină constituie un factor de predicție al aterosclerozei, evenimentelor cardiovasculare și a mortalității independent de alți factori de risc, inclusiv glicemia à jeun și nivelurile lipidelor.

Dislipidemia

Hipercolesterolemia reprezintă un factor bine cunoscut care influențează procesul de ateromatoză. Numeroase studii demonstrează relația directă între nivelul de colesterol, trigliceride și mortalitatea cardiovasculară.³⁰⁴ Totuși legătura dintre hipercolesterolemie și AVCI rămâne controversată, studiile efectuate în acest sens au raportat concluzii contradictorii. Au fost studii care nu au evidențiat o relație semnificativă între nivelul colesterolului ca și factor de risc pentru AVCI, pe când în alte studii s-a demonstrat contrariul. Dislipidemia a fost descrisă astfel în 46% dintre cazurile de infarct

aterotrombotic, în 38% din cazurile de infarct lacunar, dar la mai puțin de 20% din cazurile de infarct de cauză cardioembolică.¹⁴ Când fracțiile colesterolului au fost cuantificate separat, s-a constatat o asociere protectivă între HDL colesterol și stroke ischemic. Gradul și progresia aterosclerozei carotidiene sunt în legătură directă cu nivelurile colesterolului total și LDL și invers legate de nivelul HDL. Alți markeri lipidici, cum ar fi niveluri serice crescute ale lipoproteinelor, au fost identificați ca factori de risc pentru pacienții cu debut precoce al infarctului cerebral.

Fibrilația atrială

Fibrilația atrială (FA) nonvalvulară cronică este asociată cu un risc global de AVC de aproximativ 5 ori și o rată a mortalității de aproximativ 2 ori mai mare comparativ cu cea a vârstei și sexului persoane fără FA. Prevalența FA crește odată cu vârsta prezentând un procent de 0,5% pentru pacienții cu vârsta între 50 și 59 de ani și 8,8% pentru cei cu vârsta între 80 și 89 de ani.¹⁸ Cardioembolismul este cea de-a doua cauză a AVCI apărând în 21-38% din cazuri.¹⁹⁰ FA nonvalvulară este principala condiție patologică care se asociază cu AVCI cardioembolic. FA nonvalvulară are condiții patogenice de a determina atât un AVCI inițial, cât și recurența sa, precum și AVCI " silențioase".

Fumatul

Relația dintre fumatul de țigarete și AVCI este în prezent bine stabilită, tutunul contribuind la progresia și la instabilitatea plăcilor de ateroscleroză. Fumatul facilitează agregarea plachetară, creșterea vâscozității sanguine și induce disfuncție endotelială.²³⁴ Fumatul este un factor de risc independent pentru toate subtipurile AVCI.

Alcoolul

Alcoolul consumat cu moderație poate reprezenta un factor protectiv cardiovascular, poate reduce riscul de AVC și poate duce la creșterea concentrației HDL, dar consumat în cantități crescute conduce la un risc mare de a dezvolta AVC mai ales prin influența pe care o are asupra celorlalți factori de risc inducând creșterea tensiunii arteriale, tulburării de ritm (FA), creștere ponderală (băuturi alcoolice cu un nivel caloric ridicat), efecte hematologice (creșterea reactivității plachetare, trombocitoza reactivă "de sevraj", diminuarea timpului de sângerare, scăderea activității fibrinolitice etc) și vasospasm cerebral cu reducerea consecutivă a fluxului cerebral.

Inactivitatea fizică

Inactivitatea fizică este un factor de risc major pentru afecțiunile cardiovasculare fiind asociată cu rezistența la insulină și DZ. Efectul protector al activității fizice ar putea fi explicat parțial prin rolul său asupra factorilor de risc ai AVC: HTA, boală cardiovasculară, DZ și greutate corporală.³²²

Obezitatea

Obezitatea este un factor de risc bine documentat în asociere cu AVC mai ales că se poate asocia și cu alți factori de risc ca HTA, DZ, dislipidemia.⁹⁶ Pacienții cu obezitate de obicei adoptă un stil de viață mai sedentar și o alimentație mai puțin sănătoasă. Studii recente au arătat că o creștere doar a circumferinței abdominale a fost asociată cu o creștere a incidenței bolilor cardiovasculare, o creștere a insulinei bazale și a rezistenței la insulină și o creștere a masei de grăsime din organism.¹²⁴

Sindromul metabolic

Asocierea dintre SMet și AVCI este mai puțin discutată comparativ cu asocierea cardio-vasculară. Studiul factorilor de risc majori ai AVCI evidențiază faptul că cei mai importanți sunt unele componente care definesc SMet sau aflate în strânsă corelație cu acesta: HTA, hiperlipidemia, DZ, sedentarismul, boala coronariană, markerii biologici ai inflamației.²¹² Definind SMet ca o entitate care are ca element principal obezitatea centrală, se aduc în discuție noi factori de risc pentru bolile cardiovasculare și cerebrovasculare precum ar fi inflamația cronică și interferențe neuroendocrine variate în care implicarea structurilor cerebrale, atât ca element reglator central, cât și ca țintă lezională, este foarte complexă și încă incomplet elucidată.

SMet pare a nu fi doar un factor de risc pentru AVCI inițial, pacienții care au avut în antecedente un AVCI cu sechele funcționale invalidante au un risc ridicat de SMet ulterior AVCI. În această situație o componentă importantă o are inactivitatea fizică care se asociază cu perturbarea unor procese fiziologice – creșterea rezistenței la acțiunea glucoregulatorie a insulinei, scăderea necesarului energetic, creșterea insulinei și leptinei, urmată de decondiționarea musculară și cardiovasculară. Astfel se creează condițiile dezvoltării SMet ca un factor de risc adițional la subiecți cu un risc cardiovascular deja ridicat.³⁰

Inflamația

Rolul inflamației în fiziopatologia aterosclerozei a constituit în ultimii ani un subiect de cercetare intensă, după ce s-a observat că teoria depunerii colesterolului la nivel subintimal în marile artere nu este suficientă pentru un management corect al stroke și infarctului de miocard. Datele acumulate subliniază faptul că ateroscleroza este mai mult decât o boală a colesterolului, fiind de fapt o afecțiune inflamatorie cronică. Atenția este acum concentrată asupra factorilor inflamatori ce determină formarea de plăci instabile sau vulnerabile, care se asociază cu sindroame coronariene acute și AVCI tromboembolice. Statusul proinflamator este recunoscut clinic prin creșterea PCR, element predictor pentru evenimente cardiovasculare chiar mai mare decât LDL colesterol.²³⁷

Hiperhomocisteinemia

Mai multe studii epidemiologice au observat că există o legătură între creșterea homocisteinei serice și riscul de apariție al infarctului cerebral. Chiar o hiperhomocisteinemie ușoară poate crește riscul de AVCI probabil datorită proprietăților biochimice pleiotropice ale homocisteinei și impactului acesteia asupra modificărilor aterosclerotice arteriale.

Hipercoagulabilitatea

Afecțiunile ereditare care predispun la evenimente trombotice includ deficiența sau anomaliile calitative ale factorilor activi ai coagulării (deficiența de ATIII, deficiența de proteina C, deficiența de proteina S, rezistența la proteina C activată, deficiența de trombomodulină), anomalii ale enzimelor coagulării – mutația protrombinică, afectarea lizei cheagului (disfibrinogenemia, deficiența de plasminogen, etc.), defecte metabolice – homocisteinemia. De asemenea și prezența sindromul antifosfolipidic (APS) care se caracterizată prin prezența anticorpilor antifosfolipidici predispuie la trombozelor arteriale și/sau venoase. Diferite studii nu au reușit să dovedească o relație directă cu apariția AVCI dar câteva trialuri sugerează că trombofilia ar putea fi un factor etiologic la pacienții tineri care au suferit un AVCI.¹¹⁵ Valori crescute ale fibrinogenului plasmatic reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea infarctului cerebral. Nivelurile fibrinogenului sunt strâns corelate

cu alți factori de risc ai AVC, cum ar fi fumatul, HTA, DZ, obezitatea, nivelul hematocritului. Anticorpii antifosfolipidici sunt un marker al unui risc crescut de tromboză, inclusiv AIT și AVC, în special la cei mai tineri de 50 de ani. Mutația factorului Leiden este asociată cu tromboza venoasă profundă la indivizi sănătoși, cu factori de risc protrombotici suplimentari.

I.1.2. Fiziopatologia ischemiei cerebrale. Patologia AVCI

Ischemia cerebrală este cauzată de reducerea aportului de sânge la nivelul microcirculației. O cascadă de evenimente biochimice complexe are loc la câteva secunde până la minute după ischemia cerebrală. Aceasta induce perturbări în metabolismul energetic, pierderea glicolizei aerobe, acumularea intracelulară a ionilor de sodiu și calciu, eliberarea neurotransmițătorilor excitotoxici, creșterea nivelurilor de lactat cu acidoză locală, producția de radicali liberi, supraactivarea lipazelor și proteazelor și moartea celulară.⁸⁴ Mulți neuroni suferă apoptoză după ischemia cerebrală focală.⁵⁹ Riscul ischemic al creierului este exacerbat de inflamația leucocitelor și de dezvoltarea edemului cerebral. Întreruperea completă a fluxului sanguin cerebral determină suprimarea activității electrice în decurs de 12 până la 15 secunde, inhibarea excitabilității sinaptice a neuronilor corticali după 2 până la 4 minute și inhibarea excitabilității electrice după 4 până la 6 minute. Penumbra ischemică este zona creierului ischemic, între aceste două praguri de flux, în care există niște neuroni care sunt silențioși din punct de vedere funcțional, dar intacti structurali și care pot fi recuperați.

Patologia AVCI

Caracteristicile patologice ale AVCI depind de mecanismul de AVC, de mărimea arterei obstrucționate și de disponibilitatea fluxului sanguin colateral. În ischemia provocată de hipotensiune sau modificări hemodinamice, pot fi implicate zonele de frontieră arterială. O zonă de infarctizare poate avea loc dacă există o ocluzie a unei artere principale în prezența fluxului sanguin colateral. În absența fluxului sanguin colateral, întreg teritoriul furnizat de o arteră poate fi infarctizat. În ocluzia unei artere majore, cum ar fi artera carotidă internă, poate să apară un infarct multilobar cu edem înconjurător. Embolii la nivelul creierului tind să se depună la joncțiunea dintre cortexul cerebral și substanța albă. Modificările observate depind de vârsta infarctului. Modificările nu apar imediat și se pot prezenta până la 6 ore după infarct. Există inițial un edem citotoxic neuronal, care este urmat de contracție, hiperchromazie și picnoză. Se produc edemul și fragmentarea astrocitelor și edemul endotelului. Infiltratul cu neutrofile apare mai devreme de 4 ore după ischemie și devine abundent cu 36 de ore. În 48 de ore microgliile proliferază și ingeră produsele de degradare a mielinei și formează macrofage spumoase. Mai târziu apare neovascularizație cu proliferarea capilarelor și proeminența crescută a capilarelor existente. Elementele din zona necrozei sunt reabsorbite treptat și se formează o cavitate formată din elemente gliale și fibrovasculare. Într-un infarct mare există trei zone distincte: o zonă interioară a necrozei coagulative; o zonă mijlocie a neuropilului vacuolizat, a infiltratului leucocitar, a axonilor edemațiați și a capilarelor îngroșate; și o zonă marginală exterioară a astrocitelor hiperplazice.¹⁵³

Sunt cunoscute două mecanisme care conduc la moartea neuronală: necroza de lichefacție și apoptoza. Necroza de lichefacție induce denaturarea proteinelor, atât a celor enzimatică precum și a celor de structură. Apoptoza este procesul prin care celulele mor atunci când sunt programate să își încheie funcția.¹⁵³

I.1.3. Etiopatogenia AVCI

AVCI apare ca urmare a unor evenimente care limitează sau opresc fluxul de sânge, cum ar fi trombembolia extracraniană sau intracraniană, tromboza *in situ* sau hipoperfuzia relativă prin deteriorarea critică a perfuziei cerebrale ("infarcte de flux scăzut"). Cauzele cele mai frecvente ale AVCI sunt ateroscleroza urmată de trombembolism și trombembolismul cardiogen, FA nereumatismală fiind cauză cea mai frecventă a embolismului cerebral.

Modificările arterelor mari care vascularizează creierul sunt în principal cauzate de procesul aterosclerotic. Arterele de calibru mijlociu și arterele intracerebrale sunt afectate de fenomene inflamatorii acute sau cronice secundare unor infecții (tuberculoza, luesul) sau proceselor vasculitice (colagenoze, arterita Takayasu, panarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, boala Sneddon, sindromul Sjögren, boala Behcet). În alte boli etiologia și patogeneza prin care sunt afectate vasele cerebrale sunt încă incomplet elucidate: displazia fibromusculară și boala Moyamoya.²⁷⁹

Vasele mici ale creierului pot fi afectate de procese de fibroză și hialinoză ("boala vaselor mici") cauzând infarcte lacunare iar dacă afectarea vaselor mici este extinsă poate constitui substratul demenței vasculare. Boala vaselor mici implică cel mai frecvent arteriolele și frecvent este asociată HTA fiind determinată de acumulările subendoteliale de hialin.²⁷⁹

Ocluzia acută a unei artere cerebrale mari produce un ansamblu de modificări morfologice evolutive care se întind pe o perioadă de timp îndelungată.²¹ Primele celule ale creierului afectate de ischemie sunt neuronii, fiind urmați de oligodendrocite, astrocite și celulele vasculare.²²⁰

I.1.4. Sindroame clinice ale ischemiei cerebrale

Accidentul ischemic tranzitoriu (AIT)

AIT este o deficiență neurologică temporară cu debut brusc atribuită ischemiei focale a creierului, retinei sau cohleei și care durează mai puțin de 24 de ore. Aproximativ 75% până la 80% dintre AVCI apar în circulația carotidiană (sau anterioară) și 20% până la 25% apar în circulația vertebro-bazilară (sau posterioară). Un AIT este un indicator de prognostic al AVC, astfel încât o treime din pacienții cu AIT netratat vor avea un AVC în decurs de 5 ani. Debutul simptomelor AIT este brusc, atingând intensitatea maximă aproape imediat. Pentru a se califica drept AIT, un episod trebuie de asemenea urmat de o recuperare clinică completă. Următoarele simptome sunt considerate tipice pentru AIT în circulația carotidiană: amaurozis fugax ipsilateral, disfuncție senzorială sau motorie contralaterală limitată la o parte a corpului, afazie, hemianopsie omonimă contralaterală sau orice combinație a acestora. Următoarele simptome reprezintă AIT tipice afectării sistemului vertebro-bazilar: diplopie, dizartrie, vertij (nu izolat), pierderea stării de conștiență, cecitate binoculară, hemisindroame senzitive alterne, deficite motorii bilaterale.

Sindroamele sistemului arterial carotidian

Arterele carotide asigură circa 75% din fluxul sanguin cerebral. Arterele carotide interne (ACI) vascularizează porțiunea anterioară a creierului și a ochilor. 2/3 din fluxul sanguin al arterei carotide comune este distribuit către ACI.³³⁰ Ramurile terminale ale AICI sunt: artera cerebrală anterioară (ACA), artera cerebrală mijlocie sau sylviană (ACM), artera coroidiană anterioară și artera comunicantă posterioară. Cea mai importantă ramură a ACI din punct de vedere patologic și clinic este artera sylviană (ACM).

Sindromul arterei carotide

Amaurosis fugax poate fi descrisă ca un debut brusc de ceață, perdea, umbră, durata medie a pierderii vederii fiind de obicei de 1 până la 5 minute și rareori durează mai mult de 30 de minute. După un astfel de episod vederea este de obicei complet restaurată deși unii pacienți pot avea pierderi permanente de vedere cauzate de un infarct al arterei centrale a retinei.

Sindromul arterei cerebrale medii

Amaurosis fugax este singura caracteristică care distinge sindromul arterei carotide de sindromul arterei cerebrale medii (ACM). Un infarct ACM este una dintre cele mai frecvente manifestări ale bolii cerebrovasculare. Infarctul sylvian superficial superior se caracterizează prin hemiplegie controlaterală predominant facio-brahială, tulburări de sensibilitate cu aceeași localizare, devierea capului și a globilor oculari spre partea leziunii afazie predominant motorie tip Broca (interesarea emisferului dominant). Infarctul sylvian superficial inferior se manifestă clinic prin: hemianopsie homonimă controlaterală, în leziuni ale emisferului dominant: afazie senzorială tip Wernicke, apraxie constructivă, agrafie, alexie, acalculie, agnozie digitală, imposibilitatea de a distinge stânga de dreapta, în leziuni ale emisferului nedominant: anosognozie, hemiasomatognozie, apraxie de îmbrăcare. Infarctul sylvian profund se caracterizează prin hemiplegie masivă și globală (prin lezare capsulei interne) asociată cu tulburări de limbaj (afazie motorie tip Broca) în cazul atingerii emisferului major. Infarctul sylvian total asociază tulburările multiple și severe ale teritoriului superficial și profund.

Sindroame ale arterei cerebrale anterioare și vaselor de sânge aferente

Infarctele care interesează teritoriul ACA sunt mai puțin frecvente, acestea apar la pacienții cu vasospasm după hemoragie subarahnoidiană provocată de ACA sau de anevrismul al arterei comunicante anterioare. Caracteristicile infarctului ACA variază în funcție de sediu ocluziei și de mărimea fluxului sanguin colateral: hemiplegie contralaterală, care implică în primul rând extremitatea inferioară și într-o măsură mai mică brațul. Alte caracteristici includ abulia, mutismul akinetic (cu leziuni bilaterale meziofrontale), tulburările de memorie sau tulburările emoționale, afazia transcorticală cu leziuni hemisferice dominante, devierea capului și a ochilor spre leziune, paratonia, tulburări senzoriale, proprioceptive (în special în extremitatea inferioară) și incontinența sfincteriană.

Sindromul lacunar

În cadrul microangiopatiilor (bolile vaselor cerebrale mici) obliterarea arterelor cu diametru de 30-300 μm (lenticulostriate, perforante, paramediane sau circumferențiale) duce la leziuni cerebrale de dimensiuni mici, izolate, subcorticale. Localizările frecvente ale infarctului lacunar sunt la nivelul putamenului, capsulei interne, talamusului, nucleului caudat, punții și substanței albe profunde. Factorul de risc cel mai frecvent asociat este HTA cronică.

Clinic infarctele lacunare pot determina o simptomatologie caracteristică, dar uneori aceste lacune nu se manifestă – infarctele mute clinic. Însă în timp acumularea leziunilor de tip lacunar cu extindere bilaterală induc apariția sindromului bipiramidal, hipertonie de tip parkinsonian, disfonie și tulburări de deglutiție (prin afectarea fibrelor corticonucleare), tremor (prin lezarea ganglionilor bazali), râs și plâns facil (prin leziuni la nivelul fibrelor cortico-pontine) acest tablou clinic fiind reprezentativ pentru sindromul pseudobulbar. Acumularea infarctelor lacunare poate duce și la apariția demenței vasculare, condiție care se asociază cu tulburări de memorie, atenție, modificarea structurii de

personalitate. Sindroamele cel mai frecvente sunt (1) hemipareza motorie pură, (2) AVC pur senzitiv, (3) AVC motor-senzitiv, (4) ataxie homolaterală și pareză crurală (ataxie hemipareză) și (5) dizartrie/ clumsy hand sindrom.

Sindroamele sistemului vertebro-bazilar

Arterele vertebrale (AV) irigă partea posterioară a creierului (trunchi cerebral, cerebel, lob occipital al encefalului). *Ocluzia vaselor în aria superficială a ACP* determină hemianopsia homonimă controlaterală, iar infarctul bilateral al ACP conduce la cecitate corticală. Leziunile uni- și îndeosebi cele bilaterale prin debit scăzut în teritoriul distal al ACP și/sau ACM sunt caracterizate prin apariția sindromului Balint. Clinic acesta cuprinde: ataxie oculară (incapacitatea de orientare vizuală a mișcărilor membrelor), apraxie oculară (incapacitatea de orientare a globilor oculari spre un anumit punct), paralizia psihică a privirii, incapacitatea de enumerare a obiectelor dintr-un tablou, incapacitatea de percepere a înțelesului unei scene, incapacitatea de ocolire a obiectele care îi stau în cale. *Ocluzia ramurii talamice* produce sindromul talamic caracterizat prin asocierea: hemihipoesteziei controlaterale, durerea talamică a aceluiași hemicorp, „mâna talamică” cu flexia articulațiilor MCF și hiperextensia articulațiilor IF, ataxia prin tulburări ale sensibilității profunde. *Ocluzia ramurii penetrante mezencefalice* a ACP se manifestă ca și sindrom Weber caracterizat prin: sindrom altern cu hemipareză controlaterală, paralizia nervului III ipsilateral și tremor (nucleul roșu). *Ocluzia arterei cerebeloase superioare* determină: ataxia cerebeloasă ipsilaterală, hipoestezia termoalgică contralaterală, dizartria. *Ocluzia arterei cerebeloase antero-inferioare* se manifestă prin sindrom pontin lateral inferior Marie-Foix: hemiataxia ipsilaterală, hemipareză controlaterală, hemihipoestezia termoalgică contralaterală. *Ocluzia arterei cerebeloase postero-inferioare* se prezintă prin sindrom bulbar lateral Wallenberg: hemihipoestezia termoalgică contralaterală (fasciculul spinotalamic), hipoestezia termoalgică ipsilaterală facială (nervul V), vertij, nistagmus, greață (nervii vestibulari), tulburări ale deglutiției (nucleul ambiguu), sindrom Horne (fibrele simpatiche descendente), sughiț (nervul vag). *Ocluzia ramurilor arteriale pontine ale TB* determină sindromul *locked-in* (sindrom pontin ventral bilateral): tetraplegie, diplegia facială (nervul VII), abolirea oculomotricității pe orizontală (nervul VI), anartrie. *Ocluzia ramurilor arteriale penetrante ale TB* se manifestă ca sindrom Raymond (sindrom pontin paramedian superior): pareza ipsilaterală a nervului VI, hemipareza contralaterală. *Ocluzia ramurilor arteriale penetrante și circumferențiale scurte* din TB se prezintă ca sindrom Millard-Gubler: pareza ipsilaterală a nervilor VI și VII, hemipareza controlaterală.

Sindroame clinice de graniță

Infarctele de graniță apar în zona de frontieră dintre regiunile de perfuzie arterială adiacente. Este posibilă apariția ischemiei în zonele de graniță ale arterelor mari în timpul sau după intervenție chirurgicală cardiacă sau după un episod de hipotensiune arterială severă persistentă care se poate produce după stop cardiac, hipoxemie prelungită sau boală arterială carotidiană bilaterală severă. Infarctele de graniță pot fi unilaterale atunci când există un grad de perturbare a hemodinamicii la pacienții cu stenoză sau ocluzie arterială gravă unilaterală subiacentă. Infarctele pot fi de asemenea cauzate de stări de microembolism și hipervâscozitate sanguină. Ischemia în zona de frontieră sau pe teritoriul joncțional al ACA, ACM și ACP poate avea ca rezultat infarctele bilaterale parieto-occipitale. Pot exista o varietate de manifestări vizuale, ataxie optică, orbire corticală și dificultate în evaluarea dimensiunii, distanței și mișcării. Ischemia bilaterală dintre teritoriile ACA și ACM poate avea ca rezultat afectarea senzorial-motorie corticală bibrahială și afectarea mișcărilor oculare.

Ischemia în zonele de frontieră dintre ACM și ACP poate provoca infarcte parietotemporale bilaterale. Inițial există o orbire corticală care se poate ameliora dar pot persista defecte cum ar fi dislexia, discalculia, disgrafia și defectele de memorie pentru comunicarea verbală și nonverbală.

I.1.5. Clasificarea etiopatogenică a AVCI

AVCI poate rezultă prin: 1) ateroscleroza arterelor mari cu stenoză sau ocluzie, 2) ocluzia arterelor mici (lacune), 3) cardiogenic sau embolism arterio-arterial, 4) vasculopatii nonaterosclerotice, 5) status de hipercoagulabilitate și 6) cauze nedeterminate.

O clasificare larg utilizată a infarctelor cerebrale este clasificarea TOAST care înglobează aspecte etiologice și imagistice. A fost inițial utilizată în anul 1993, într-un larg studiu clinic de către Adams și colaboratorii.²

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ TOAST (TRIAL OF ORG IN ACUTE STROKE TREATMENT) A AVCI ACUT

- LAA = Macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari
- LC = Microangiopatia sau ocluzia arterelor mici
- CE = Cardioembolism
- OE = AVC de altă etiologie determinată
- UE = AVC de etiologie neprecizată sau concomitentă.

Clasificarea Bamford/Oxfordshire este o clasificare clinico-imagistică.²³ Conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxfordshire (1991) infarctele cerebrale au fost împărțite în 4 subtipuri:

- TACS : Infarct total în circulația anterioară sau complet

Diagnosticul se stabilește prin prezența a tuturor celor trei criterii:

- Hemipareză unilaterală (sau/și deficit senzorial) facială, membru superior și inferior;
- Hemianopsie omonimă;
- Disfuncții cerebrale înalte: disfazie, tulburări spațio-vizuale.

- PACS : Infarct parțial sau incomplet în circulația anterioară

Diagnosticul se stabilește prin 2 din următoarele 3 criterii:

- Hemipareză unilaterală (sau/și deficit senzorial) facială, membru superior și inferior;
- Hemianopsie omonimă;
- Disfuncții cerebrale înalte: disfazie, tulburări spațio-vizuale.

- LACS: Infarct lacunar

Diagnosticul se stabilește printr-unul din următoarele 3 criterii:

- Hemipareză unilaterală (sau/și deficit senzorial) facială și membru superior, membru superior și membru inferior sau toate trei;
- Infarct pur senzitiv;
- Hemipareză ataxică.

- POCS: Infarct în circulația posterioară

Diagnostic se stabilește printr-unul din următoarele 3 criterii:

- Sindrom cerebelos sau de trunchi cerebral,
- Pierderea cunoștinței,
- Hemianopsiei omonimă izolată.

I.1.6. Evaluarea clinică a pacienților cu AVCI

Evaluarea severității AVCI

Scala NIHSS (National Institute Health Stroke Scale) este una din cele mai utilizate scale în AVC acut, pentru stabilirea gravității AVC. Scala NIHSS este cotate până la 42, care reprezintă scorul maxim. Ea este compusă din 11 itemuri care explorează conștiența, oculomotricitatea, câmpul vizual, motricitatea, sensibilitatea, ataxia, limbajul și neglijența. Un AVC este definit ca ușor dacă scorul este între 0 și 8, moderat dacă scorul este între 8 și 14 și sever la un scor mai mare sau egal cu 14. Scorul NIHSS este asociat cu evoluția pacientului post-stroke și poate fi de utilizat pentru selectarea pacienților care pot beneficia de tratament trombolitic și a celor care au risc de dezvoltare a complicațiilor hemoragice după tratamentul trombolitic.

Evaluarea funcției cognitive

Mini Mental State Examination (MMSE) este un instrument larg utilizat pentru evaluarea funcției cognitive. MMSE și-a dovedit utilitatea în screening-ul pacienților cu posibilă deteriorare cognitivă cât și în urmărirea în timp a tratamentelor medicamentoase. Testul conține mai multe întrebări care evaluează domenii ca: orientarea, memoria de scurtă durată, atenția, concentrarea, memoria de lungă durată. Fiecare greșeală va fi notată cu 0, fiecare răspuns corect va primi câte 1 punct. Scorul maxim care se poate obține este 30. Interpretarea scorului: 24- 30 valori normale; 20-23 indică un deficit cognitiv ușor; 10- 19 indică un deficit cognitiv mediu; Sub 9 indică un deficit sever

Evaluarea funcției motorii

Pentru evaluarea funcției motorii este utilizată scala Rankin modificată (mRS). Scala Rankin modificată (mRS)²⁴ reprezintă o scală utilizată pentru măsurarea gradului de dependență sau invaliditate în activitățile de zi cu zi ale persoanelor care au suferit un AVC, și a devenit măsura cea mai utilizată în studiile clinice.³¹⁷ Lipsa unui consens inițial privind prognosticul favorabil/nefavorabil al pacientului cu AVC privind gradul de invaliditate, face greu interpretabile rezultatele studiilor, de aceea prognosticul nefavorabil ar putea fi definit ca mRS ≥ 3 .

Evaluarea prognostică

Utilizarea unor scoruri prognostice în AVCI poate fi de mare utilitate clinică. Aceste scoruri trebuie să fie eficiente în evaluarea prognostică și ușor de aplicat în timpul primei evaluări clinice. Utilizarea acestor scale poate ajuta la o mai bună orientare în utilizării resurselor terapeutice. Au fost elaborate mai multe scoruri pentru evaluarea prognosticului după un AVCI: *National Institutes of Scale Stroke Stroke (NIHSS)*, *SPAN-100*,⁸⁹ *ASTRAL* (The Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne),¹⁸³ *scorul THRIVE* (Total Health Risks in Vascular Events),⁹⁰ *scorul DRAGON* (Dense artery, Rankin score, Age, Glucose, Onset to treatment time, NIHSS),²⁸⁰ *scorul HIAT2* (Houston Intra-Arterial Therapy 2).²⁶⁰ Scorul THRIVE poate fi calculat ușor și poate fi efectuat rapid cu datele obținute în mod obișnuit în timpul evaluării clinice inițiale, cum ar fi vârsta, NIHSS și factorii de risc (HTA, DZ și FA), fără a fi nevoie de evaluare neuroimagică și teste de laborator. Scorul THRIVE-c este o variantă a THRIVE care folosește un model de regresie logistică multivariabilă construită prin introducerea vârstei și NIHSS ca valori continue și prezența a 7 variabile: HTA, FA, DZ, boala coronariană, insuficiență cardiacă congestivă, fumatul și nivelul colesterolului, crescând semnificativ acuratețea estimării prognosticului post-stroke.²¹¹

I.1.7. Evaluarea paraclinică a pacienților cu AVCI

Examinări de laborator

Evaluarea pacienților cu AVCI include monitorizarea următorilor parametri: hemoleucograma (HLG) cu numărul total al leucocitelor și a trombocitelor, rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH), timpul de protrombină (PT), aPTT, nivelul glucozei plasmatică, uree serică, creatinina serică, fracțiunile colesterolului, analiza urinei. Radiografia toracică și serologiile luetice ar trebui luate în considerare în circumstanțe adecvate.

Evaluarea cardiacă la pacienții cu AVCI

Evaluarea cardiacă impune efectuarea ECG cu înregistrare cu 12 derivații. Investigațiile cardiace pentru a determina dacă embolii au o sursă cardiacă sunt recomandate în anumite circumstanțe. Cardiografia neinvazivă a extins capacitatea de a diagnostica și evalua o varietate de afecțiuni cardiace, multe dintre acestea fiind implicate ca potențiale cauze ale AIT și AVC. Transcefalografia transesofagiană (TEE) rămâne standardul de aur pentru identificarea surselor cardiace de emboli. Monitorizarea EKG- 24 ore (Holter) este indicată când suspiciunăm FA paroxistică.

Angiografia cerebrală

Majoritatea pacienților cu AIT sau AVC evolutiv au ateroscleroză cerebrovasculară. Standardul de aur pentru stabilirea amplorii bolii vasculare rămâne angiografia convențională sau angiografia digitală de substracție intraarterială. Oricare dintre metode poate determina cu acuratețe mărimea și localizarea leziunilor aterosclerotice și poate ajuta la evaluarea credibilă a vascularizării.

Evaluarea ultrasonografică

Aproximativ 30-60% dintre AVCI sunt cauzate de boala aterosclerotică care implică arterele carotide extracraniene, de obicei în limitele a 2 cm de la bifurcația carotidiană.⁸² Evaluarea ultrasonografică Doppler a arterelor carotide și vertebrale trebuie efectuată în mod obișnuit la toți pacienții cu AVCI. Funcțiile sale principale sunt identificarea stenozei carotide semnificative (care uneori necesită proceduri urgente de revascularizare) și clasificarea etiologică a AVCI conform criteriilor TOAST. AVCI poate fi atribuit leziunii aterosclerotice carotidiene atunci când acesta determină o stenoză $\geq 50\%$ și este ipsilaterală leziunii cerebrale.¹⁹³ Sonografia este unică între procedurile de imagistică vasculară prin faptul că poate caracteriza placa de aterom și de a identifica plăcile cu risc crescut de embolizare. Ultrasonografia Doppler carotidiană poate fi utilizată în prevenția primară a AVCI având două indicații.

Evaluarea imagistică a pacientului cu AVCI

Evaluarea clinică neurologică care ridică suspiciunea unui sindrom neurovascular trebuie susținută printr-o evaluare imagistică care presupune efectuarea unei **tomografii computerizate (CT) cerebrale**. Aspectul care pledează pentru un AVCI la examinarea CT este de hipodensitate la nivelul țesutului cerebral care interesează un anumit teritoriu de vascularizație cerebrală. Este posibil totuși ca investigația imagistică efectuată în primele ore de la producerea infarctului cerebral să nu pună în evidență nici o anomalie sau să demonstreze semne precoce indirecte cum ar fi: ștergerea girațiilor corticale, ștergerea conturului dintre cortex și substanța albă subcorticală. Poate exista o perioadă de până la 48 de ore de la debutul simptomatologiei infarctului cerebral și apariția imaginii de hipodensitate vasculară tipică. Examinarea CT cerebrală nu are o sensibilitate crescută pentru detectarea leziunilor ischemice de mici dimensiuni de la nivelul fosei posterioare sau de la nivelul

cortexului cerebral. Identificarea unei zone de hiperdensitate în interiorul zonei de hipodensitate cerebrale identifică transformarea hemoragică a unui infarct cerebral ischemic.

Rezonanța magnetică nucleară cerebrală, deși nu este un examen imagistic de rutină, poate să fie utilizată în cazuri selecționate în care evidențiază o sensibilitate și o rezoluție superioară CT cerebrale: localizarea și extinderea infarctului cerebral indiferent de regiunea afectată. Secvențele FLAIR (*fluid low attenuation inversion recovery*) și RMN de difuzie au o sensibilitate mai bună decât CT și secvențele clasice RMN pentru detectarea precoce a infarctelor cerebrale. RMN de perfuzie identifică aria cerebrală cu un deficit de flux sanguin cerebral. Aproximativ 10% până la 40% dintre pacienții cu AIT au dovezi ale infarctului cerebral pe CT, în timp ce aproximativ 40% până la 60% dintre pacienții cu AIT au dovezi de leziune ischemică la studiile RMN .

I.1.8. Complicații post-AVCI

AVC reprezintă o importantă cauză de dizabilitate atât fizică cât și cognitivă. Complicațiile sunt reprezentate de demența post AVCI, epilepsia, oboseala, depresia.

CAPITOLUL 2 - Bolile tiroidiene și AVCI

Disfuncțiile tiroidiene sunt afecțiuni medicale frecvente care au fost asociate cu AVCI și nu doar prin intermediul FA din tireotoxicoză.¹³¹ Prevalența hipertiroidismului este estimată a fi de 0,09% la sexul masculin și de 1,9% la sexul feminin, iar prevalența hipotiroidismului ca fiind de 0,1% la sexul masculin și de 1,4% la sexul feminin.^{51, 130} Pacienții cu AVCI cardioembolic și hipertiroidism clinic manifestează FA tireotoxice. Chiar și la subiecții cu hipertiroidism subclinic când TSH-ul este supresat (sub 0,1 mU/L) se remarcă o incidență crescută a FA.¹²⁹ Hipercoagulabilitatea observată în hipertiroidism reprezintă un factor de risc important al cardio-embolismului. Morbiditatea ridicată cardio-vasculară la pacienții cu hipotiroidism este atribuită alterării paternelui factorilor tradiționali de risc cardiovascular în special prin creșterea LDL-c și a TA diastolice.¹²⁹

I.2.1. Hipertiroidismul și boala cerebro-vasculară ischemică

Manifestările multisistemice ale hipertiroidismului sunt consecința excesului de HT la nivel tisular, hormoni care sunt sintetizați în exces la nivelul tiroidei. Termenul de tireotoxicoză este unul mai larg decât cel de hipertiroidism, care definește un nivel crescut la nivel tisular de tiroxină (T4) și triiodotironină (T3) indiferent dacă sursa este tiroidiană sau extratiroidiană. Prima etapă în diagnosticul hipertiroidismului este dozarea TSH utilizând un test cu sensibilitate ridicată <0,02 mU/L. În situația de suspiciune de hipertiroidism cu valori subnormale ale TSH este necesară dozarea FT4. În situațiile cu valori subnormale ale TSH și valori normale ale FT4 se impune dozarea T3 pentru a identifica cazurile de tireotoxicoză. În cazurile de coexistență a hipertiroidismului cu afecțiuni extratiroidiene se poate observa un FT3 „aparent normal”. Hipertiroidismul subclinic este definit în situația în care TSH-ul are o concentrație serică scăzută în prezența unor valori normale ale FT3 și FT4.

BCV ischemică hipertiroidismul

BCV ischemică a fost descrisă în asociere cu variate disfuncții tiroidiene. În hipertiroidismul frust sau subclinic pot apărea:

- AVCI cardioembolic (fibrilația atrială),
- AVCI non-cardioembolic (stare de hipercoagulabilitate),
- Tromboza venoasă cerebrală,
- Vasculite (arterita cu celule gigante).

FA este întâlnită frecvent la hipertiroidieni, adesea putând constitui primul simptom al hipertiroidismului. Prevalența FA în hipertiroidism este de 10-15% crescând cu vârsta.^{129, 205} FA este mai frecventă la bărbați cu toate că numărul de pacienților de sex masculin cu hipertiroidism este de 5 ori mai mic.²¹⁹ Asocierea FA tireotoxice cu o frecvență crescută a apariției AVCI este însă controversată. Prezența unui TSH supresat (<0,1 μU/mL) la persoanele de peste 60 de ani crește de trei ori riscul de FA în următorii 10 ani.²⁶¹ Unele cercetări indică un risc crescut de apariție a FA chiar și la pacienții cu hipertiroidism subclinic.

FA poate fi prima manifestare clinică a disfuncției tiroidiene.³¹ FA este de obicei persistentă, mai degrabă decât paroxistică, și este mai probabilă la pacienții vârstnici. Hipertiroidismul se asociază și

cu alte complicații cardiovasculare, cazurile raportate sugerează că orice parte a sistemului de conducere cardiac este vulnerabilă la efectele creșterii HT. Astfel de efecte se pot manifesta prin bloc sinoatrial sau diferite grade de bloc atrioventricular. Datele din literatură care abordează patogeneza blocului atrioventricular de grad înalt în contextul hipertiroidie sunt mai mult speculative.^{106, 256}

Hipertiroidismul și hipercoagulabilitatea

Un alt factor de risc important pentru BCV în cadrul hipertiroidismului îl reprezintă statusul de hipercoagulabilitate.^{129, 276} Majoritatea anomaliilor de coagulare/fibrinolitice asociate cu disfuncția tiroidiană sunt consecințele efectelor directe ale HT asupra sintezei diferiților parametri ai hemostazei. Influența HT asupra sistemului de coagulare/fibrinoliză este în principal mediată de interacțiunea dintre hormon și receptorii acestuia. Hipertiroidismul este, în general, asociat cu hipercoagulabilitatea și hipofibrinoliza: creșterea concentrației plasmatice a fibrinogenului, a factorului VIII, a factorului IX și creșterea activității PAI-1 cu scăderea activității fibrinolitice.⁷⁷

Tromboza venoasă cerebrală

Tromboza venoasă cerebrală (TVC) este o cauză rară a infarctului cerebral în raport cu boala arterială, dar trebuie luată în considerare datorită potențialului său de morbiditate și mortalitate (4-33%).⁵² Factorii de risc ai TVC sunt trombofilia, contraceptivele orale și sarcina, dar un sfert dintre cazurile de TVC rămân idiopatice.²⁷⁷ Asocierea dintre TVC și tireotxicoză nu este fortuită, statusul de hipercoagulabilitate din tireotxicoză fiind necesar pentru dezvoltarea TVC dar nu și suficient trebuind să mai intervină și alți factori procoagulanți (staza venoasă, factori hemodinamici, deshidratarea).^{44, 302}

Sindromul antifosfolipidic

Sindromul antifosfolipidic este unica trombofilie dobândită care asociază tromboze venoase, arteriale și obstetricale datorită prezenței unui titru crescut de anticorpi anticardiolipinici și a anticoagulantului lupic.²⁶⁸ AVCI se poate apărea în context de sindrom antifosfolipidic. Au fost raportate cazuri de sindrom antifosfolipidic în asociere cu boala Graves.¹⁷⁴

Vasculitele cerebrale

Arterita cu celule gigante este caracterizată de un proces vasculitic cronic care afectează arterele medii sau mari și în mod special a arterei temporale, care afectează în general persoane cu vârsta de peste 50 de ani. Procesul proliferativ al intimei arteriale în teritoriul vertebro-bazilar și carotidian induce o arteriopatie obstructivă și secundar apariția ischemiei craniene.¹⁹⁹ Asocierea dintre disfuncțiile tiroidiene și arterita cu celule gigante este controversată, dar se remarcă totuși o frecvență de șase ori mai mare decât în populația generală a hipertiroidismului la pacienții cu arterită cu celule gigante.²⁸⁵

I.2.2. Hipotiroidismul și boala cerebro-vasculară

Hipotiroidismul este în mod tradițional definit printr-o producție tiroidiană scăzută de HT. Hipotiroidismul reprezintă expresia clinică a deficiențelor sintezei, transportului și recepției HT, și poate manifesta severități diferite de la forme subclinice la forme severe (mixedem).⁷⁶

Hipotiroidismul și boala cerebro-vasculară

Morbiditatea cardio-vasculară este ridicată la pacienții cu hipotiroidism fiind atribuită frecvenței ridicate a factorilor de risc cardiovascular tradiționali.²¹⁶ Riscul cardiovascular la pacienții cu hipotiroidism este legată de un risc crescut de anomalii cardiovasculare funcționale și de un risc crescut de ateroscleroză. Paternul anomaliilor cardiovasculare este similar atât în cazul hipotiroidismului subclinic cât și a celui frust, sugerând că chiar un grad redus de deficiență a HT poate afecta sistemul cardiovascular.³¹ Pacienții hipotiroidei, chiar și cei cu hipotiroidism subclinic, au funcția endotelială afectată, funcția sistolică scăzută, au disfuncție diastolică a ventriculului stâng de repaus și disfuncție sistolică și diastolică la efort, ceea ce reduce capacitatea de efort fizic. Există, de asemenea, o tendință de creștere a tensiunii arteriale diastolice ca rezultat al creșterii rezistenței vasculare sistemice.

Inflamația cronică poate iniția și promova ateroscleroza și complicațiile acesteia prin efecte asupra endoteliului vascular și poate fi unul dintre factorii care contribuie la disfuncția endotelială la pacienții cu hipotiroidism. Diferiți mediatori inflamatori, incluzând IL-6, TNF- α și PCR, s-a găsit a fi legați de hipotiroidismul subclinic. PCR, un marker inflamator dovedit a fi un indicator al evenimentelor cardiovasculare, este crescut la pacienții cu hipotiroidismul subclinic și s-a constatat o corelație pozitivă cu TSH.²⁹⁶ PCR poate interfera cu funcția endotelială direct prin scăderea eNOS și upreglarea endotelinei-1 (ET-1), care este un vasoconstrictor puternic care poate antagoniza acțiunea NO.³⁰³

I.2.3. Euthyroid sick syndrome (sindromul bolii eutiroidiene)

Euthyroid sick syndrome este una din cele mai frecvente modificări biochimice endocrinologice întâlnite la pacienții cu afecțiuni grave, incidența putând să ajungă până la 70%.³⁴⁸ Aceste anomalii tiroidiene se caracterizează prin nivel scăzut al T3 (sindromul T3 scăzut), T4 scăzut sau o combinație a acestora, cu un nivel inadecvat normal al TSH-ului.²¹⁴ Aceste modificări pot fi explicate prin factori care acționează asupra activității monodeodinazelor sau influențează sistemul de transport al HT.

Sindromul bolii eutiroidiene a fost raportat în variate afecțiuni grave non tiroidiene și se caracterizează prin anomalii ale concentrației HT. Disfuncțiile tiroidiene se corelează cu severitatea bolii iar un nivel scăzut al HT prezice un prognostic nefavorabil.

Euthyroid sick syndrome poate include următoarele mecanisme:

- Modificări ale axului hipotalamo-hipofizar
- Perturbări de legare ale HT la proteinele de legare
- Modificări ale metabolismului HT datorită expresiei modificate a deiodinazelor
- Modificări ale expresiei sau funcției THR

Chopra⁶⁰ a clasificat aceste modificări în patru categorii:

Sindromul de T3 scăzut

Sindromul de T3 scăzut este cea mai frecventă anomalie observată într-un procent de aproximativ 70% la pacienții spitalizați. Gradul de scădere reflectă severitatea cu care progresează boala.¹⁷³ În sindromul de T3 scăzut valoarea T4 total și FT4 sunt normale. De obicei concentrația TSH și răspunsul acestuia la TRH este normală. Concentrația reverse T3-ului este crescută cu excepția insuficienței renale și traumatismului cerebral.²⁷⁵

Sindromul de T3 și T4 scăzut

Scăderea T3 și T4 sunt observate la pacienții grav bolnavi din cadrul unităților de terapie intensivă. Aproximativ 30-50% dintre pacienți prezintă valori anormale ale T3 și T4. Valoarea FT4 rămâne în limite normale, această discrepanță este dată de scăderea legării T4. Concentrația TSH-ului este scăzută, dar aceasta crește în cazul unei evoluții favorabile, chiar dacă concentrația T3 și a T4 rămân inițial scăzute.⁷⁴

Sindromul de T4 crescut

Aceasta este o variantă neobișnuită a sindromului bolii eutiroidiene întâlnită la aproximativ 1% dintre pacienții cu următoarele afecțiuni: porfirie acută, hepatita cronică activă, ciroza biliară primitivă. Poate fi întâlnită și la pacienți aflați în tratament cu amiodaronă sau care sunt supuși investigațiilor radiologice cu acid iopanoic.¹⁹⁴ Nivelul crescut al T4 este rezultatul creșterii în ser a TBG (globulina de legare a tiroxinei). Nivelul T3 poate fi normal sau crescut dar FT3 este scăzut. Concentrația TSH este foarte scăzută iar răspunsul la TRH este aproape absent.⁷⁴

Alte modificări

Studiile au evidențiat scăderi ale eliberării TSH-ului nocturn care nu sunt influențate de nivelul T4 sau T3 ci de o activitate anormală a hipotalamusului. Mai mult, sindromul bolii eutiroidiene apare în contextul hipoalbuminemiei și a creșterii activității simpatice (nivelul crescut al cortizolului și norepinefrinei sunt frecvent întâlnite la pacienții în stare gravă).¹⁰²

Condiții asociate cu sindromul bolii eutiroidiene:

1. **Medicale:** accidentul vascular cerebral, infarct miocardic acut, insuficiență renală acută, tuberculoză pulmonară, ciroză hepatică, limfoame, leucemii.
2. **Chirurgicale:** traumatisme severe, arsuri grave, bypass cardiopulmonar.
3. **Medicamente** care inhibă conversia din T4 în T3 (amiodarona, glucocorticoizii, propranololul în doze crescute, propiltiouracilul, substanțe de contrast radiologice), inductori enzimatici (fenobarbitalul, rifampicina, carbamazepina), inhibitori ai secreției de TSH (dopamina, L-DOPA, somatostatina), inhibitori ai sintezei și eliberării hormonilor tiroidieni (iod, litium), inhibitori ai legării T4/T3 de proteinele de legare (antiinflamatorii nesteroidiene, heparina, furosemidul).
4. **Infecții:** stadiile finale ale infecției HIV, sepsisul, hepatita virală cu VHA.

În decurs de 2 ore de la debutul unei afecțiuni grave nivelul T3 scade și rT3 crește.⁷⁴ Magnitudinea acestor modificări este corelată cu severitatea bolii. Severitatea cât și durata afecțiunii sunt doi factori importanți care pot perturba parametri tiroidieni și chiar mai mult tipul afecțiunii nontiroidiene poate induce modificări în conversia tiroidiană. Au fost raportate puține studii care au evaluat parametri tiroidieni la pacienți cu stare alterată de sănătate și acestea au demonstrat că pacienții care au decedat în unitățile de terapie intensivă au prezentat nivele serice scăzute ale T3 și T4.²¹⁷

Cu toate acestea, dovezile actuale sugerează că scăderea T3 găsită în boala acută este mai probabil să fie cauzată de o producție insuficientă de T3 în glanda tiroidă (la rândul său, determinată de scăderea producției hipotalamice a TRH și a producției hipofizice de TSH) și de reducerea proteinelor tiroidiene de legare a hormonilor în ser.²⁷⁰

I.2.4. Evaluarea profilului neuroendocrin în infarctul cerebral

Multiple modificări neuroendocrine au fost descrise după AVC care fie au un rol adaptativ, fie sunt considerate disfuncții ale sistemului endocrin. Aceste modificări includ activarea sistemului nervos simpatic, axului hipotalamo-hipofizo-adrenal și modificări ale secrețiilor hormonale. Alterarea axului hipotalamo-hipofizo-adrenal, creșterea nivelului catecolaminelor, peptidului natriuretic, asociate cu scăderea melatoninei și a IGF-1 sunt considerați factori de prognostic rezervat.

AVC induce o reacție inflamatorie sistemică în care citokinele proinflamatorii joacă un rol important în apariția sindromului de T3 scăzut.⁴⁸ Inflamația reprezintă un mecanism fiziologic documentat care presupune o reacție a organismului față de agresiunea străină asupra structurilor proprii. Studii pe modele animale demonstrează implicarea unor citokine proinflamatorii.³⁶ Nivelul crescut al PCR este asociat cu un nivel scăzut al T3 și chiar raportul FT3/FT4 este scăzut, acest aspect este explicat prin afectarea conversiei din T4 în T3.^{64, 68}

Plecând de la ipoteza că inflamația joacă un rol major în boala aterosclerotică, pe departe importanța rolului pe care îl are ateroscleroza în patologia cerebrovasculară, se pune întrebarea care sunt mecanismele și markerii care pot fi identificați și modificați. Rolul dovedit al inflamației în generarea aterosclerozei a dus la identificarea mai multor markeri biochimici, cum ar fi proteinele fazei acute, citokinele, moleculele adeziunii celulare. Fiecare pas în aterogeneză implică prezența citokinelor bioactive caracteristice. Recunoașterea crescândă a componentei inflamatorii în aterogenezei furnizează plauzabilitate biologică pentru folosirea potențială a markerilor inflamației ca indicatori ai aterogenezei sau ca predictorii ai complicațiilor aterosclerotice.

PCR reprezintă și un predictor al afectării cerebro-vasculare și bolii vasculare periferice, precum și al morții subite. Nivelurile crescute de PCR sunt prezente printre pacienții cu risc pentru apariția primului AVCI sau infarct miocardic. Recent, s-a demonstrat că nivelurile crescute ale PCR prezic în mod independent riscul de recidivă în apariția AVCI la pacienții în vârstă.²⁴⁶ După un AVCI acut, o singură determinare a PCR măsurată în decurs de 72 de ore s-a dovedit a fi un factor predictor independent al supraviețuirii.¹⁹¹ Într-un studiu din 2002, Winbeck și colab.³¹⁸ au concluzionat că valorile crescute ale PCR măsurate la 24 până la 48 de ore de la debutul simptomelor s-au dovedit a fi cel mai bun asociate cu un prognostic nefavorabil (OR 3,5) și cu volumul inițial al leziunii cerebrale. Aceste date confirmă și rezultatele studiului efectuat de Beamer și colab.²⁵ care au descris o corelație între concentrația PCR măsurată în primele 4±2 zile de la debutul simptomelor și dimensiunea infarctului. Impactul prognostic asupra rezultatelor pe termen lung a PCR în cursul stadiilor acute ale AVCI poate să se datoreze inflamației legată de fiziopatologia ischemiei AVCI și ar putea reflecta întinderea zonei ischemice, așa cum a fost descrisă de Dirnagl și colab.⁷²

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Capitolul de contribuție personală este structurat în două părți. Prima parte cuprinde un studiu retrospectiv pe un lot de 445 de pacienți internați cu diagnosticul de AVCI în perioada iulie 2013-noiembrie 2014 în Secția Clinică Neurologie 1 a Spitalului de Neuropsihiatrie din Brașov. La acești pacienți am evaluat frecvența factorilor de risc cardiovascular și antecedentele de disfuncții tiroidiene. În al doilea studiu de tip prospectiv observațional am evaluat 323 de pacienții cu AVCI spitalizați în perioada iunie 2016-noiembrie 2017 în Secția Clinică Neurologie 1 a Spitalului de Neuropsihiatrie Brașov selectând conform criteriilor de includere și excludere 120 de pacienți la care am evaluat pe lângă factorii de risc cardiovasculari tradiționali, valoarea T3 în cadrul sindromului de disfuncție nontiroidiană din AVCI și sindromul inflamator sistemic prin dozarea PCR-ului. Pacienții studiului 1 au reprezentat setul sursă iar subiecții studiului 2 au constituit setul de validare al analizei statistice.

Material și metodă

Studiile au fost efectuate cu aprobarea conducerii Spitalului de Neuropsihiatrie Brașov. Protocolul studiului a fost aprobat de comisia de etică a Facultății de Medicină Brașov.

În continuare prezentăm metodologia comună celor două studii de evaluare a caracteristicilor de bază și a factorilor de risc cardio-vasculari. Au fost evaluate datele demografice, factorii de risc pentru AVCI - hiperlipidemia, HTA, DZ, atacurile ischemice tranzitorii, boala coronariană, FA, fumatul, consumul de alcool. Factorii de risc ai AVCI au fost definiți conform datelor descrise mai jos.

HTA a fost definită prin istoric de HTA și/sau tensiune arterială sistolică ≥ 130 mm Hg și/sau tensiune diastolică ≥ 90 mm Hg, tratate sau nu.¹⁷¹

FA a fost definită ca antecedente de FA persistentă sau paroxistică sau confirmată prin cel puțin o electrocardiogramă sau prin prezența FA în timpul spitalizării.

Dislipidemia a fost definită prin hipercolesterolemie (tratamentul hipercolesterolemiei și/sau nivelul colesterolului total de repaus >200 mg/dL) și hipertrigliceridemie (tratamentul hipertrigliceridemiei și/sau nivelul trigliceridelor de repaus >150 mg/dL).

DZ a fost definit ca DZ în tratament sau DZ nou diagnosticat la două determinări ale glicemiei la un nivel ≥ 126 mg/dL sau glucoză plasmatică ≥ 200 mg/dL la două ore după administrarea de 75 glucoză pe cale orală sau simptome de hiperglicemie și glucoză plasmatică ocazională ≥ 200 mg/dL sau o valoare a hemoglobinei glicate (HbA1C) $\geq 6,5\%$.³³⁵

Cea mai utilizată definiție a obezității în practica medicală rămâne formula indicelui de masă corporală (IMC).²⁹² IMC exprimat ca raportul dintre greutate (kg) și înălțimea exprimată la pătrat (m^2) a fost calculat după măsurarea înălțimii și determinarea greutății corporale, prin cântărire cu un cântar standardizat. Pe baza criteriilor OMS sunt considerate normoponderale persoanele cu un IMC cuprins între 18,5 și 24,9 kg/m^2 . Supraponderabilitatea este definită prin valori ale IMC cuprinse între 25 și 29,9 kg/m^2 . Obezitatea de gradul I este definită printr-un IMC cuprins între 30 și 34,9 kg/m^2 , obezitatea de gradul II printr-un IMC între 35 și 39,9 kg/m^2 , iar obezitatea de gradul III (morbidă, extremă) printr-un IMC mai mare sau egal cu 40 kg/m^2 .

Conform recomandărilor făcute de IDF, circumferința abdominală a fost măsurată cu banda metrică, trecută prin mijlocul distanței dintre marginea inferioară a rebordului costal și creasta iliacă. Circumferința abdominală este corelată cu masa de țesut adipos intraabdominal: valori ale acesteia \geq 80 cm la sexul femeii, și \geq 94 cm la sexul masculin reprezintă un risc ridicat pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.³⁴³

SMet a fost diagnosticat prin existența a mai mult de trei din următoarele criterii ale IFD (International Diabetes Federation) (2005):³⁴⁰

- obezitate abdominală diagnosticată prin circumferința abdominală $>$ 94 cm la bărbați și $>$ 80 cm la femei plus încă două din următoarele criterii:
 - Nivelul crescut al trigliceridelor $>$ 150 mg/dL sau tratamentul specific,
 - Nivelul scăzut al HDL colesterolului $<$ 40 mg/dL la bărbați și $<$ 50 mg/dL la femei,
 - Creșterea TA $>$ 130/85 mm Hg sau tratamentul specific,
 - Nivel crescut al glucozei à jeun \geq 100 mg/dL sau DZ tip 2 anterior diagnosticat.

Fumătorii de țigarete sunt clasificați conform OMS²⁹¹ ca și:

- fumători (zilnici sau ocazionali) au fost considerați cei care sunt fumători în momentul când sunt intervievați și care fumează continuu de cel puțin 6 luni.
- foști fumători: considerați cei care la momentul chestionării nu fumează deloc, de cel puțin 6 luni de la stoparea fumatului.
- nefumători – sunt persoanele care nu au fumat niciodată sau doar au experimentat cel mult 100 țigări în decursul vieții.
- fumatul pasiv reprezintă expunerea involuntară la fumul de țigară.

Consumul riscant de alcool a fost definit de OMS ca un consum mediu regulat de 40-60 g/zi la bărbați și 20-40 g de alcool/zi la femei.²³³ În România, se consideră un *consum problematic* (riscant) depășirea următoarelor cantități de alcool:

- la bărbați \geq 2 unități/zi, maximum 14 unități pe săptămână;
- femei \geq 1 unități/zi, maximum 7 unități pe săptămână;
- persoane cu vârsta peste 65 ani \geq 1 unități/zi.

Disfuncțiile tiroidiene au fost definite ca:

- *eutiroidismul periferic* când TSH și FT4 aveau valori normale (valori normale: TSH 0,35-4,94 μ UI/mL; FT4 10-23 pmol/L);
- *hipotiroidismul subclinic* când TSH a prezentat o valoare crescută asociată cu FT4 în limite normale;
- *hipotiroidismul clinic manifest (frust)* la o concentrație a TSH peste 4,94 μ UI/mL, cu un nivel al FT4 sub valoarea considerată normală;
- *hipertiroidismul subclinic* la o valoare normală a FT4 cu TSH supresat;
- *hipertiroidismul clinic manifest* printr-o valoare crescută a FT4 și TSH supresat.

Intervalul de normalitate al T3 a fost considerat între 0,89 și 2,44 nmol/L. Pacienții care au prezentat un nivel scăzut al T3 și niveluri normale/scăzute ale TSH au fost considerați ca având *euthyroid sick syndrome*.

Comorbiditățile cardiovasculare, cum ar fi aritmiile, au fost documentate prin ECG standard cu 12 de derivații, iar în cazurile selectate s-a efectuat ecocardiografie.

Infarctul cerebral a fost definit prin simptome clinice caracteristice care au o durată de peste 24 de ore cu confirmare imagistică care a pus în evidență o leziune ischemică acută în concordanță cu manifestările clinice.

Severitatea AVCI la internare a fost evaluată folosind National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), iar în funcție de scorurile NIHSS la admitere a fost clasificată în trei categorii: ușoară pentru NIHSS <8; moderată pentru NIHSS 8-14; și severă pentru NIHSS >14. Am împărțit pacienții în 3 grupe în funcție de cele trei categorii ale scorului NIHSS. În testele statistice de analiză logistică am utilizat o valoare cut-off a NIHSS de 8 pentru dihotomizarea loturilor de pacienți.

Clasificarea TOAST (Trial of Org 10172 în tratamentul AVC)² a fost utilizată pentru a evalua etiologia AVCI: ateroscleroza arterelor mari (LAA), cardioembolică (CE), ocluzia arterelor mici (LC), altă etiologie determinată (OE) sau nedeterminată (UE).

Am folosit clasificarea Oxford Community Stroke Project (OCSP),²³ cunoscută și sub denumirea de clasificare Bamford sau Oxford pe baza extinderii simptomelor ca: infarctul total al circulației anterioare (TACS), infarctul parțial al circulației anterioare (PACS), infarctul circulației posterioare (POCS) și infarctul lacunar (LACS).

În ambele studii, pentru măsurarea gradului de dizabilitate sau dependență am folosit scala Rankin modificată (mRS). Un prognostic funcțional nefavorabil a fost definit la un scor mRS ≥ 3 . În studiul 2, pentru aprecierea deficitului cognitiv al pacienților cu AVCI am utilizat scorul MMSE cu valori cuprinse între 0 și 30. Pacienții au fost dihotomizați utilizând o valoare cut-off de 24 a MMSE, cei cu scor MMSE <24 având performanțe cognitive mai slabe, iar cei cu scor MMSE ≥ 24 având performanțe cognitive mai bune.

Pentru aprecierea probabilității pentru un prognostic funcțional bun la 90 de zile post-stroke am utilizat scorul THRIVE.³⁴¹ Am definit un scor THRIVE care prezice un prognostic funcțional bun o valoare a acestuia <2.

Analiza statistică a datelor

Datele colectate au fost stocate într-o bază de date Microsoft Office Excel 2010. Analiza statistică a fost efectuată utilizând SPSS 20.0 pentru Windows. Normalitatea distribuției datelor a fost verificată cu testul Kolmogorov-Smirnov. Datele normal distribuite au fost prezentate ca medie \pm deviația standard (DS), datele cu distribuție anormală au fost exprimate ca mediană, iar datele categoriale ca procentaje. Variabilele categoriale au fost comparate prin testele Chi-pătrat (χ^2) sau testul exact Fischer. Datele continue normal distribuite au fost comparate utilizând independent t-test, respectiv testul Mann-Whitney pentru cele cu distribuție anormală. Compararea grupurilor pentru variabilele împerecheate fără distribuție normală nonparametrică am utilizat analiza Wilcoxon. Testul Mann-Whitney (U) a fost utilizat pentru diferența rangurilor a două eșantioane independente iar testul ANOVA Kruskal-Wallis a fost utilizat pentru diferența rangurilor a mai mult de două eșantioane independente. Pentru analiza corelațiilor dintre parametri liniari s-a folosit metoda Pearson în cazul celor cu distribuție normală și metoda neparametrică Spearman în cazul celor cu distribuție anormală. Rezultatele analizei de corelație au fost exprimate ca și coeficient de corelație Pearson (r) sau Spearman (ρ). Relațiile dintre factorii predictivi și parametri de referință s-au evaluat folosind metode de regresie univariată și multivariată („stepwise regression”) și au fost exprimate prin coeficienți de regresie (β) sau odds ratio (OR). Curba *receiver operating characteristics* (ROC) a fost utilizată pentru a defini cea mai bună valoare *cut off* a variabilelor studiate ca și factori predictor ai unor rezultate funcționale și cognitive nefavorabile. S-au folosit curbele ROC cu determinarea *area under the curve*

(AUC) pentru compararea puterii predictive a parametrilor evaluați și acuratețea testului. Cu cât AUC este mai mare (maximul fiind 1) cu atât modelul este mai bun: aria > 0,9 – modelul este excelent; 0,9 > aria > 0,8 – modelul este foarte bun; 0,8 > aria > 0,7 – bun; 0,7 > aria > 0,6 – modelul este corect (fair) și aria < 0,6 – modelul se respinge. Determinarea intervalelor de variație a indicatorilor statistici cât și testarea ipotezelor statistice s-au realizat cu un interval de încredere de 95%. Pragul de semnificație statistică acceptat a fost $p < 0,05$.

II.1. STUDIU ASUPRA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU AVCI

II.1.1. Obiective

În acest prim studiu ne-am propus să atingem următoarele obiective:

Obiectiv principal:

- identificarea factorilor de risc cardiovascular tradiționali ca predictorii majori ai stroke-ului ischemic.

Obiective secundare:

- ponderea internărilor pentru AVCI din totalul spitalizărilor din Spitalului de Neuropsihiatrie din Brașov,
- încadrarea AVCI în clasificarea etiopatogenică TOAST,
- evaluarea severității AVCI,
- evaluarea gradului de dizabilitate la externare a pacienților cu AVCI,
- identificarea frecvenței afecțiunilor tiroidiene la pacienții cu AVCI.

II.1.2. Designul studiului

Studiul de tip retrospectiv a fost efectuat în Secția Clinică Neurologie 1 a Spitalului de Neuropsihiatrie din Brașov în perioada iulie 2013-noiembrie 2014.

Criteriile de includere au fost :

- pacienți cu vârsta peste 18 ani,
- diagnostic de AVCI la debut (24-72 ore) documentat clinic și imagistic,
- internare în primele 24-72 ore de la debutul AVCI.

Criteriile de excludere au fost:

- AVC tranzitoriu (AIT),
- AVC hemoragic,
- hemoragia subarahnoidiană.

Au fost incluși în studiu 445 de pacienți cu AVCI internați în Spitalul de Neuropsihiatrie din Brașov, în perioada 01.07.2013-01.11.2014. La acești pacienți au fost înregistrate din fișele de observații clinice:

- Datele demografice: vârstă, sex, mediu de proveniență, profesie.
- Antecedentele heredocolaterale.
- Antecedentele personale patologice: BCV sechelară, DZ, HTA, dislipidemie, istoric documentat de AVCI, de boală cardiacă ischemică (infarct miocardic, angină instabilă), de afecțiuni tiroidiene.

- Istoricul consumului de alcool și statusului de fumător.
- Examenul fizic general: datele antropometrice (înălțime, greutate, IMC), valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice la internare și pe parcursul spitalizării, examen neurologic;
- Investigațiile de laborator: glicemie bazală/ hemoglobină glicozilată/ TTGO, profil lipidic (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride), acid uric, VSH, fibrinogen, uree, creatinină, TSH, FT4;
- Au fost înregistrate date privind examinările ultrasonografice Doppler ale arterelor carotide și ecocardiografice în cazurile în care au fost disponibile;
- Investigații imagistice: CT cerebral/RMN. Rezultatele neuroradiologice ne-au permis clasificarea în acord cu tipul leziunii: large/small artery, infarct unic/multiplu, leucoaraoză.
- Pe baza informațiilor extrase din fișele de observații clinic au fost evaluate retrospectiv scorul de severitate NIHSS și scorul THRIVE la internare și gradul de dizabilitate Rankin modificat (mRS) la externare.

II.1.3. Rezultate

Rata spitalizărilor pentru AVCI

Ponderea spitalizărilor pentru AVCI acut în perioada studiată a fost de 61,5%. Dintre cei 445 de pacienți incluși în studiu o pondere mai ridicată au avut-o bărbații - 52,8% (235 bărbați) femeile reprezentând 47,2% (210 femei). Marea majoritate a pacienților cu AVCI proveneau din mediul urban - 259 pacienți (79,44%). Vârsta pacienților cuprinși în studiu a fost cuprinsă între 32 și 96 de ani cu o vârstă medie de $70,58 \pm 11,83$ ani (95% CI: 69,45-71,72). AVCI a fost diagnosticat îndeosebi la pacienții de peste 60 de ani - 354 pacienți (79,5%) cu frecvența cea mai ridicată în grupa de vârstă 71-80 de ani unde au fost înregistrați 152 de pacienți (34,15%) (fig. 2.1.1.). S-a remarcat o vârstă medie mai ridicată a femeilor cu AVCI - $71,88 \pm 12,04$ ani decât cea a bărbaților - $69,42 \pm 11,46$ ani.

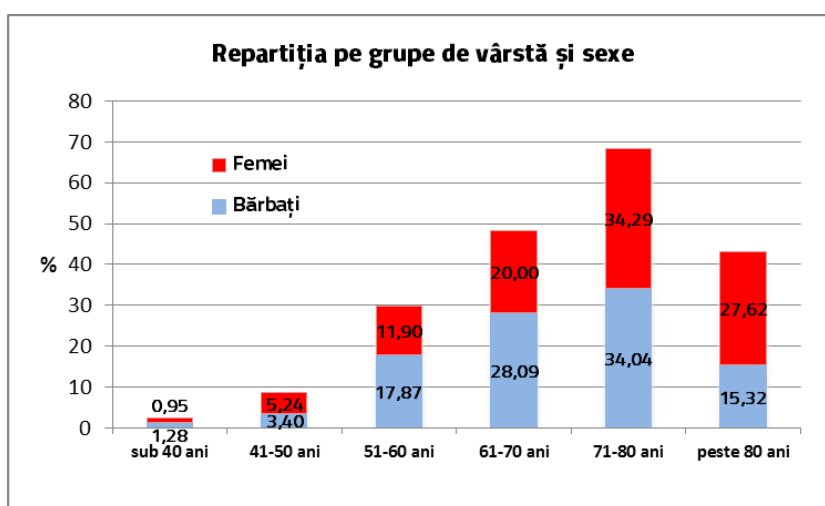


Figura 2.1.1. - Repartiția pe grupe de vârstă și sexe a pacienților din studiul 1

Distribuția pacienților în funcție de etiologia stroke-ului ischemic (TOAST)

Conform clasificării TOAST distribuția pacienților studiați a evidențiat un procent ridicat al subtipului LA - 49,67%, urmat de CE - 29,67% și LC - 5,16% (fig. 2.1.2.). În 15,5% din cazuri etiologia stroke-ului nu a putut fi determinată.

Distribuția pacienților în funcție de OCSP

Infarct total în circulația anterioară sau complet (TACS) au prezentat 9,43% dintre pacienți (42 pacienți), infarct parțial de circulația anterioară sau incomplet (PACS) a fost reprezentat de procentul cel mai mare 58,8% (262 pacienți), infarct lacunar (LACS) - 5,17% (23 pacienți) și cel de circulație posterioară (POCS)- 26,5% (118 pacienți) (fig. 2.1.3.).

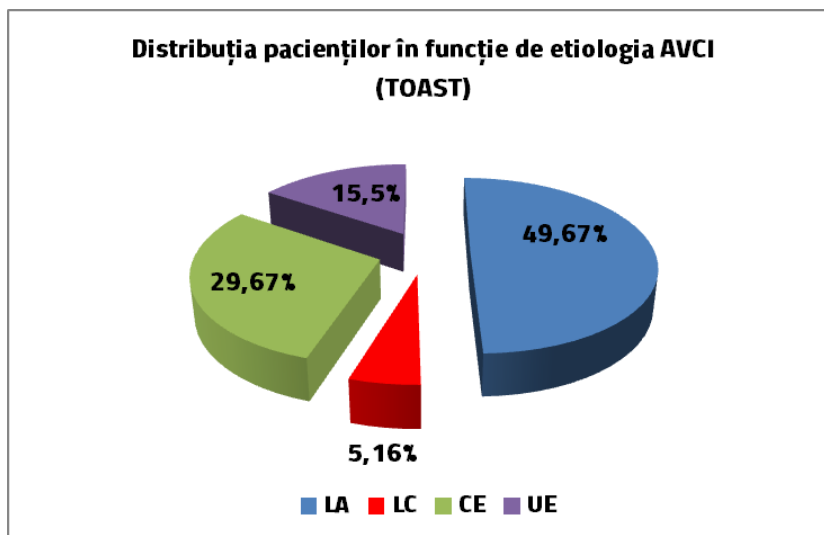


Figura 2.1.2. - Distribuția pacienților în funcție de etiologia stroke-ului ischemic (TOAST)

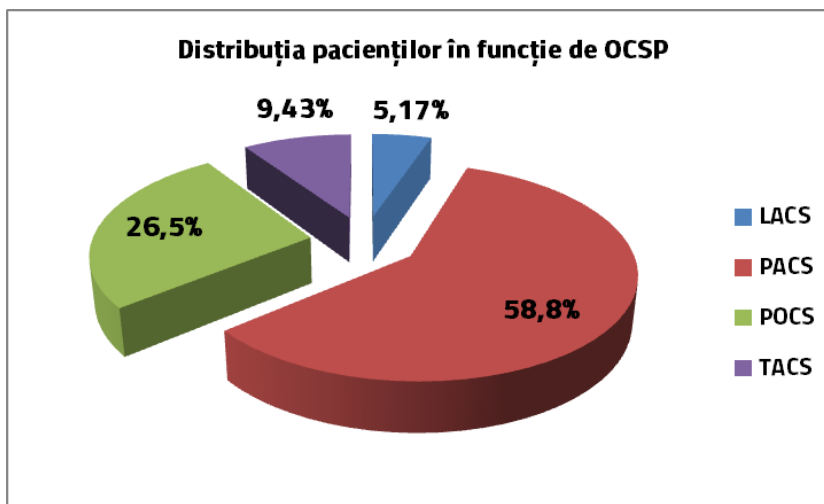


Figura 2.1.3- Distribuția pacienților în funcție de OCSP

Distribuția pacienților în funcție de valoarea NIHSS

Valoarea medie a NIHSS în lotul 1 a fost de $10,09 \pm 3,9$ (95% CI 9,72-10,46). Ponderea cea mai mare a pacienților (175 pacienți - 39,3%) au prezentat o severitate moderată a AVCI raportată prin NIHSS la internare, fiind urmată de pacienții cu un scor NIHSS ușor (153 pacienți - 34,38%) și sever (117 pacienți - 26%). Etiologia AVCI cu severitate ușoară a fost reprezentată îndeosebi de macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari - 55,5%; etiologia cazurilor severe de AVCI a fost reprezentată de cardioembolism (44,4%) și macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari (41,02%) (fig. 2.1.4.).

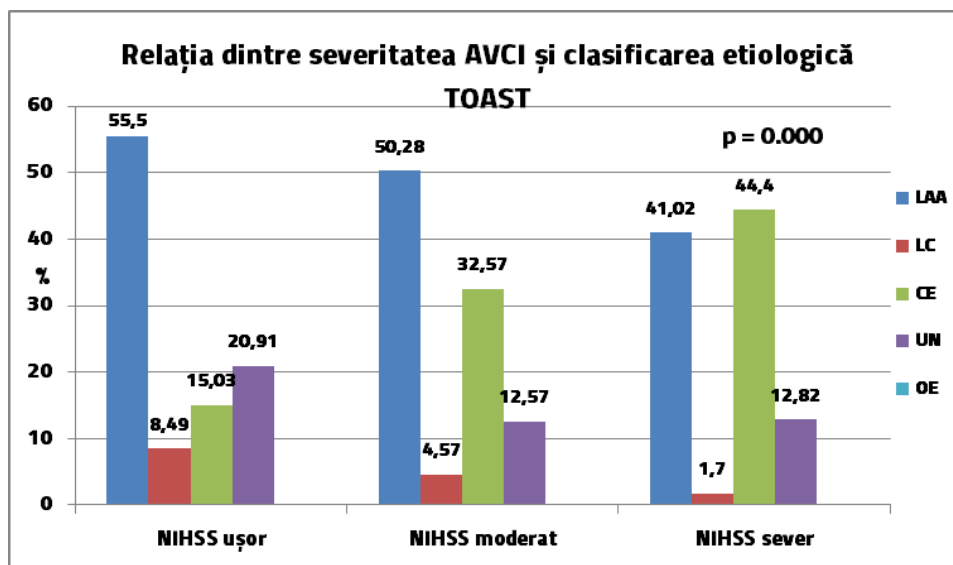


Figura 2.1.4. Relația dintre severitatea AVCI și clasificarea etiologică TOAST

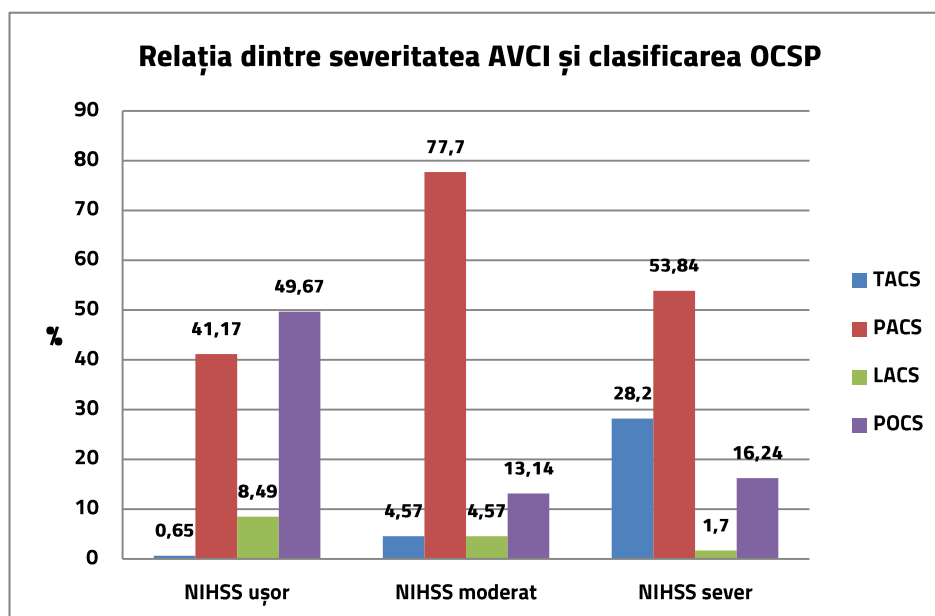


Figura 2.1.5. Relația dintre severitatea AVCI și clasificarea OCSP

Indiferent de severitatea AVCI acestea au fost cauzate în principal de infarctul parțial al circulației anterioare (PACS) (77,7%). Infarctul total al circulației anterioare (TACS) a cauzat în deosebi AVCI cu severitate ridicată (53,84%), iar infarctul circulației posterioare (POCS) a determinat preponderent AVCI cu severitate ușoară (49,67%) (fig. 2.1.5.).

Distribuția pacienților în funcție de scorul Rankin modificat

Scorul mRS mediu la externare la pacienții lotului 1 a fost de 3.38 ± 1.35 (95%CI 3,26–3,51). 271 dintre pacienți (60,9%) prezentau la externare un grad de dizabilitate moderată (31,01%) sau moderată până la severă (29,9%). AVCI cu scor mRS > 3 au fost cauzate în majoritatea lor de accidente cardioembolice și macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari (fig. 2.1.6.) cauzând infarcte parțiale sau totale ale circulației anterioare (fig. 2.1.7.).

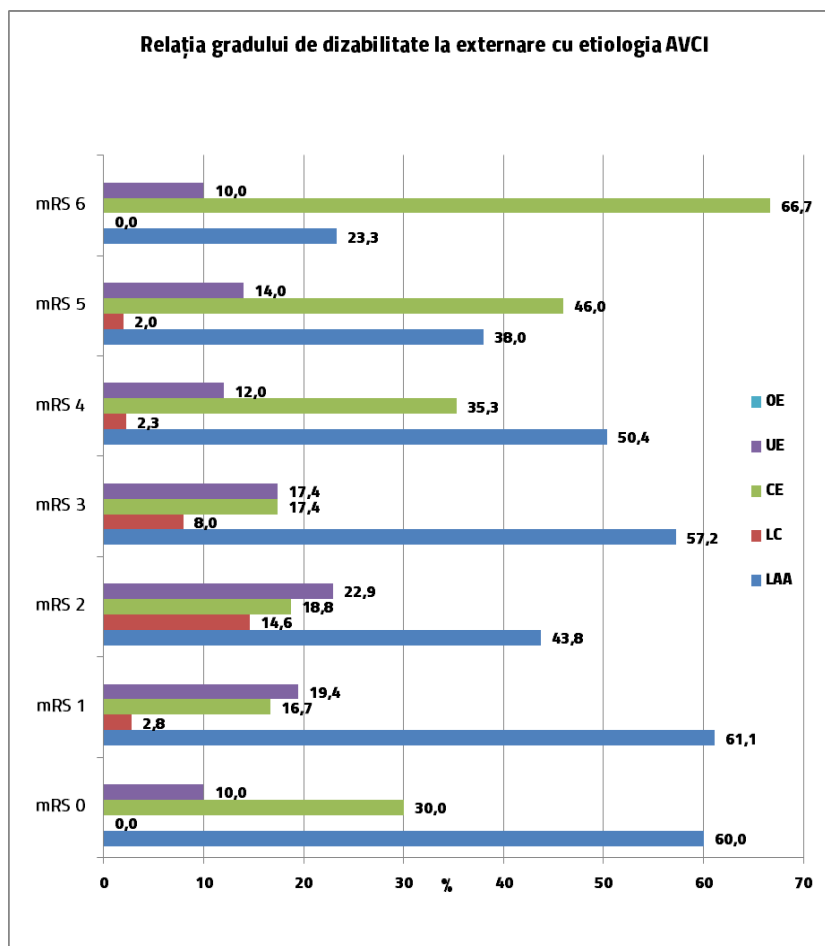


Figura 2.1.6. – Gradul de dizabilitate evaluat prin mRS în relație cu etiologia AVCI

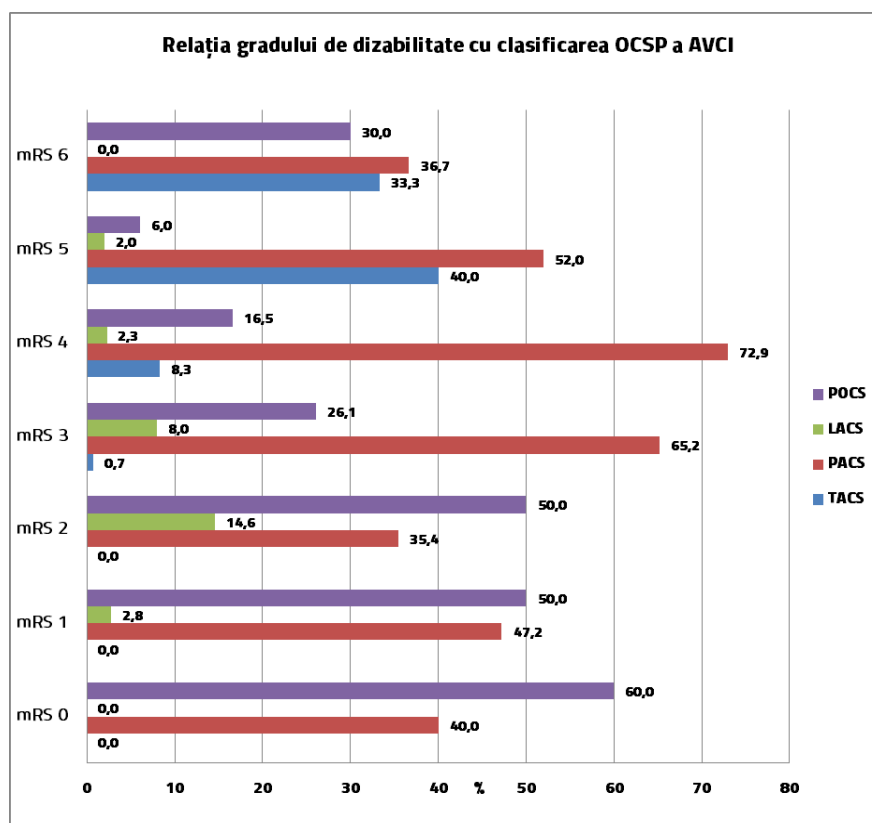


Figura 2.1.7. – Gradul de dizabilitate evaluat prin mRS în relație cu clasificarea OCSP

Distribuția pacienților în funcție de scorul THRIVE

Scorul THRIVE mediu înregistrat în acest studiu a fost de $3,28 \pm 1,56$. Cea mai mare parte a pacienților studiului 1 au fost încadrați în scorurile THRIVE nivel 2 (22,47%), 3 (22,02%) și 4 (18,88%) (fig. 2.1.8.).

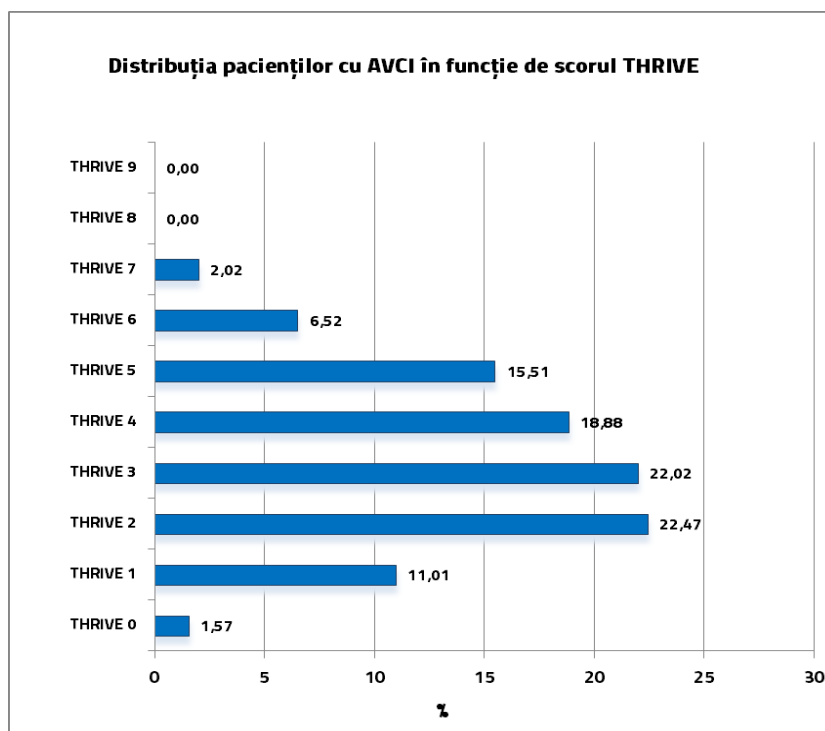


Figura 2.1.8. – Distribuția pacienților cu AVCI în funcție de scorul THRIVE

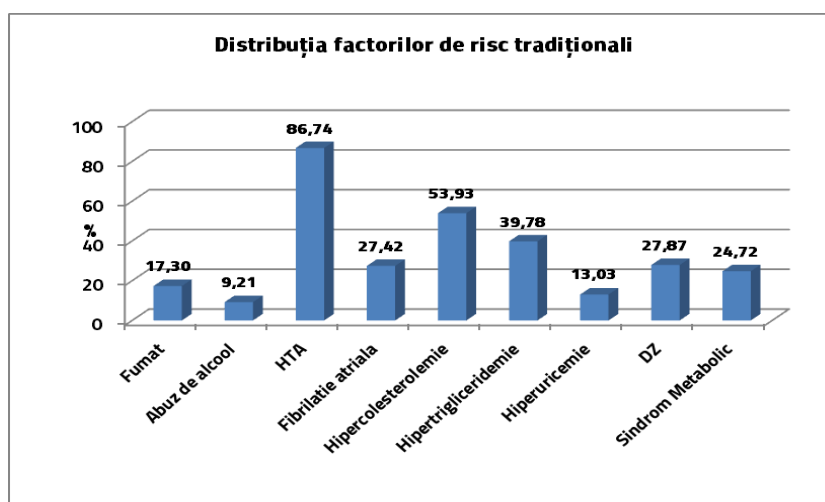


Figura 2.1.9. – Distribuția factorilor de risc cardiovasculari tradiționali în lotul de studiu

Frecvența factorilor de risc cardiovascular tradiționali

În acest lot de studiu au fost supuși evaluării factorii de risc modificabilii și s-au obținut următoarele rezultate: prezența HTA la 86,74%, FA la 27,42%, hipercolesterolemia la 53,93%, hipertrigliceridemia la 39,78%, consumul excesiv de alcool 9,21% și fumatul activ la 17,3% dintre pacienți (fig. 2.1.9.). Tulburări ale metabolismului glucidic au fost diagnosticate la un procent ridicat dintre pacienți și anume: 21,8% au prezentat DZ tip 2 non-insulinonecesitant, 12,36% toleranță alterată la glucoză și 6,01% DZ tip 2 insulinonecesitant.

Disfuncțiile tiroidiene

Evaluarea disfuncțiilor tiroidiene anterior diagnosticate la cei 445 de pacienți cu AVCI a relevat prezența hipotiroidismului subclinic într-un procent de 5,17% (23 pacienți), hipotiroidism clinic manifest 2,02% (9 pacienți), hipertiroidism subclinic 1,8% (8 pacienți) iar 0,9% (4 pacienți) au fost diagnosticați cu hipertiroidism clinic manifest (fig. 2.1.10.). Vârsta pacienților cu disfuncții tiroidiene a variat între 44 și 81 de ani iar vârsta medie a fost de 62 ani cu predominanța afectării sexului feminin cu un sex ratio de 7 la 1. Tiroidita cronică autoimună a reprezentat principala cauză a hipotiroidismului (forma clinică cât și subclinică) iar gușa multinodulară toxică a reprezentat etiologia cea mai frecventă hipertiroidismului.

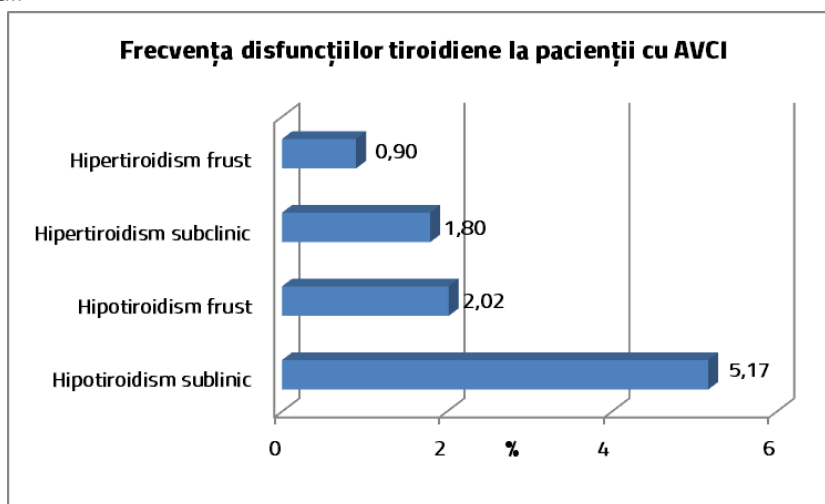


Figura 2.1.10. - Distribuția disfuncțiilor tiroidiene la pacienții cu AVCI

Tabelul 2.1.1. – Distribuția factorilor de risc cardiovascular tradiționali în funcție de severitatea AVCI

Factori de risc tradiționali	NIHSS ușor		NIHSS moderat		NIHSS sever		p
	n	%	n	%	n	%	
Total (n=445)	153	34,38	175	39,3	117	26	.000
Bărbați	78	50,98	91	52	66	56,41	.649
Femei	75	49,02	84	48	51	43,59	
Vârsta medie (\pm DS)	69,17 (\pm 11,33)		70,31 (\pm 11,76)		72,85 (\pm 12,16)		.008
Istoric de AVCI recurent	46	30,06	49	28%	42	35,9	.369
Fumatul de țigarete	22	14,38	33	18,85	22	18,8	.518
Abuz de alcool	17	11,1	13	7,4	11	9,4	.511
HTA	8	5,23	9	5,14	8	6,83	
Gradul 1	55	35,94	67	38,28	39	33,33	.878
Gradul 2	71	46,41	76	43,43	53	45,3	
Gradul 3							
Fibrilația atrială	24	15,68	53	30,28	45	38,46	.000
Obezitatea	18	11,76	24	13,71	19	16,24	.573
Hipercolesterolemia	84	54,91	109	62,23	45	38,46	.000
Hipertrigliceridemia	69	45,09	68	38,85	38	32,47	.108
Tulburări ale metabolismului glucidic							
Toleranță alterată la glucoză	15	9,8	25	14,28	15	12,82	.459
DZ tip 2 non-insulinodependent	27	17,64	41	23,43	29	24,78	.295
DZ tip 2 insulinodependent	15	9,8	7	4	5	4,27	.057
Sindrom metabolic	34	22,22	43	24,57	33	28,21	.533

*Kruskal-Wallis test; $p < 0,5$ semnificativ statistic

Aplicând testul χ^2 a reieșit o asociere semnificativă statistic a severității AVCI cu vârsta și istoricul de recurențe a AVCI și a mRS cu vârsta peste 60 de ani, sexul masculin și prezența fibrilației atriale (tabelul 2.1.2).

Tabelul 2.1.2. - Relația factorilor de risc nemodificabili cu severitatea și gradul de dizabilitate

Factorul de risc		NIHSS				mRS	
		NIHSS ușor	NIHSS moderat	NIHSS sever	p	Media±DS	p
		Media±DS	Media±DS	Media±DS			
Vârsta	<60 ani	6,35±0,91	9,52±1,40	15,37±1,66	0,000	2,878±1,158	0,000
	≥ 60 ani	6,19±1,03	9,78±1,49	15,67±1,72			
Sexul	Masculin	6,25±0,98	9,85±1,51	15,70±2,12	0,077	3,48±1,25	0,000
	Feminin	6,19±1,04	9,61±1,44	15,56±1,33			
Istoric de AVCI	Da	6,34±0,89	9,30±1,32	15,5±1,42	0,000	3,47±1,25	0,000
	Nu	6,16±1,06	9,89±1,50	15,69±1,86			

* χ^2 test; p este semnificativ la valori < 0,05

Tabelul 2.1.3. - Relația factorilor de risc modificabili cu severitatea și gradul de dizabilitate

Factorul de risc		NIHSS				mRS	
		NIHSS ușor	NIHSS moderat	NIHSS sever	p	Media±DS	p
		Media±DS	Media±DS	Media±DS			
HTA	Da	6,18±1,02	9,68±1,42	15,41±1,13	0,000	3,35±1,34	0,000
	Nu	6,47±0,90	10,04±1,79	16,88±3,39			
Hipercolesterolemie	Da	6,20±1,02	9,77±1,55	15,73±1,42	0,000	3,26±1,39	0,000
	Nu	6,24±1,00	9,67±1,35	15,55±1,88			
Hipertrigliceridemie	Da	6,21±0,97	9,82±1,52	15,55±1,50	0,000	3,18±1,31	0,000
	Nu	6,22±1,05	9,67±1,45	15,65±1,81			
Fumatul	Da	6,40±0,85	9,72±1,50	15,86±1,64	0,000	3,35±1,17	0,000
	Nu	6,19±1,03	9,73±1,47	15,56±1,73			
Alcoolul	Da	6,47±0,71	10,15±1,40	15,36±1,02	0,000	3,24±1,13	0,000
	Nu	6,19±1,04	9,69±1,48	15,65±1,77			
Fibrilația atrială	Da	6,50±0,72	10,00±1,56	15,95±2,27	0,000	3,89±1,42	0,000
	Nu	6,17±1,05	9,61±1,42	15,41±1,22			
Tulburare a metabolismului glucidic	Da	6,10±0,99	9,59±1,42	15,75±2,14	0,000	3,42±1,37	0,000
	Nu	6,29±1,02	9,83±1,52	15,53±1,33			
Sindrom metabolic	Da	6,11±0,95	9,53±1,29	15,48±1,27	0,000	3,37±1,29	0,000
	Nu	6,25±1,03	9,79±1,53	15,67±1,86			

* χ^2 test; p este semnificativ la valori < 0,05

Aplicând testul de corelație bivariată Spearman a reieșit o corelație semnificativă statistică între severitatea AVCI (NIHSS) și vârsta pacienților ($\rho=0,143$; $p=0,003$), FA ($\rho=0,225$; $p=0,000$), și hipercolesterolemie ($\rho=-0,096$; $p=0,044$), între gradul de dizabilitate la externare (mRS) și vârstă ($\rho=0,167$; $p=0,000$) și FA ($\rho=0,194$; $p=0,000$) și între scorul prognostic THRIVE și vârstă ($\rho=0,175$; $p=0,000$), FA ($\rho=0,223$; $p=0,000$) și DZ ($\rho=0,302$; $p=0,000$). La regresia liniară simplă a reieșit o asociere semnificativă statistic între NIHSS (cut point 8) și vârstă ($\beta=0,318$; CI 95% 0,009-0,016; $p=0,000$), între NIHSS (cut point 8) și FA ($\beta=0,243$; CI 95% 0,163-0,356; $p=0,000$), dar asocierea cu hipercolesterolemia nu a fost semnificativă statistic ($p=0,067$). De asemenea și în

analiza de regresie logistică vârsta [OR=1,062; 95%CI: 1,042-1,082; p=0,000] și FA [OR=3,843; 95%CI: 2,246-6,576; p=0,000] au fost asociate severității AVCI. În analiza de regresie liniară multiplă, scorul NIHSS sever a rămas independent asociat cu vârsta ($\beta=0,266$, p=0,000) și FA ($\beta=0,151$, p=0,003) (tabelul 2.1.4.).

Tabelul 2.1.4. - Asocierea scorului de severitate NIHSS cu factorii de risc

	NIHSS			
	Regresie liniară univariată		Regresie liniară multivariată	
	β	p	β	p
Vârsta	0,318	0,000	0,266	0,000
FA	0,243	0,000	0,151	0,003
Hipercolesterolemia	-0,087	0,067	-	-
	<i>R² (p)</i>		0,121	0,000

p<0,05 semnificativ statistic

Gradul de dizabilitate la externare a fost asociat la regresia liniară univariată cu vârsta ($\beta=0,109$; CI 95% 0,001-0,007; p=0,022) și FA ($\beta=0,108$; CI 95% 0,014-0,184; p=0,022). La regresia logistică vârsta (OR=1,022; 95%CI: 1,003-1,04; p=0,023) și FA (OR=1,933; 95%CI: 1,090-3,428; p=0,024) au fost asociate de asemenea gradului de dizabilitate dar în regresia liniară multiplă nu au rămas asociate gradului de dependență nici vârsta, nici FA (tabelul 2.1.5).

Tabelul 2.1.5. - Asocierea gradului de dizabilitate cu factorii de risc

	mRS			
	Regresie liniară univariată		Regresie liniară multivariată	
	β	p	β	p
Vârsta	0,109	0,022	0,081	0,112
FA	0,108	0,000	0,080	0,108
	<i>R² (p)</i>		0,017	0,020

p<0,05 semnificativ statistic

Tabelul 2.1.6. - Asocierea scorului THRIVE cu factorii de risc

	Scorul THRIVE			
	Regresie liniară univariată		Regresie liniară multivariată	
	β	p	β	p
Vârsta	0,312	0,000	0,256	0,000
FA	0,251	0,000	0,162	0,001
DZ	0,068	0,152	-	-
	<i>R² (p)</i>		0,120	0,000

p<0,05 semnificativ statistic

Scorul THRIVE a fost asociat în regresia liniară simplă cu vârsta ($\beta=0,312$; CI 95% 0,009-0,016; p=0,000), FA ($\beta=0,251$; CI 95% 0,172-0,365; p=0,000) dar nu și cu DZ (p=0,152). În regresia logistică

scorul THRIVE a fost asociat cu vârsta (OR=1,060; 95%CI: 1,041-1,00; p=0,000), FA (OR=3,933; 95%CI: 2,334-6,830; p=0,000), dar nu și cu DZ (p=0,153). La regresia liniară multiplă atât vârsta ($\beta=0,256$, p=0,000) cât și FA ($\beta=0,162$, p=0,001) au rămas asociate scorului THRIVE (tabelul 2.1.6.).

Asocierea scorului THRIVE cu mRS

Regresia logistică a arătat că există o relație direct proporțională între mRS și scorul THRIVE (OR=4,803; CI 95%: 3.512-6,568; p=0,000). Scorurile THRIVE cele mai severe (6-9) au fost asociate îndeosebi cu scorul mRS 4 (34,2%) din cazuri și cu mRS 5 (26,3%), scorurile THRIVE 3-5 moderate au fost asociate cu scorurile mRS 4 (36,7%) și mRS 3 (25,1%), iar scorurile THRIVE ușoare (0-3) s-au asociat în special cu scorul mRS 3 (46,2%) (fig. 2.1.11.).

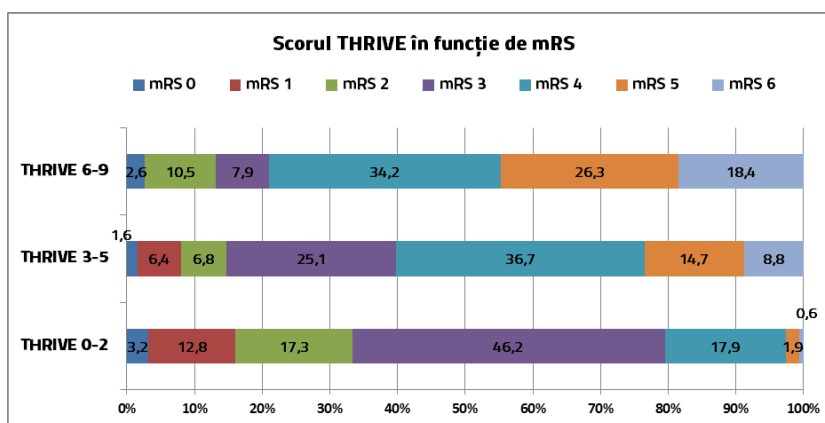


Figura 2.1.11. – Corespondența scorului THRIVE cu gradul de dizabilitate (mRS)

Împărțind scorul THRIVE și scorul mRS în câte două grupe de severitate: scor THRIVE ușor pentru valori ale acestuia <2 și scor THRIVE moderat-sever pentru valori ≥ 3 , și respectiv mRS ușor la valori <2 și mRS moderat-sever la valori ≥ 3 , a reieșit de asemenea o asociere directă ridicată între ele (p=0,000) (tabelul 2.1.7.).

Tabelul 2.1.7.– Asocierea scorului THRIVE cu mRS

	Scorul THRIVE		χ^2	p
	Ușor <2 n (%)	Moderat-sever ≥ 3 n (%)		
mRS 0-2	52 (33,33%)	42 (14,53%)	2,00	0,000
mRS ≥ 3	104 (67,77%)	247 (85,47%)		

Reprezentarea grafică a frecvenței procentelor pacienților cu prognostic funcțional bun în funcție de scorul THRIVE a avut un trend descrescător, cu un maxim la pacienții cu scor THRIVE 0 (57,14%) (figura 2.1.12.). În schimb, trendul frecvenței deceselor pacienților cu AVCI în funcție de scorul THRIVE a avut un trend ascendent cu un maxim (33,33%) la scorul THRIVE 7 (valoarea maximă a scorului THRIVE în lotul studiat fiind 7) (figura 2.1.13.).

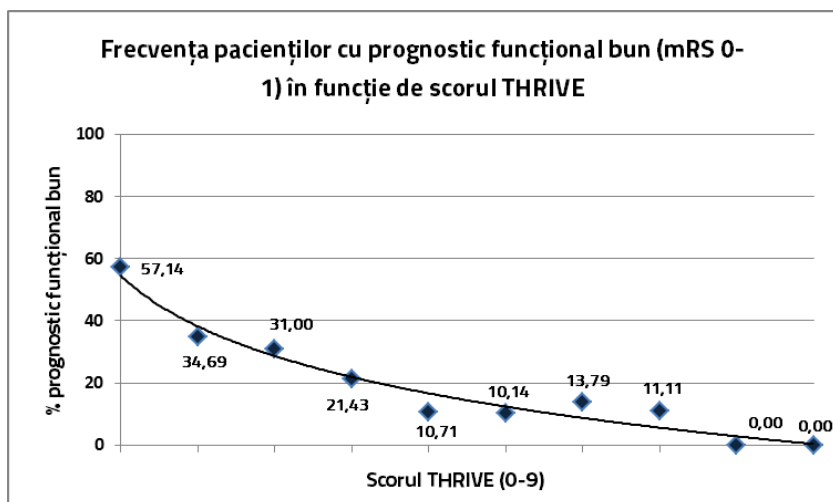


Figura 2.1.12. – Curba frecvențelor pacienților cu rezultat funcțional bun în funcție de scorul THRIVE

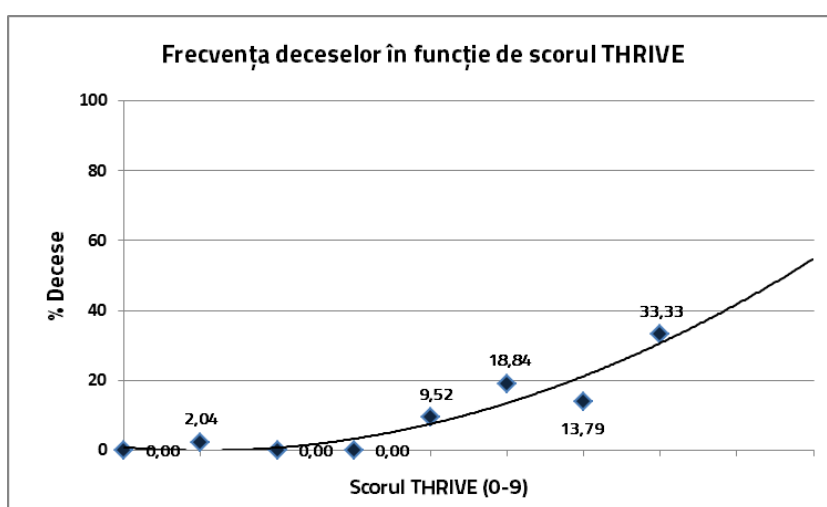


Figura 2.1.13. – Curba frecvențelor deceselor pacienților cu AVCI în funcție de scorul THRIVE

II.1.4. Discuții

Prezența factorilor de risc multipli a fost asociată cu creșterea probabilității de apariție a AVCI.¹³⁹ Așa cum am relatat în prima parte a acestei lucrări au fost descriși numeroși factori de risc pentru AVCI incluzând atât factori modificabili cât și factori de risc nemodificabili. Estimarea riscului de AVCI bazat pe combinația particulară a factorilor de risc ai unei persoane reprezintă o componentă importantă a asistenței medicale primare. Un studiu internațional din 2010 (22 de națiuni) (INTERSTROKE) a constatat că 10 factori de risc modificabili explică 90% din riscul de AVC.²⁰⁴

Pacienții de sex masculin ai studiului nostru au reprezentat o proporție de 52,8% în timp ce pacienții de sex feminin au constituit 47,2%. Prevalența masculină a fost citată în numeroase studii, care au fost evaluate în 98 de raportări care conțin informații relevante despre sex, inclusiv 59 de studii de incidență din 19 țări și 5 continente.^{8, 16, 107, 130} Întrebarea care se pune este: de ce femeile au o incidență mai mică a AVCI decât bărbații? Un răspuns posibil ar fi factorii genetici dar nu am găsit sprijin pentru această supoziție în literatură. Dimpotrivă, o revizuire sistematică recentă a constatat că femeile cu AVCI au mai multe șanse decât bărbații de a avea un istoric parental de AVCI.²⁹⁰ Un alt

răspuns ar putea fi efectele pozitive ale estrogenului asupra circulației cerebrale.¹⁵² O expunere pe parcursul vieții la estrogenii ovarieni poate proteja împotriva unui AVCI, cel puțin de tip non-cardioembolic, un efect care pare să înceteze după menopauza.¹⁹² Un al treilea răspuns poate fi HTA. Studiile au arătat că valorile tensiunii arteriale sunt mai ridicate la bărbați decât la femei la vârste similare.^{143, 313} În plus, boala cardiacă ischemică, boala arterială periferică și fumatul de țigarete sunt mai prevalente în rândul pacienților de sex masculin cu AVCI, aceste afecțiuni fiind asociate cu boala vaselor mari.^{130, 222, 244}

Riscul de AVCI crește odată cu înaintarea în vârstă astfel încât circa o treime dintre AVCI apar la persoanele cu vârsta de peste 80 de ani. Vârsta pacienților incluși în studiul nostru a fost cuprinsă între 32 și 96 de ani cu o vârstă medie de 70,58±11,83 ani. AVCI a fost diagnosticat îndeosebi la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani (79,5%) cu frecvența cea mai ridicată în grupa de vârstă 71-80 de ani (34,15%). AVCI al vârstnicilor diferă de cel al subiecților mai tineri prin raportul de sex (mai frecvent la femei), factorii de risc (FIA și HTA mai mare) și prin prognosticul mai nefavorabil.¹⁶⁸ Într-o meta-analiză din 2009 s-a arătat că incidența AVCI este cu 33% mai mare la bărbați comparativ cu sexul feminin, dar pentru că există o speranță de viață mai mare la femei și pentru că avem o incidență a AVCI mai mare la femeile în vârstă, decesele sunt mai frecvente în această categorie.^{16, 232} Studiile anterioare au determinat că 66% din persoanele cu AVCI au peste 65 de ani, iar riscul crește pentru fiecare 10 ani după vârsta de 55 de ani de cel puțin două ori atât pentru femei cât și pentru bărbați.⁴³ Într-o analiză care a evaluat diferențele în distribuția pe sex a AVCI a relevat că vârsta medie de apariție a primului AVCI la sexul masculin a fost de 68,6 ani iar la sexul feminin de 72,9 ani.¹⁶ Prevenția AVC începe cu cunoașterea, identificarea și tratarea factorilor de risc modificabili. Factorii de risc cardiovascular modificabili sunt extrem de importanți, iar strategiile de intervenție care vizează reducerea prevalenței acestor factori pot reduce riscul de AVCI. Factorii de risc modificabili pot fi împărțiți în continuare în afecțiuni medicale și factori de risc comportamentali. Rolul mai multor factori de risc tradiționali în provocarea AVCI cum ar fi: HTA, DZ, hiperlipidemia și fumatul, este bine stabilit.¹³⁰ Investigarea unor noi factori de risc rămâne o zonă de cercetare activă.

Hipertensiunea arterială

HTA este cel mai important factor de risc pentru AVCI modificabil existând o relație puternică, directă, liniară și continuă între tensiunea arterială și riscul de AVCI.⁵⁷ S-a observat că procentul de hipertensivi în rândul lotului 1 studiat a fost ridicat, respectiv de 86,74%. În studiul INTERSTROKE, HTA a fost de departe cel mai important factor de risc al AVCI. Riscul populațional atribuibil sau proporția AVCI din populație care poate fi atribuit HTA a fost de 54%.²⁰⁴ Chiar și printre cei care nu sunt definiți ca hipertensivi, cu cât este mai mare presiunea sângelui, cu atât este mai mare riscul de AVCI.⁶¹ La sexul feminin o creștere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice a fost asociată cu o creștere cu 38% a riscului de AVCI. Femeile cu HTA cu grad redus au un risc mai ridicat de AVCI în comparație cu bărbații.²³¹ Trialul UK AVCI care a investigat legătura între tensiunea arterială și riscul de AVCI la pacienți cunoscuți cu BCV a concluzionat că există o legătură directă între HTA și recurența AVCI. Rezultatele demonstrează că o reducere a tensiunii diastolice cu 5 mm Hg a condus la o reducere cu 1/3 a riscului de AVCI.²⁴⁰ S-a demonstrat că reducerea cu 10 mm Hg a tensiunii sistolice și cu 5 mm Hg a celei diastolice se asociază cu scăderea decesului indus prin AVCI cu 40% și respectiv 30% a decesului prin boală cardiacă sau alte cauze vasculare.¹⁵⁹

Diabetul zaharat

DZ este un factor de risc independent pentru AVCI, pacienții diabetici având un risc de 2 ori mai mare de AVCI. AVCI reprezintă aproximativ 20% din cauzele de deces la diabetici. Prediabeticii prezintă, de asemenea, un risc crescut de AVCI.²⁸¹ În lotul studiat au fost diagnosticat un procent ridicat de pacienți cu perturbări ale metabolismului glucidic și anume: 27,87% cu DZ tip 2 (21,8% cu DZ tip 2 non-insulinonecesitant și 6,01% cu DZ tip 2 insulinonecesitant). Toleranța alterată la glucoză a fost semnalată la 12,36% dintre pacienții incluși în studiu. Un studiu care este așteptat să fie finalizat în 2020, Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE), evaluează dacă controlul strict al glicemiei cu insulină intravenos poate ameliora prognosticul la pacienții cu AVCI acut.⁴⁵

Fibrilația atrială

FA este de mult timp recunoscută a fi un factor major de risc pentru AVCI. AVCI asociat cu FA aproape că s-a triplat în ultimele decade, această creștere fiind indusă de îmbătrânirea populației. În studiul nostru 27,42% dintre pacienții cu AVCI au fost diagnosticați cu FA. O treime dintre pacienți nu prezintă evidențe ale FA decât după un AVCI, în ciuda monitorizării continue a ritmului cardiac în lunile precedente.⁴⁰ În al doilea rând, și alte tahicardii supraventriculare paroxistice în afara FA au fost de asemenea asociate cu riscul de AVCI. Tahicardiile supraventriculare paroxistice au fost asociate cu o dublare a riscului de AVCI, chiar și după ajustarea pentru FA.¹³⁷ În al treilea rând pacienții cu mutații genetice asociate cu FA (cum ar fi în gena pentru Precursorul A al peptidului natriuretic) au un AVCI încă înainte de declanșarea FA.⁷³ Mai mult, în unele situații atriul poate fi în disociație electromecanică, astfel încât fibrilația atriului să se producă chiar și atunci când traseul ECG prezintă ritm sinusal normal; astfel, ECG nu poate fi considerat un indicator perfect al prezenței contractilității atriale anormale.²⁰⁷

Dislipidemia

Studiile epidemiologice au oferit rezultatele contradictorii cu privire la asocierea dislipidemiei cu AVCI. În general, niveluri ridicate ale LDL colesterolului și cele scăzute ale HDL-colesterolului par a fi asociate cu apariția AVCI.¹⁵⁹ Importanța nivelului ridicat al trigliceridelor este mai puțin clară. Rezultatele discordante din studiilor observaționale ar putea fi explicate de heterogenitatea AVCI, deoarece dislipidemia este mai puțin probabilă în a juca un rol major în patogeneza unor subtipuri de AVCI (de exemplu, lacunar și cardioembolic).

În lotul studiat 53,99% dintre subiecți au prezentat hipercolesterolemie și la 39,78% s-au identificat niveluri anormal crescute ale trigliceridelor serice. Relația dintre dislipidemie și BCV, inclusiv AVCI, este complexă existând dovezi puternice că o scădere a LDL colesterolului reduce riscul de AVCI, cu o creștere modestă a riscului de hemoragie intracerebrală.³⁴⁵ Astfel toți pacienții cu AVCI, indiferent de subtip, trebuie să primească terapie cu statine. Mecanismele potențiale prin care statinele devin protectoare sunt: inhibarea cascadei inflamatorii, efectele antioxidante, upreglarea sintezei oxidului nitric cu creșterea consecutivă a fluxului sanguin cerebral, stabilizarea plăcilor de aterom, efecte asupra coagulării și funcțiilor trombocitelor. Prevenirea evenimentelor vasculare în studiile care au evaluat statine este strâns legată și de o scădere a PCR.¹⁹

Comportamentul sedentar, nutriția, obezitatea și sindromul metabolic

Riscul pentru AVCI este crescut pentru pacienții cu obezitate fiind aproape mai mare de trei ori (OR 3,0; 95%CI 2.1-4.2).²⁸² Persoanele obeze prezintă și alți factori de risc asociați, cum ar fi HTA, DZ și hiperlipidemie. Pacienții evaluați cu SMet în studiul nostru au fost de 24,72%. O meta-analiză din 2010 incluzând 1,8 milioane de subiecți din 97 studii de cohortă a constatat că 76% din efectul IMC asupra riscului de AVCI a fost mediat de tensiunea arterială și nivelurile colesterolemiei și glicemiei. Tensiunea arterială în sine a reprezentat 65% din riscul datorat greutateii. Importanța diferențierii dintre creșterea adipozității abdominale (măsurată prin raportul talie-șold) ca factor major de risc mai degrabă decât creșterea generală a greutateii (apreciată prin IMC) este recunoscută din ce în ce mai mult.³⁵ În studiul INTERSTROKE, raportul talie-șold a fost asociat cu riscul de AVCI pe când IMC nu a avut același impact.²⁰⁴ Având în vedere că componentele SMet sunt asociate individual cu AVCI, combinația acestor factori de risc ar trebui să fie legată de creșterea riscului de AVCI.¹⁹⁵ Relația dintre activitatea fizică și AVCI poate fi determinată de scăderea asociată a tensiunii arteriale, de reducerea DZ și de reducerea excesului de greutate corporală.¹⁷² Recomandările actuale privind scăderea în greutate pentru prevenția AVCI, presupun atingerea unui IMC de 18,5-24,9 kg/m² și o circumferință a taliei mai mică de 90 cm pentru femei și 102 cm pentru bărbați.²⁵¹

Fumatul și consumul de alcool

Fumatul este un factor de risc independent pentru AVCI care induce o creștere a riscului pentru apariția AVC cu 50%.²⁶⁷ Se estimează că fumatul contribuie la aproximativ 15% din totalul deceselor asociate AVCI pe an. În studiul nostru un procent de 17,3% dintre pacienți au fost consemnați ca fiind fumători activi. Încetarea fumatului reduce rapid riscul de AVCI, riscul aproape dispărând între 2 și 4 ani după întreruperea fumatului.⁵⁰ Fumatul pasiv a fost identificat ca factorul de risc independent pentru AVCI în cohorta REGARDS, riscul de AVCI crescând cu 30% după contabilizarea altor factori de risc pentru AVC.¹⁷⁰ Consumul de alcool prezintă o relație liniară directă mai ales cu AVC hemoragic, astfel încât consumul unor cantități chiar mici de alcool induce o creștere a riscul de hemoragie cerebrală.²²⁸ Pacienții din lotul nostru care au recunoscut consumul de alcool au reprezentat 9,21%.

Disfuncțiile tiroidiene la pacienții cu AVCI

Conform datelor publicate de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) prevalența hipotiroidismului subclinic este de 4,3%, iar a hipotiroidismului clinic manifest este de 0,3%.¹²¹ Studiul Colorado asupra prevalenței bolii tiroidiene în care s-au testat subiecți care participau la o evaluare a stării de sănătate, a raportat o prevalență de 8,5% pentru boala subclinică și respectiv de 0,4% pentru boala clinică (la o valoare a TSH normală mai mare de 5,0 mIU/L) la subiecții care nu erau în tratament cu HT.⁵¹ În studiul Framingham 5,9% dintre femeile și 2,3% dintre bărbații de peste 60 de ani aveau valori ale TSH de peste 10 mIU/L iar 39% dintre aceștia aveau niveluri ale T4 subnormale.²⁶² International Thyroid Studies Collaboration demonstrează într-un studiu recent că hipotiroidismul subclinic se asociază cu mortalitate crescută a bolii coronariene (RR 1,58 pentru valori ale TSH \geq 10 mIU/L), precum și risc crescut pentru AVCI și insuficiență cardiacă.²⁴¹ Studii pe loturi mai mici de pacienți au demonstrat că hipotiroidismul subclinic induce următoarele perturbări: afectează funcția diastolică, rezistența vasculară periferică, funcția endotelială și profilul lipidic. Hipertiroidismul subclinic după cum am relatat în prima parte a acestei lucrări este asociat cu un risc ridicat de FA (RR 1,68, 95% CI 1,16-2,43) și evenimente cardiovasculare (RR 1,21, 95% CI 0,99-1,46).⁹² Și în studiul

nostru s-a remarcat o frecvență mai mare a disfuncțiilor subclinice comparativ cu cele clinic manifeste și cu predominanța manifestărilor la sexul feminin. Aceste manifestări au fost întâlnite cu precădere în decada a 6-a de viață.

Distribuția pacienților cu AVCI în funcție de etiologie

Etiologia AVCI este influențată de sex, vârstă, rasă și de factori culturali geografici.^{54, 110, 209} Distribuția pacienților cu AVCI în funcție de etiologie (TOAST) în lotul studiat a evidențiat un procent ridicat al subtipului LAA - 49,67%, urmat de CE - 29,67% și LC - 5,16%. În 15,5% din cazuri etiologia stroke-ului a rămas neprecizată. Într-o analiză care a evaluat subtipul de AVCI și repatiția pe sexe a identificat că AVCI cardiembolic este mai frecvent întâlnit la sexul feminin pe când ateroscleroza arterelor mari și ocluzia arterelor mici mai des întâlnită la sexul masculin.^{222, 297}

Într-un studiu din Korea de Sud care a evaluat 56.230 pacienți cu AVC dintre care 46.108 cu AVCI, conform clasificării TOAST etiologia cea mai frecvent întâlnită a fost LAA (34%) urmată de SAA (24%), CE (16 %,) OE (1,7%) și UE (14,2 %).¹⁴⁴ Sunt disponibile doar date limitate din studiile populației europene, iar rezultatele lor arată diferențe mari în distribuția acestor subtipuri etiologice ale AVCI. Sunt posibile mai multe explicații pentru aceste diferențe, în primul rând, structura de vârstă a populației studiate este de o importanță majoră, deoarece frecvența subtipurilor ischemice diferă în funcție de vârstă. De exemplu, proporția accidentelor cardioembolice crește brusc cu vârsta din cauza creșterii prevalenței FA la vârstnici.¹⁰³ În schimb, categoria "alte cauze" este mai frecventă la tineri având în vedere proporția mare de disecție a arterelor cervicale la această vârstă.²⁸ În al doilea rând, discrepanțele rasiale/etnice pot reprezenta, de asemenea, variații între studii în distribuția subtipului de AVCI, explicate prin diferențe în prevalența factorilor de risc vascular și în starea socio-economică și de mediu.¹¹¹

Scale de evaluare clinică și prognostică

Severitatea AVC evaluată prin scorul NIHSS la internare a relevat în acest prim studiu că procentul cel mai mare de 39,3% (175 de pacienți) au prezentat o severitate moderată, fiind urmată de pacienții cu un scor NIHSS ușor (153 pacienți - 34,38%) și sever (117 pacienți - 26%). Severitatea AVCI a fost corelată statistic cu vârsta pacienților ($\rho=0,143$, $p=0,003$), FA ($\rho=0,225$; $p=0,000$) și hipercolesterolemia ($\rho=-0,096$; $p=0,044$), dar o asociere semnificativă statistic a existat doar cu vârsta și FA.

Din punct de vedere al dizabilității exprimate prin mRS la externare - 271 dintre pacienți prezentau la externare un grad de dizabilitate moderată (31,01%) sau moderată până la severă (29,9%). AVCI cu scor mRS \geq 3 au fost cauzate în majoritatea lor de accidente cardioembolice și macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari cauzând infarcte parțiale sau totale ale circulației anterioare. Gradul de dizabilitate la externare a fost corelat cu vârsta pacienților ($\rho=0,167$; $p=0,000$) și FA ($\rho=0,194$; $p=0,000$), asocierea statistică existând doar în regresia liniară univariată.

Utilizând clasificarea OCSP rezultatele au indicat că indiferent de severitatea AVCI acestea au fost cauzate în principal de infarctul parțial al circulației anterioare (PACS) (41,17-77,7%). Infarctul total al circulației anterioare (TACS) a cauzat îndeosebi AVCI cu severitate ridicată (53,84%), iar infarctul circulației posterioare (POCS) a determinat preponderent AVCI cu severitate ușoară (49,67%).

Pentru evaluarea prognosticului funcțional la 90 de zile post-stroke am utilizat scorul THRIVE. Scorul THRIVE mediu în lotul studiat a fost $3,28 \pm 1,56$, cei mai mulți pacienți având un scor THRIVE cuprins între 3 și 5 (56%). Scorul THRIVE a fost corelat cu vârsta, FA și DZ, dar o asociere semnificativă

statistic a existat doar cu vârsta și FA. A fost observată de asemenea o relație direct proporțională între scorul THRIVE și mRS (OR=4,803; p=0,000), scorurile THRIVE cele mai severe (6-9) fiind asociate cu scorurile mRS mai mari. Proporția pacienților cu prognostic funcțional bun a avut un maxim în cazul scorului THRIVE 0 (57,14%) scăzând progresiv cu creșterea scorului THRIVE. Trendul frecvenței deceselor pacienților cu AVCI în funcție de scorul THRIVE a avut un trend ascendent cu un maxim (33,33%) la scorul THRIVE 7.

Atât factorii modificabili cât și cei nemodificabili evaluați la internarea pacientului cu AVCI influențează prognosticul acestor pacienți. Factorii prognostici modificabili includ proceduri de recanalizare a arterelor, HTA, nivelul glicemiei, temperatura pacientului și îngrijirea într-o unitate de AVCI specializată.⁹¹ Factorii prognostici nemodificabili includ vârsta, severitatea AVCI inițial, teritoriul vascular afectat și subtipul AVCI, constatările imagistice și comorbiditățile medicale. Asocierea scorului THRIVE cu prognosticul pare să fie puternică, însă trebuie interpretată în contextul mai larg al acestei lungi liste de factori prognostici.⁸⁸

II.1.5. Concluzii

Pe baza rezultatelor obținute de cercetarea personală și în urma analizării acestora am extras următoarele concluzii:

1. Ponderea spitalizărilor pentru AVCI acut în perioada studiată a fost de 61,5%.
2. S-a remarcat o pondere mai mare a pacienților de sex masculin - 52,8%, iar decada a 7-a de viață a fost cel mai frecvent afectată de AVCI - 34,15%.
3. Distribuția pacienților în funcție de etiologia stroke-ului ischemic (TOAST) a evidențiat procentul cel mai ridicat ca fiind reprezentat de subtipului LAA - 49,67%, iar conform clasificării OCSP infarctul parțial al circulației anterioară sau incomplet (PACS) a fost diagnosticat la 58,8% dintre pacienți.
4. Ponderea cea mai mare a pacienților (39,3%) au prezentat o severitate moderată a AVCI raportată prin NIHSS la internare fiind urmată de pacienții cu un scor NIHSS ușor (34,38%) și sever (26%).
5. Evaluând factorii de risc modificabili ai AVCI am identificat ca cel mai frecvent factor de risc HTA prezentă la 86,74% dintre subiecți.
6. S-a observat o frecvență mai mare a disfuncțiilor tiroidiene subclinice comparativ cu cele clinic manifeste și cu predominanța manifestărilor la sexul feminin.
7. Aplicând testul de corelație bivariată Spearman a reieșit o corelație semnificativă statistică între severitatea AVCI (NIHSS) și vârsta pacienților, FA, și hipercolesterolemie, între gradul de dizabilitate la externare (mRS) vârstă și FA, și între scorul prognostic THRIVE și vârstă, FA și DZ.
8. La regresia liniară simplă a reieșit o asociere semnificativă statistic între NIHSS și vârstă ($\beta=0,318$; p=0,000) și FA ($\beta=0,243$; p=0,000), dar asocierea cu hipercolesterolemia nu a fost semnificativă statistic (p=0,067). În analiza de regresie logistică vârsta [OR=1,062; p=0,000] și FA [OR=3,843; p=0,000] au fost asociate severității AVCI. În analiza de regresie liniară

multiplă, scorul NIHSS sever a rămas independent asociat cu vârsta ($\beta=0,266$, $p=0,000$) și FA ($\beta=0,151$, $p=0,003$).

9. Gradul de dizabilitate la externare a fost asociat la regresia liniară univariată cu vârsta ($\beta=0,109$; $p=0,022$) și FA ($\beta=0,108$; $p=0,022$). La regresia logistică vârsta [OR=1,022; $p=0,023$] și FA [OR=1,933; $p=0,024$] au fost asociate de asemenea gradului de dizabilitate dar în regresia liniară multiplă nu au rămas asociate gradului de dependență nici vârsta, nici FA.
10. Scorul THRIVE a fost asociat în regresia liniară simplă cu vârsta ($\beta=0,312$; $p=0,000$), FA ($\beta=0,251$; $p=0,000$) dar nu și cu DZ ($p=0,152$). În regresia logistică scorul THRIVE a fost asociat cu vârsta [OR=1,060; $p=0,000$], FA [OR=3,933; $p=0,000$], dar nu și cu DZ ($p=0,153$). La regresia liniară multiplă atât vârsta ($\beta=0,256$, $p=0,000$) cât și FA ($\beta=0,162$, $p=0,001$) au rămas asociate scorului THRIVE.
11. Între mRS și scorul THRIVE a existat o relație direct proporțională (OR=4,803; $p=0,000$), scorurile THRIVE cele mai severe (6-9) fiind asociate îndeosebi cu scorul mRS 4 (34,2% din cazuri) și cu mRS 5 (26,3%), scorurile THRIVE 3-5 moderate cu scorurile mRS 4 (36,7%) și mRS 3 (25,1%), iar scorurile THRIVE ușoare (0-3) în special cu scorul mRS 3 (46,2%).
12. Frecvența pacienților cu AVCI cu prognostic funcțional bun în funcție de scorul THRIVE a avut un trend descrescător, cu un maxim la pacienții cu scor THRIVE 0 (57,14%). În schimb, trendul frecvenței deceselor pacienților cu AVCI în funcție de scorul THRIVE a avut un trend ascendent cu un maxim (33,33%) la scorul THRIVE 7.
13. Ca urmare a datelor obținute în acest prim studiu ne propunem aplicarea unui model prognostic compozit în care să includem pe lângă factorii de risc cardio-vascular tradiționali doi noi factori proinflamatori și anume PCR și T3.

II.2. PCR ȘI T3 FACTORI PROGNOSTICI AI PACIENȚILOR CU AVCI

II.2.1. Obiective

Obiectiv principal:

- evaluarea PCR și T3 ca factori prognostici ai pacienților cu AVCI acut.

Obiective secundare:

- propunerea unui scor prognostic compozit prin construirea unui model prognostic la care se adaugă valorile PCR și T3;
- evaluarea particularităților evolutive și prognostice ale stroke-ului ischemic și precizarea factorilor care conduc la o evoluție nefavorabilă.

II.2.2. Designul studiului

Am realizat un studiu observațional în care am evaluat 323 de pacienții cu AVCI internați consecutiv în secția clinică Neurologie 1 a Spitalului de Neuropsihiatrie Brașov, în perioada 01.07.2016-01.11.2017.

- **Criterii de includere:**
 - diagnostic de AVCI pe baza prezentării clinice și confirmării imagistice (CT, RMN),
 - internare la 24 de ore de la debutul AVCI,
 - pacienți cu vârsta peste 18 ani,
 - consimțământ informat semnat.
- **Criterii de excludere:**
 - boli tiroidiene sau hipofizare documentate,
 - utilizarea curentă a medicațiilor tiroidiene sau amiodaronei,
 - medicamente care pot influența funcția tiroidiană (amiodaronă, interferon, săruri de litiu), sau pot influența legarea HT la proteinele plasmatică (furosemid, carbamazepină, fenitoin, beta-blocante, valproat de sodiu/acid valproic, corticosteroizi). Acidul acetilsalicilic, care este cunoscut că scade legarea HT la proteinele plasmatică, nu a fost exclus, fiind o medicație indispensabilă pacienților cu AVCI,
 - sarcină sau lăuzie,
 - neînțelegerea consimțământului informat datorită afecțiunii neurologice severe,
 - alte subtipuri de stroke (AVC tranzitoriu, AVC hemoragic, hemoragia subarahnoidiană).
 - insuficiența hepatică,
 - boala renală cronică stadiul 5,
 - alte cauze asociate cu creșterea PCR (infecții, sepsis).

După aplicarea criteriilor de includere și excludere au fost selectați **120 de pacienți** cu AVCI, 62 bărbați (51,67%) și 58 femei (48,33%), cu vârsta cuprinsă între 47 și 94 de ani, având o vârstă medie de $68,8 \pm 10,04$ ani. Fiecare pacient a fost supus la internare unui examen clinic detaliat și unui consult neurologic de specialitate. Culegerea datelor pacienților cu AVCI incluși în studiu s-a făcut pe baza unei fișe tip. Principalele date care se regăsesc în fișă și care au fost utilizate în acest studiu sunt:

- *Date demografice și de istoric:*
 - vârstă,
 - sex,

- mediu de proveniență,
- antecedente heredo-colaterale,
- antecedente personale patologice de AVC,
- factori de risc AVC:
 - HTA stadiul, controlată/ necontrolată,
 - DZ tip 2 tratat prin ADO/insulină,
 - hipercolesterolemie izolată,
 - hipertrigliceridemia izolată,
 - dislipidemia mixtă,
 - fibrilația atrială,
 - sindrom metabolic.
- Condiții de viață și muncă: fumatul activ sau pasiv, consum de alcool
- Medicație concomitentă: antiagregante, anticoagulante, hipolipemiante
- Motivele prezentării la internare:
 - alterarea stării de conștiență
 - tulburări de limbaj și vorbire
 - deficiențe motorii
 - deficiențe senzitive
 - tulburări de câmp vizual
 - tulburări de echilibru
 - incontinență urinară
 - alte tulburări neurologice

Examen clinic general:

Starea generală la internare:

Talie: cm; **Greutate:** kg; **Circumferința abdominală:** cm

TA la internare: mm Hg; **AV la internare:** bpm

Starea de conștiență:

Scorul de severitate al AVCI în scala NIHSS (National Institute Health Stroke Scale):

- Ușor <8 Moderat 8–14 Sever ≥14

Subtipul de AVCI conform clasificării Bamford/Oxford OCSP:

- infarct total în circulația anterioară sau complet (TACS)
- infarct parțial circulația anterioară sau incomplet (PACS)
- infarct lacunar (LACS)
- infarct în circulația posterioară (POCS)
- Clasificare etiologică TOAST:
 - LAA = Macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari
 - SAA = Microangiopatia sau ocluzia arterelor mici
 - CE = Cardioembolism
 - OE = altă etiologie determinată
 - UE = etiologie neprecizată sau concomitentă

Paraclinic:

- | | | | |
|--------------------|----------------|----------------|------------------|
| - HLG | glicemie | creatinină | acid uric |
| - colesterol total | HDL-colesterol | LDL-colesterol | trigliceride VSH |
| - PCR | TSH | T3 | |

Evaluare imagistică (în urgență și evoluție):

- CT sau/și RMN:
- US Doppler a vaselor cervico-craniene:

Electrocardiograma:

Durată spitalizare: zile

Statusul funcțional (mRS) la externare:

Statusul cognitiv (MMSE) la externare:

Scorul THRIVE:

Tuturor celor 120 de pacienți (100%) li s-a calculat deficitul funcțional la externare aplicând scorul mRS, la 118 pacienți (98,33%) s-a putut aprecia statusul cognitiv la externare utilizând scorul MMSE. De asemenea, tuturor subiecților incluși în studiu li s-a calculat scorul THRIVE de apreciere a unui grad de dizabilitate redus la 90 de zile post-stroke.

La internare am efectuat un panel de analize sangvine de rutină care a cuprins: hemoleucograma (HLG), glucoza plasmatică de repaus, profil lipidic (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride). Aceste probe de sânge au fost prelucrate imediat. S-au recoltat de asemenea probe de sânge pentru dozarea TSH, T3 și PCR în primele 24-72 de ore de la debutul AVCI. Sângele a fost centrifugat la 3000 rpm iar serul a fost păstrat la congelator la -40° C.

Probele biologice au fost prelucrate la Laboratorul Medlife-PDR din Brașov. Probele dintr-un singur lot au fost analizate într-o singură șarjă. Probele de sânge au fost analizate utilizând metoda imunoturbidimetrică pentru PCR și Immunoassay pentru Microparticule Chemiluminescente (CMIA) pentru TSH și T3 (analizor biochimic Abbott Architect ci8200). Valorile de referință ale PCR au fost considerate în intervalul 0 și 5 mg/L. Intervalele normale de nivelurilor serice ale hormonilor au fost: TSH 0,35-4,94 μUI/mL, T3 total 0,89-2,44 nmol/L (factor de conversie ng/mL 1,536; 0,57-1,59 ng/mL).

Recoltarea probelor biologice s-a realizat după o informare prealabilă și semnarea consimțământului informat ([anexa 4](#)).

Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată utilizând SPSS 20.0 pentru Windows. Valorile T3 au fost normal distribuite (fig. 2.2.1.) utilizând testul Kolmogorov-Smirnov și s-a efectuat t-independent test. Valorile PCR și TSH nu au avut o distribuție normală și au fost log₁₀ transformate și prin urmare s-au aplicat testele Mann-Whitney sau Kruskal-Wallis. Datele normal distribuite au fost prezentate ca medie±deviația standard (DS), datele cu distribuție anormală au fost exprimate ca mediană, iar datele categoriale ca procentaje. În prima etapă am evaluat asociația dintre severitatea AVCI (NIHSS), gradul de dizabilitate la externare (mRS), gradului de deficit cognitiv (MMSE), scorului THRIVE pe de o parte și factorii de risc cardiovascular explorați prin utilizarea testului de corelație Spearman. Am efectuat teste comparative ale variabilele explorate la pacienți cu rezultat funcțional și cognitiv bun comparativ cu cei cu rezultat nefavorabil. În a doua etapă, prin efectuarea regresiei logistice univariate am evaluat

gradul asocierii exprimat prin *odds ratio* (interval de confidență 95%). Ulterior, prin efectuarea analizei de regresie liniară univariată am evaluat asocierea severității AVCI (NIHSS), dizabilității funcționale (mRS) și cognitive (MMSE), scorului THRIVE cu variabilele cu care au fost corelate la analiza anterioară. În cele din urmă, am evaluat asocierea independentă a severității AVCI, rezultatelor funcționale și cognitive slabe, scorului THRIVE cu factorilor asociați prin efectuarea regresiei liniare multivariate ajustând factorii care au reieșit a fi asociați cu severitatea AVCI în analiza univariată anterioară.

Pentru a aprecia legătura dintre factorii predictivi și severitatea, prognosticul funcțional și cognitiv al pacienților cu AVCI s-a utilizat analiza ROC pentru a calcula sensibilitatea, specificitate. S-a determinat *area under the curve* (AUC) pentru compararea puterii predictive a parametrilor evaluați și acuratețea testului. Cu cât AUC este mai mare (maximul fiind 1) cu atât modelul este mai bun: aria > 0,9 – modelul este excelent; 0,9 > aria > 0,8 – modelul este foarte bun; 0,8 > aria > 0,7 – modelul este bun; 0,7 > aria > 0,6 – modelul este corect (fair), și aria < 0,6 – modelul se respinge. Determinarea intervalelor de variație a indicatorilor statistici cât și testarea ipotezelor statistice s-au realizat cu interval de încredere de 95%. Pragul de semnificație statistică acceptat a fost $p < 0,05$.

II.2.3. Rezultate

Repartiția pacienților pe grupe de vârstă și sexe

Vârsta pacienților incluși în acest studiu a fost cuprinsă între 47 și 94 de ani, cu o vârstă medie de $68,8 \pm 10,04$ ani. Incidența cea mai ridicată s-a înregistrat în intervalul de vârstă 61-70 ani - 37,5% (fig. 2.2.1.). S-a observat o ușoară preponderență a AVCI la sexul masculin 51,67%. Vârsta medie a subiecților de sex masculin a fost de $67,83 \pm 9,32$ ani iar a subiecților de sex feminin a fost de $69,71 \pm 10,74$ ani.

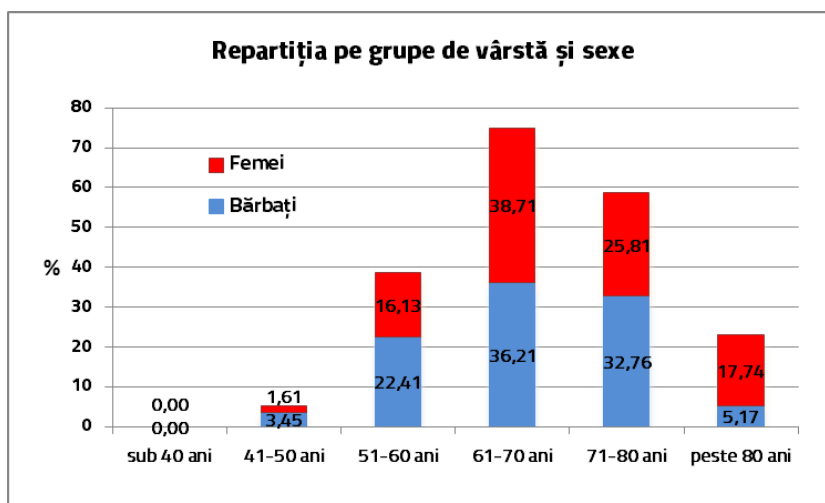


Figura 2.2.1. - Repartiția pacienților cu AVCI pe grupe de vârstă și sexe

Repartiția pacienților în funcție de mediul de proveniență

Din studiul distribuției AVCI în funcție de mediul de proveniență am observat existența unor diferențe semnificative între mediul rural și cel urban, 71,67% din cazuri au provenit din mediul urban și doar 28,33% din cazuri din mediul rural.

Repartiția factorilor de risc tradiționali pentru BCV ischemică

Cei mai frecvenți factori de risc modificabili care s-au asociat cu AVCI în studiul 2 au fost: HTA (86,67%), tulburările metabolismului glucidic (58,33%), fumatul (50,83%) și hipercolesterolemia (41,67%) (tabelul 2.2.1.)

Tabelul 2.2.1. – Frecvența factorilor de risc ai AVCI

Factori de risc	N=120	%
Hipertensiunea arterială	104	86,67%
Tulburări ale metabolismului glucidic	70	58,33%
Fumatul	61	50,83%
Hipercolesterolemia	50	41,67%
Consumul de alcool	45	37,5%
Sindrom metabolic	44	36,67%
Hiperuricemia	39	32,5%
Obezitatea	36	30%
Hipertrigliceridemia	29	24,16%
Evenimente cerebrovasculare anterioare	20	16,67%
Fibrilația atrială	17	14,16%

Profilul lipidic a relevat valori crescute ale colesterolului total la ale LDL-colesterolului la 50% dintre paciente și respectiv 56,45% dintre pacienții de sex masculin. Valori ale HDL-C mai mici de 50 mg/dL s-au înregistrat la 51,61% dintre pacientele studiului nostru și un procent de 17,24% dintre bărbați au prezentat valori ale HDL-C mai mici de 40 mg/dL. Prevalența SMet în acest studiu a fost ușor mai crescută la sexul feminin (37,9%) comparativ cu sexul masculin (35,48%). Pacienții cu SMet au prezentat un AVCI cu grad de severitate mare într-un procent de 27% cu NIHSS sever, 66% NIHSS moderat și un procent scăzut au prezenta un NIHSS ușor 7%.

Tabelul 2.2.2. – Etiologia AVCI conform clasificării etiologice TOAST pe sexe

Clasificarea TOAST	Femei	Bărbați	Total
LAA	46,77%	62,07%	54,17%
LC	29,03%	24,14%	26,67%
CE	16,13%	12,07%	14,17
OE	1,6%	-	0,8%
UE	6,45%	1,72%	4,17%

Etiologia AVCI conform clasificării TOAST

Conform clasificării etiologice TOAST a predominat LAA cu 62,07% dintre bărbați și 46,77% dintre femei, urmată de LC la 24,14% dintre bărbați și 29,03% dintre femei (tabelul 2.2.2). A fost documentat și un caz cu OE, AVCI apărând la un pacient cu hiperhomocisteinemie.

Repartiția pacienților conform clasificării OCSP

Cea mai mare proporție a pacienților de ambele sexe au prezentat infarct parțial al circulației anterioare (PACS) – 45,83% urmat de infarctul lacunar (LACS) – 26,67% (tabelul 2.2.3.). Pe baza subtipului de stroke conform clasificării TOAST s-a documentat că 18,46% dintre LAA, 47,05% dintre CE și 6,25% dintre LC au prezentat un scor NIHSS sever.

Tabelul 2.2.3. – Repartiția pe sexe a pacienților conform clasificării OCSP

OCSP	Femei	Bărbați	Total
LACS	27,42%	25,86%	26,67%
PACS	45,16%	46,55%	45,83%
POCS	9,67%	12,07%	10,83%
TACS	17,74%	15,51%	16,67%

TACS - infarctul total circulație anterioară, PACS - infarctul parțial circulație anterioară; POCS - infarctul circulație posterioară; LACS - infarct lacunar

Severitatea AVCI evaluată prin scorul NIHSS

Severitatea AVCI evaluată prin scorul NIHSS a relevat un scor mediu de $9,78 \pm 3,97$, cu 32 pacienți (26,67%) prezentând NIHSS ușor, 65 pacienți (54,16%) cu NIHSS moderat și 23 pacienți (19,16%) cu NIHSS sever (tabelul 2.2.4.). Un scor NIHSS sever a fost consemnat mai ales la femeii 60,87% comparativ cu 39,13% la bărbați (fig. 2.2.2).

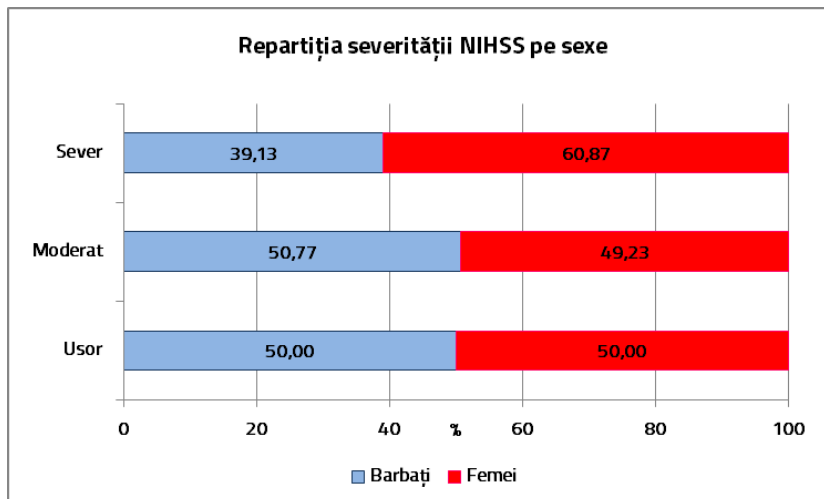


Figura 2.2.2. – Repartiția pe sexe a scorului de severitate al AVCI (NIHSS)

Distribuția pacienților în funcție de scorul Rankin modificat

Scorul mRS mediu la externare la pacienții lotului 2 a fost de $3,15 \pm 0,99$. 77 dintre pacienți (64,17%) prezentau la externare un grad de dizabilitate moderată (44,17%) sau moderată până la severă (20%) (fig. 2.2.3.).

Distribuția pacienților în funcție de scorul MMSE

Scorul MMSE mediu la pacienții lotului 2 a fost de $14,88 \pm 7,1$. 84 dintre pacienți (70%) au prezentat un deficit cognitiv moderat (39,17%) sau sever (30,83%) (fig. 2.2.4.).

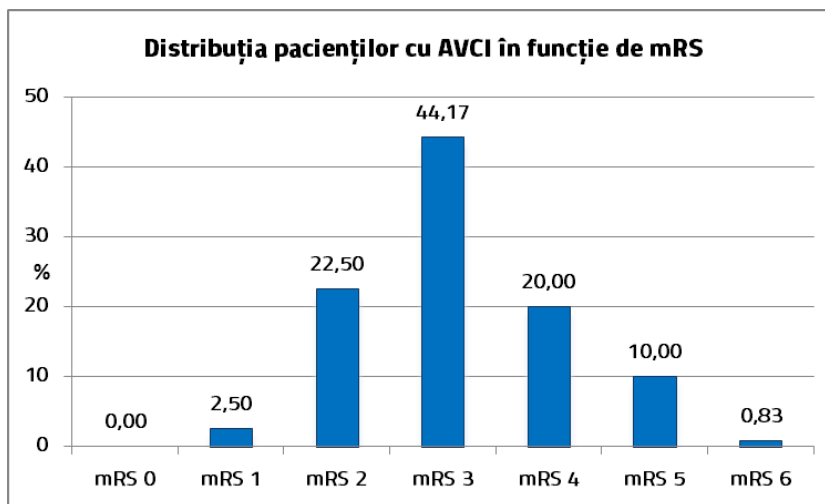


Figura 2.2.3. – Distribuția pacienților în funcție de gradul de dizabilitate (mRS)

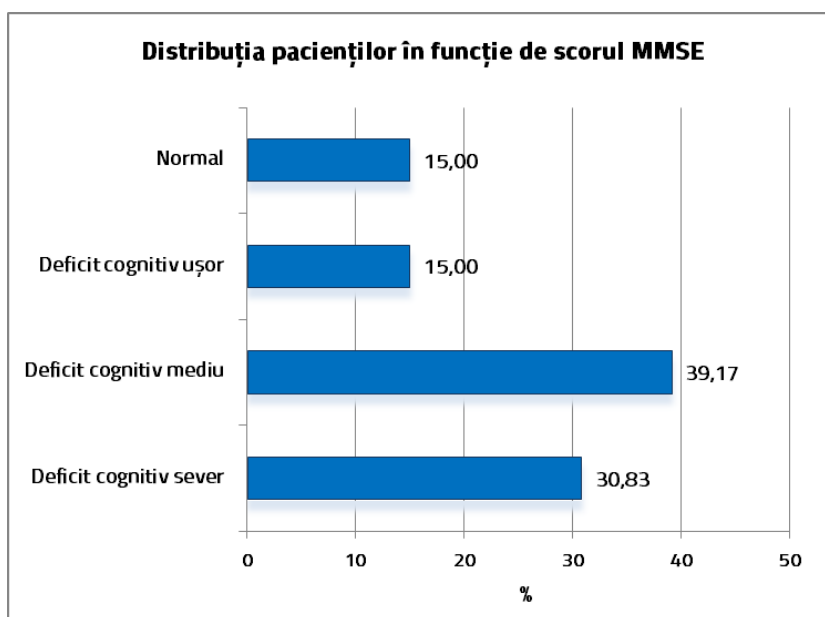


Figura 2.2.4. – Distribuția pacienților în funcție de gradul de deficit cognitiv (MMSE)

Distribuția pacienților în funcție de scorul THRIVE

Scorul THRIVE mediu înregistrat în studiul 2 a fost de $3,28 \pm 1,56$. Cea mai mare parte a pacienților studiului 2 au fost încadrați în scorurile THRIVE nivel 2 (30%), 3 (22,50%) și 4 (23,33%) (figura 2.2.5.).

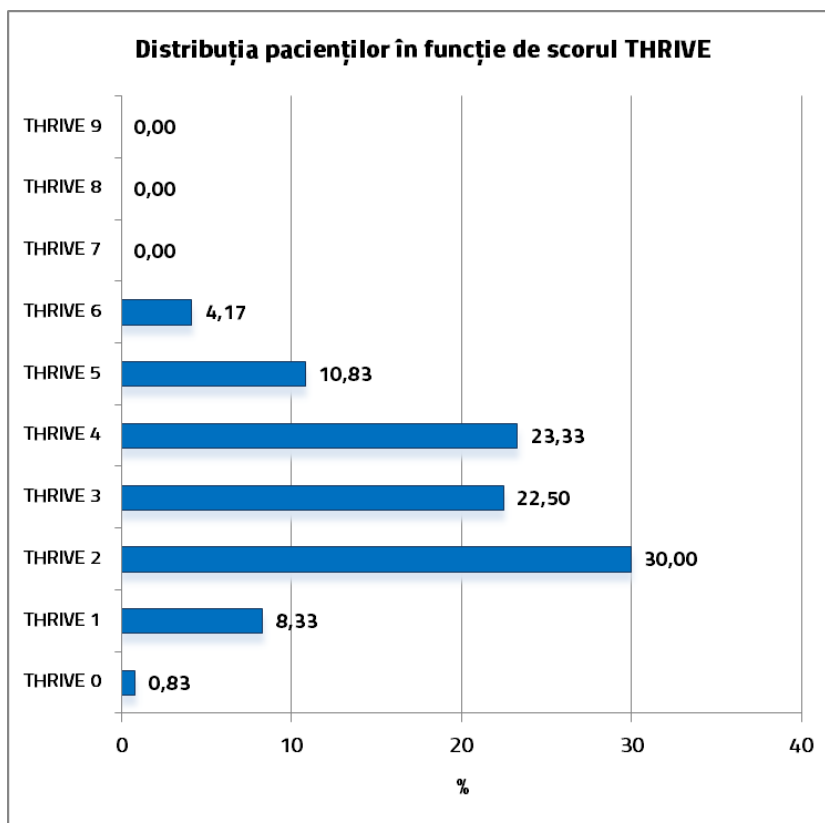


Figura 2.2.5. – Distribuția pacienților în funcție de scorul THRIVE

Tabelul 2.2.4. – Distribuția pe grade de severitate NIHSS a caracteristicilor demografice, factorilor de risc cardiovasculari, valorilor de laborator ale pacienților incluși în studiul 2

Caracteristici ale pacienților cu AVCI	NIHSS ușor		NIHSS moderat		NIHSS sever		P
	N	%	N	%	N	%	
Total (n=120)	32	26,67%	65	54,16%	23	19,16%	
Sexul							
Bărbați	16	50%	33	50,77%	9	39,13%	0,589
Femei	16	50%	32	49,23%	14	60,87%	
Vârsta (medie±DS) (ani)	65.5 (±9.88)		70 (±9.77)		69 (±10,51)		0,072
Mediul							
Rural	9	28,13%	18	27,7%	7	30,43%	0,462
Urban	23	71,87%	47	72,3%	16	69,57%	
Istoric de AVC	6	18,75%	9	13,84%	5	21,74%	0,510
Fumat (țigarete)	14	43,75%	42	64,62%	11	47,83%	0,024
Consumator de alcool	14	43,75%	26	40%	5	21,74%	0,586
HTA							
Grad 1	3	9,37%	6	9,23%	2	8,7%	0,810
Grad 2	16	50%	23	35,38%	7	30,4%	
Grad 3	10	31,25%	25	38,46%	12	52,17%	
Fibrilație atrială	4	12,5%	9	13,84%	4	17,39%	0,276
Obezitate	7	21,88%	21	32,3%	8	34,78%	0,715
Hipercolesterolemie	7	21,88%	30	46,15%	4	17,39%	0,358
Hipertrigliceridemie	3	9,37%	24	36,93%	5	21,74%	0,219
Tulburările metabolismului glucidic							
Toleranță alterată la glucoză	9	28,13%	18	27,7%	4	17,39%	0,117
DZ tip 2 non-insulinonecesitant	6	18,75%	17	26,15%	10	43,48%	0,926
DZ tip 2 insulinonecesitant	1	3,12%	4	6,15%	1	4,34%	0,634
Sindrom metabolic	3	9,37%	29	44,62%	12	52,17%	0,286
Rezultate laborator							
T3 (nmol/L) (media±DS)	1.17 (±0,25)		1,18 (±0,32)		1,04 (±0,27)		0,402
TSH (mU/L) (mediana±DS)	1,13(±0,82)		0,98(±1,28)		1,09(±0,75)		0,000
PCR (mg/dL) (mediana±DS)	1,16 (±1.33)		5,80 (±19.28)		13,00 (±33.43)		0,000
Subtipuri stroke							
LAA	13	20%	40	61.54%	12	18.46%	0,310
CE	3	17.65%	6	35.3%	8	47.05%	
LC	12	37.5%	18	56.25%	2	6.25%	
OE	1	100%	0	0%	0	0%	
UE	3	60%	1	20%	1	20%	

‡Kruskal-Wallis test; $p < 0,5$ semnificativ statistic; LAA - Macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari; LC - Microangiopatia sau ocluzia arterelor mici; CE - Cardioembolism; OE - AVC de altă etiologie determinată; UE - AVC de etiologie neprecizată sau concomitentă.

Tabelul 2.2.5. – Prezentarea comparativă a caracteristicilor demografice și factorilor de risc ai AVCI în cele două studii

Caracteristici ale pacienților cu AVCI		Studiul 1 N=445 pacienți	Studiul 2 N=120 pacienți	P
Sexul [#]	F	47%	48,33%	0,012
	M	53%	51,67%	
Mediul de proveniență [#]	Urban	79%	71,67%	0,000
	Rural	21%	28,33%	
Vârsta medie ± DS (ani)		70,58±11,78	68,8±10,08	-
Grupe de vârstă [†]	<40 ani	1,12%	0%	0,465
	41-50 ani	4,27%	2,5%	
	51-60 ani	15,05%	19,17%	
	61-70 ani	24,27%	37,5%	
	71-80 ani	34,15%	29,17%	
	>80 ani	21,12%	11,67%	
TOAST [†]	LAA	49,67%	54,17%	0,000
	LC	5,17%	26,67%	
	CE	29,67%	14,16%	
	OE	0%	0,83%	
	UE	15,5%	4,17%	
OCSP [†]	LACS	5,16%	26,67%	0,001
	PACS	58,87%	45,83%	
	POCS	26,51%	10,83%	
	TACS	9,44%	16,67%	
NIHSS media ± DS		10,07±3,9	9,78±3,97	
NIHSS [†]	Ușor	34,38%	26,67%	0,000
	Moderat	39,32%	54,17%	
	Sever	26,29%	19,17%	
mRS [†]	0	2,25%	0%	0,000
	1	8,09%	2,5%	
	2	10,79%	22,5%	
	3	31,01%	44,17%	
	4	29,89%	20%	
	5	11,24%	10%	
	6	6,74%	0,83%	
THRIVE [†] media ± DS		3,28±1,56	3,08±1,32	0,000
mRS [†] 0-2 (independent)		2,60±1,50	2,3±0,99	0,671
mRS [†] 3-6 (dependent)		3,46±1,53	3,34±1,33	0,000
Factori de risc tradiționali [†]	Fumat	17,3%	50,83%	0,000
	Abuz de alcool	9,21%	37,5%	0,000
	Fibrilația atrială	27,42%	14,16%	0,000
	HTA	86,74%	86,67%	0,027
	Hipercolesterolemie	53,93%	41,67%	1,000
	Hipertrigliceridemie	39,78%	24,16%	0,549
	Tulburări ale metab. glucidic	40,22%	58,33%	0,006
	Hiperuricemie	13,03%	32,5%	0,027
	Obezitate	13,7%	30%	0,000
	Sindrom metabolic	24,72%	36,67%	0,002
Disfuncții tiroidiene [†]	Hipotiroidism subclinic	5,14%	6,67%	0,426
	Hipotiroidism frust	2,01%	0%	
	Hipertiroidism subclinic	1,78%	10,83%	
	Hipertiroidism frust	0,89%	0,83%	
Rata de deces [†]		6,7%	0,83%	0,000

[#] t-test; [†]Wilcoxon test; p<0,5 semnificativ statistic

Pacienții studiului 1 au reprezentat setul sursă iar subiecții studiului 2 au constituit setul de validare al analizei statistice. În tabelul 2.2.5 se observă câteva diferențe semnificative statistic între cele două loturi studiate în ceea ce privește frecvența unor factori de risc, etiologia și severitatea AVCI, deficitul funcțional la externare al pacienților cu AVCI și rata deceselor. Aceste diferențe au fost datorate pe de o parte calității mai scăzute a datelor disponibile în documentele utilizate ca sursă în studiul 1 retrospectiv și pe de altă parte unui procent mai mare al pacienților cu severitate ridicată a AVCI incluși în studiul 1 (26,29% în studiul 1 și respectiv 19,17% în studiul 1) de unde a reieșit și o rată mai ridicată a deceselor în studiul 1 (6,7% comparativ cu 0,83%).

Markeri inflamatori și neuroendocrini în AVCI

Niveluri ridicate ale PCR au fost raportate la toate subtipurile de AVCI. Valorile medii ale PCR au fost semnificativ mai mari în cazul AVCI cardioembolice (25,69±32,4 mg/dL) urmate de aterotromboza vaselor mari (14,34±23,9 mg/dL) și AVCI lacunar (7,4±10,76 mg/dL) (tabelul 2.2.6). Valorile PCR s-au corelat pozitiv cu severitatea AVCI (OR 1,67 pentru AVCI cu NIHSS sever la pacienții cu PCR >3 mg/dL; 95%CI: 0,41-4,93; p=0,562), gradul de dizabilitate la externare și scorul THRIVE. Concentrațiile serice ale PCR >3 mg/dL au fost observate într-un procent ridicat (85%) la pacienții cu infarctul total al circulației anterioare (tabelul 2.2.7.).

Tabelul 2.2.6. Distribuția valorilor medii ale PCR și T3 în subtipurile de AVCI

	LAA	CE	LC	UE	p
PCR (mg/dL) (mediana)*	5,9	8,65	3,02	3,25	0,468
T3 (nmol/L) (media±DS)*	1,13 (±0,28)	1,10 (±0,37)	1,22 (±0,28)	1,15 (±0,21)	0,973

*Testul exact Fischer; LAA - Macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari; LC -Microangiopatia sau ocluzia arterelor mici; CE - Cardioembolism; OE - AVC de altă etiologie determinată; UE - AVC de etiologie neprecizată sau concomitentă

În studiul 2 cea mai mare pondere a pacienților cu NIHSS ușor și moderat s-a asociat cu un nivel al T3 spre limita inferioară a intervalului de referință. Niciunul dintre pacienții studiați nu a avut valori ale T3 peste limita normală de referință (2,44 nmol/L). Valorile T3 <0,89 nmol/L nu s-au asociat cu scorul NIHSS (OR=0,879; 95%CI: 0,226-3,423; p=0,853), cu mRS moderat-sever (OR=0,513; 95%CI: 0,128-2,065; p=0,348) și nici cu scorul MMSE <24 sau scorul THRIVE (tabelul 2.2.9.). De asemenea pacienții cu TSH <2 μUI/mL au avut un scor NIHSS mai sever (OR 2,87 pentru AVCI cu NIHSS sever la pacienții cu TSH <2 mmol/ml; 95% CI: 0,33 - 24,47; p=0,335) (tabelul 2.2.10.). Dintre cei 17 pacienți (14,17%) care prezentau valori scăzute ale T3 (<0,89 nmol/L) niciunul nu avea valori crescute ale TSH (>4,94 μUI/mL).

Tabelul 2.2.7.- Valorile PCR raportate la scalele NIHSS, mRS, MMSE, THRIVE și clasificările TOAST și OCSP

	PCR	PCR <1 mg/dL n (%)	<i>p</i>	PCR 1-3 mg/dL n (%)	<i>p</i>	PCR >3 mg/dL n (%)	<i>p</i>
NIHSS [†]	Ușor	14 (73,68%)	0,620	13 (46,43%)	0,302	5 (6,85%)	0,000
	Moderat	4 (21,05%)		14 (50,00%)		47 (64,38%)	
	Sever	1 (5,26%)		1 (3,57%)		21 (28,77%)	
TOAST [‡]	LAA	9 (47,37%)	0,418	15 (53,57%)	0,486	41 (56,16%)	0,606
	LC	8 (42,11%)		8 (28,57%)		16 (21,92%)	
	CE	2 (10,53%)		2 (7,14%)		13 (17,81%)	
	OE	0 (0%)		2 (7,14%)		0 (0%)	
	UE	0 (0%)		1 (3,57%)		3 (4,11%)	
OCSP [‡]	LACS	9 (47,37%)	0,592	8 (28,57%)	0,442	15 (20,55%)	0,192
	PACS	7 (36,84%)		13 (46,43%)		35 (47,95%)	
	POCS	3 (15,79%)		4 (14,29%)		6 (8,22%)	
	TACS	0 (0%)		3 (10,71%)		17 (23,29%)	
mRS [†]	0-2 (independent)	7 (36,84%)	0,400	8 (28,57%)	0,948	15 (20,55%)	0,068
	≥3 (dependent)	12 (63,16%)		20 (71,43%)		58 (79,45%)	
MMSE [†]	<24	15 (78,95%)	0,243	24 (85,71%)	0,902	63 (86,30%)	0,033
	≥24	4 (21,05%)		4 (14,29%)		10 (13,70%)	
THRIVE [‡]	0-2	13 (68,42%)	0,706	13 (46,43%)	0,477	21 (28,77%)	0,000
	3-5	6 (31,58%)		15 (53,57%)		47 (64,38%)	
	6-9	0 (0,00%)		0 (0,00%)		5 (6,85%)	

[†] Mann-Whitney test; [‡] Kruskal-Wallis test; *p*<0,5 semnificativ statistic; LAA - Macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari; LC - Microangiopatia sau ocluzia arterelor mici; CE - Cardioembolism; OE - AVC de altă etiologie determinată; UE - AVC de etiologie neprecizată sau concomitentă, TACS - infarctul total circulație anterioară, PACS - infarctul parțial circulație anterioară; POCS - infarctul circulație posterioară; LACS - infarct lacunar

Tabelul 2.2.8. - Valorile T3 raportate la scalele NIHSS, mRS, MMSE, THRIVE și clasificările TOAST și OCSP

	T3	<0,89 nmol/L n (%)	p	0,89-2,44 nmol/L n (%)	p	>2,44 nmol/L n (%)	p
NIHSS [‡]	Ușor	4 (25,00%)	0,586	28 (26,92%)	0,049	0 (0%)	-
	Moderat	8 (50,00%)		57 (54,81%)		0 (0%)	
	Sever	4 (25,00%)		19 (18,27%)		0 (0%)	
TOAST [‡]	LAA	10 (62,50%)	0,534	55 (52,88%)	0,188	0 (0%)	-
	LC	3 (18,75%)		29 (27,88%)		0 (0%)	
	CE	3 (18,75%)		14 (13,46%)		0 (0%)	
	OE	0 (0%)		1 (0,96%)		0 (0%)	
	UE	0 (0%)		5 (4,81%)		0 (0%)	
OCSP [‡]	LACS	2 (12,50%)	0,567	30 (28,85%)	0,455	0 (0%)	-
	PACS	8 (50,00%)		47 (45,19%)		0 (0%)	
	POCS	5 (31,25%)		8 (7,69%)		0 (0%)	
	TACS	1 (6,25%)		19 (18,27%)		0 (0%)	
mRS [†]	0-2 (independent)	3 (18,75%)	0,077	27 (25,96%)	0,265	0 (0%)	-
	≥3 (dependent)	13 (81,25%)		77 (74,04%)		0 (0%)	
MMSE [†]	<24	13 (81,25%)	0,693	89 (85,58%)	0,565	0 (0%)	-
	≥24	3 (18,75%)		15 (14,42%)		0 (0%)	
THRIVE [‡]	0-2	6 (37,50%)	0,066	41 (39,42%)	0,205	0 (0%)	-
	3-5	10 (62,50%)		58 (55,77%)		0 (0%)	
	6-9	0 (0%)		5 (4,81%)		0 (0%)	

[†] Mann-Whitney test; [‡] Kruskal-Wallis test; p<0,5 semnificativ statistic; LAA - Macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari; LC -Microangiopatia sau ocluzia arterelor mici; CE - Cardioembolism; OE - AVC de altă etiologie determinată; UE - AVC de etiologie neprecizată sau concomitentă; TACS - infarctul total circulație anterioară, PACS - infarctul parțial circulație anterioară; POCS - infarctul circulație posterioară; LACS - infarct lacunar

Tabelul 2.2.9. - Valorile TSH raportate la scalele NIHSS, mRS, MMSE, THRIVE și clasificările TOAST și OCSP

	TSH	<0,35 μ UI/MI n (%)	p	0,35-4,94 μ UI/mL n (%)	p	>4,94 μ UI/mL n (%)	p
NIHSS [‡]	Ușor	2 (22,22%)	0,265	30 (27,52%)	0,871	0 (0%)	-
	Moderat	5 (55,56%)		58 (53,21%)		2 (100%)	
	Sever	2 (22,22%)		21 (19,27%)		0 (0%)	
TOAST [‡]	LAA	2 (22,22%)	0,454	62 (56,88%)	0,024	1 (50,00%)	-
	LC	4 (44,44%)		27 (24,77%)		1 (50,00%)	
	CE	2 (22,22%)		15 (13,76%)		0 (0,00%)	
	OE	0 (0%)		1 (0,92%)		0 (0,00%)	
	UE	1 (11,11%)		4 (3,67%)		0 (0,00%)	
OCSP [‡]	LACS	3 (33,33%)	0,877	28 (25,69%)	0,403	1 (50,00%)	-
	PACS	1 (11,11%)		53 (48,62%)		1 (50,00%)	
	POCS	2 (22,22%)		11 (10,09%)		0 (0,00%)	
	TACS	3 (33,33%)		17 (15,60%)		0 (0,00%)	
mRS [†]	0-2 (independent)	0 (0,00%)	0,774	30 (27,52%)	0,903	0 (0,00%)	-
	≥3 (dependent)	9 (100%)		79 (72,4%)		2 (100%)	
MMSE [†]	<24	8 (88,89%)	0,444	92 (84,40%)	0,880	2 (100%)	-
	≥24	1 (11,11%)		17 (15,60%)		0 (0%)	
THRIVE [‡]	0-2	2 (22,22%)	0,139	45 (41,28%)	0,205	0 (0,00%)	-
	3-5	7 (77,78%)		59 (54,13%)		2 (100%)	
	6-9	0 (0,00%)		5 (4,59%)		0 (0,00%)	

[†] Mann-Whitney test; [‡] Kruskal-Wallis test; p<0,5 semnificativ statistic; LAA - Macroangiopatia sau ateroscleroza arterelor mari; LC -Microangiopatia sau ocluzia arterelor mici; CE - Cardioembolism; OE - AVC de altă etiologie determinată; UE - AVC de etiologie neprecizată sau concomitentă; TACS - infarctul total circulație anterioară; PACS - infarctul parțial circulație anterioară; POCS - infarctul circulație posterioară; LACS - infarct lacunar

S-a observat o corelație pozitivă a severității AVCI exprimată ca valori continue ale NIHSS cu SMet ($\rho=0,378$, $p=0,000$) și cu nivelurile serice ale PCR ($\rho=0,698$, $p=0,000$) și o corelație negativă cu concentrațiile T3 ($\rho=-0,206$, $p=0,024$). Utilizând NIHSS ca și valori dihotomizate la un scor de 8 a existat în plus o corelație pozitivă cu vârsta ($\rho=-0,206$, $p=0,024$) și hipertrigliceridemia ($\rho=0,212$, $p=0,020$) dar nu s-a mai menținut corelația cu T3 (tabelul 2.2.10.). În urma analizei de regresie logistică univariată au rezultat următoarele grade de asociere pentru: SMet (OR=0,112; 95%CI: 0,032-0,395; $p=0,001$), PCR (OR=10,98; 95%CI: 4,264-28,266; $p=0,000$), vârstă (OR=0,879; 95%CI: 0,226-3,423; $p=0,853$), hipertrigliceridemia (OR=3,625; 95%CI: 1,163-11,294; $p=0,026$) și T3 (OR=0,879; 95%CI: 0,226-3,423; $p=0,853$) cu severitatea scorului NIHSS la internare. Analiza de regresie liniară univariată a arătat că severitatea scorurilor NIHSS a fost asociată cu vârsta pacienților ($\beta=0,188$, $p=0,039$), hipertrigliceridemia ($\beta=0,212$, $p=0,020$), SMet ($\beta=0,352$, $p=0,000$), valorile PCR ($\beta=0,541$, $p=0,000$) dar nu și cu concentrațiile T3 ($\beta=-0,017$, $p=0,854$). În analiza de regresie multivariată, scorul NIHSS sever a rămas independent asociat doar cu niveluri serice crescute ale PCR ($\beta=0,473$, $p=0,000$).

Tabelul 2.2.10. - Asociația scorului de severitate NIHSS cu factorii de risc ai AVCI

	NIHSS			
	Regresie liniară univariată		Regresie liniară multivariată	
	β	p	β	p
Vârsta	0,188	0,039	0,130	0,091
Hipertrigliceridemia	0,212	0,020	0,171	0,029
Sindromul metabolic	0,352	0,000	0,080	0,374
PCR	0,541	0,000	0,473	0,000
T3	-0,017	0,854	-	-
	R^2 (p)		0,587	0,000

$p < 0,05$ semnificativ statistic

Durata medie de spitalizare a pacienților studiului 2 a fost de $9,59 \pm 3,13$ zile. La externare, mRS mediu a fost de $3,15 \pm 0,99$, 75% dintre pacienți având un scor mRS ≥ 3 . Scorul mediu MMSE la externare a fost de $16,86 \pm 7,67$. 74,16% dintre pacienți au avut un scor MMSE ≤ 24 la externare (tabelul 2.2.11.).

Tabelul 2.2.11. - Evaluarea cognitivă și funcțională

Mini mental state examination (n=118)	
Scor MMSE mediu (media \pm DS)	16.87 \pm 7.66
Disfuncție cognitive (scor ≤ 24)	74.16%
Modified Rankin scale (mRS) (n=120)	
Valoarea medie a mRS (media \pm DS)	3.15 \pm 0,99
Dizabilitate funcțională (scor ≥ 3)	75%

La analiza de corelație a scorului de dizabilitate mRS dihotomizat s-a observat o corelație pozitivă cu FA ($\rho=0,179$, $p=0,050$), cu valorile PCR ($\rho=0,196$, $p=0,032$), hipertrigliceridemia ($\rho=0,226$, $p=0,013$), și scorul NIHSS ($\rho=0,425$, $p=0,000$), și o corelație negativă cu consumul de alcool ($\rho=-0,189$, $p=0,039$). Testând mRS exprimat ca valori continue s-a observat o corelație negativă și cu T3 ($\rho=-$

0,193, $p=0,034$) și pozitivă cu SMet ($\rho=0,297$, $p=0,001$). În urma analizei de regresie logistică binară au rezultat următoarele grade de asociere pentru: FA (OR=6,270; 95%CI: 0,795-49,463; $p=0,081$), hipertrigliceridemia (OR=4,5; 95%CI: 1,263-16,036; $p=0,020$), SMet (OR=0,545; 95%CI: 0,219-1,358; $p=0,193$), PCR (OR=1,190; 95%CI: 1,030-3,539; $p=0,040$), T3 (OR=0,513; 95%CI: 0,128-2,065; $p=0,348$), scorul NIHSS (OR=4,908; 95%CI: 2,014-11,957; $p=0,000$) și consumul de alcool (OR=0,416; 95%CI: 0,179-0,966; $p=0,041$). La analiza de regresie liniară univariată s-a observat o asociere a mRS cu FA ($\beta=0,179$, $p=0,049$), hipertrigliceridemia ($\beta=0,226$, $p=0,013$), scorul NIHSS ($\beta=0,334$, $p=0,000$), valorile PCR ($\beta=0,191$, $p=0,037$) și cu consumul de alcool ($\beta=-0,189$, $p=0,039$), dar nu și cu valorile T3 ($\beta=-0,086$, $p=0,349$) și SMet ($\beta=0,120$, $p=0,192$). În analiza de regresie multivariată, gradul de dizabilitate ridicat a rămas independent asociat doar cu severitatea AVCI ($\beta=0,274$, $p=0,009$) (tabelul 2.2.12.).

Tabelul 2.2.12.- Asociația scorului de dizabilitate mRS cu factorii de risc ai AVCI

	mRS			
	Regresie liniară univariată		Regresie liniară multivariată	
	β	p	β	p
Consumul de alcool	-0,189	0,039	-0,165	0,053
Fibrilația atrială	0,179	0,049	0,155	0,069
Sindromul metabolic	0,120	0,192	-	-
Hipertrigliceridemia	0,226	0,013	0,153	0,079
PCR	0,191	0,037	0,021	0,835
T3	-0,086	0,349	-	-
NIHSS	0,334	0,000	0,274	0,009
	R^2 (p)		0,114	0,003

$p<0,05$ semnificativ statistic

Tabelul 2.2.13.- Asocierea scorului de dizabilitate MMSE cu factorii de risc ai AVCI

	MMSE			
	Regresie liniară univariată		Regresie liniară multivariată	
	β	p	β	p
Vârsta	-0,219	0,016	-0,248	0,007
Fumatul	-0,194	0,034	-0,212	0,021
DZ	-0,192	0,036	-0,155	0,080
NIHSS	-0,212	0,020	-0,104	0,254
	R^2 (p)		0,147	0,001

$p<0,05$ semnificativ statistic

În analiza de corelație a scorului de deficit cognitiv MMSE s-a observat o corelație negativă cu vârsta ($\rho=-0,220$, $p=0,016$), fumatul ($\rho=-0,194$, $p=0,034$), DZ ($\rho=-0,192$, $p=0,036$) și NIHSS ($\rho=-0,235$, $p=0,010$). În urma analizei de regresie logistică binară au rezultat următoarele grade de asociere a mRS cu: vârstă (OR=0,936; 95%CI: 0,885-0,989; $p=0,019$), fumat (OR=0,316; 95%CI: 0,105-0,952; $p=0,041$), DZ (OR=0,220; 95%CI: 0,048-1,008; $p=0,051$) și NIHSS (OR=0,308; 95%CI: 0,110-0,863; $p=0,025$). La analiza de regresie liniară univariată s-a observat o asociere a MMSE cu vârsta ($\beta=-$

0,219, p=0,016), fumatul ($\beta=-0,194$, p=0,034), DZ ($\beta=-0,192$, p=0,036), scorul NIHSS ($\beta=-0,212$, p=0,020). În analiza de regresie multivariată, gradul de deficit cognitiv a rămas independent asociat doar cu vârsta ($\beta=-0,248$, p=0,007) și fumatul ($\beta=-0,212$, p=0,021) (tabelul 2.2.13.).

Scorul THRIVE a avut o corelație pozitivă cu: vârsta ($\rho=0,346$, p=0,000), FA ($\rho=0,179$, p=0,050), HTA ($\rho=0,238$, p=0,009), DZ ($\rho=0,338$, p=0,000), valorile PCR ($\rho=0,380$, p=0,000) și NIHSS ($\rho=0,621$, p=0,000) și o corelație negativă cu consumul de alcool ($\rho=-0,190$, p=0,038). În urma analizei de regresie logistică binară au rezultat următoarele grade de asociere cu scorul THRIVE pentru: vârsta (OR=1,086; 95%CI: 1,039-1,135; p=0,000), consumul de alcool (OR=0,450; 95%CI: 0,211-0,962; p=0,039), FA (OR=3,480; 95%CI: 0,942-12,855; p=0,061), HTA (OR=4,156; 95%CI: 1,340-12,886; p=0,014), DZ (OR=5,637; 95%CI: 2,131-14,913; p=0,000), valorile PCR (OR=3,417; 95%CI: 1,816-6,430; p=0,000) și NIHSS (OR=15,075; 95%CI: 5,459-41,632; p=0,000). La analiza de regresie liniară univariată s-a observat o asociere a scorului THRIVE cu vârsta ($\beta=0,356$, p=0,000), consumul de alcool ($\beta=-0,190$, p=0,038), FA ($\beta=0,179$, p=0,050), HTA ($\beta=0,238$, p=0,009), DZ ($\beta=0,338$, p=0,000), valorile PCR ($\beta=0,371$, p=0,000), scorul NIHSS ($\beta=0,538$, p=0,000). În analiza de regresie multivariată, prognosticul funcțional la 90 de zile post-stroke a rămas asociat cu vârsta ($\beta=0,219$, p=0,003), FA ($\beta=0,135$, p=0,046), HTA ($\beta=0,204$, p=0,003), DZ ($\beta=0,249$, p=0,000) și NIHSS ($\beta=0,414$, p=0,000) (tabelul 2.2.14.).

Tabelul 2.2.14. - Asocierea scorului THRIVE cu factorii de risc ai AVCI

	Scorul THRIVE			
	Regresie liniară univariată		Regresie liniară multivariată	
	β	p	β	p
Vârsta	0,356	0,000	0,219	0,003
Consumul de alcool	-0,190	0,038	-0,083	0,240
FA	0,179	0,050	0,135	0,046
HTA	0,238	0,009	0,204	0,003
DZ	0,338	0,000	0,249	0,000
PCR	0,371	0,000	0,075	0,349
NIHSS	0,538	0,000	0,414	0,000
	<i>R² (p)</i>		0,501	0,000

p<0,05 semnificativ statistic

La analiza ROC, utilizând o valoare cut-off de 4 a NIHSS pentru a prezice o severitate ridicată a AVCI am detectat o valoare a PCR la internare de 2,7 mg/dL cu o sensibilitate de 72,8% și o specificitate de 76,5% (AUC 0,834; CI 95% 0,752-0,917; p=0,000). Pentru T3 am determinat o valoare de 1,115 nmol/L pentru a prezice severitatea AVCI cu o sensibilitate de 45,6% și o specificitate de 41,2% (AUC 0,523; CI 95% 0,377-0,670; p=0,761) și o valoare a TSH de 1,053 μ UI/mL cu o sensibilitate de 49,5% și o specificitate de 48,1% (AUC 0,484; CI 95% 0,315-0,653; p=0,830) modelele fiind respinse.

Utilizând o valoare cut-off a NIHSS de 8 a reieșit o valoare a PCR de 2,5 mg/dL pentru a prezice o severitate ridicată a AVCI cu o sensibilitate de 81,6% și o specificitate de 78,8% (AUC 0,86; CI 95% 0,791-0,928; p=0,000), o valoare a T3 de 1,105 nmol/L cu o sensibilitate de 46% și o specificitate de 42,4% (AUC 0,474; CI 95% 0,360-0,589; p=0,666) și o valoare a TSH de 1,01 μ UI/mL cu o sensibilitate

de 49,4% și o specificitate de 42,4% (AUC 0,473; CI 95% 0,358-0,588; p=0,647), niciunul dintre ultimele 2 modele nefiind valide.

Utilizând un *cut-point* de 3 al mRS a reieșit o valoare predictivă pentru gradul de dizabilitate de 10,5 pentru NIHSS cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 86,7% (AUC 0,996; CI 95% 0,996-1,000; p=0,000) și de 2,85 mg/dL pentru PCR cu o sensibilitate de 80% și o specificitate de 80% (AUC 0,84; CI 95% 0,766-0,915; p=0,000) ambele modele fiind valide. Pentru o valoare a T3 de 1,125 nmol/L cu o sensibilitate de 42,2% și o specificitate de 40% (AUC 0,455; CI 95% 0,340-0,569; p=0,460), o valoare a TSH de 0,94 μ UI/mL cu o sensibilitate de 57,8% și o specificitate de 43,3% (AUC 0,552; CI 95% 0,416-0,688; p=0,396) și o vârstă de 68,5 ani cu o sensibilitate de 56,8% și o specificitate de 56,6% (AUC 0,543; CI 95% 0,430-0,656; p=0,453) modele au fost respinse.

La un *cut point* al MMSE de 24, un prognostic cognitiv scăzut a reieșit pentru o valoare a NIHSS de 14,5 cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 97,1% (AUC 0,995; CI 95% 0,987-1,000; p=0,000) și o valoare a PCR de 9,4 mg/dL cu o sensibilitate de 83,3% și o specificitate de 76,5% (AUC 0,845; CI 95% 0,749-0,941; p=0,000) modelele fiind valide. Pentru o valoare a T3 de 1,07 nmol/L cu o sensibilitate de 38,9% și o specificitate de 30,4% (AUC 0,320; CI 95% 0,184-0,418; p=0,007), o valoare a TSH de 1,11 μ UI/mL cu o sensibilitate de 61,1% și o specificitate de 59,8% (AUC 0,514; CI 95% 0,388-0,640; p=0,854) și o vârstă de 68,5 ani cu o sensibilitate de 50% și o specificitate de 52,9% (AUC 0,510; CI 95% 0,353-0,667; p=0,892) modelele au fost respinse.

Regresia logistică a arătat că există o relație direct proporțională între mRS și scorul THRIVE (OR=5,744; CI 95%: 2.325-14,186; p=0,000). Scorurile THRIVE cele mai ridicate (6-9) au fost asociate în 60% din cazuri cu scorul mRS5, scorurile THRIVE 3-5 moderate au fost asociate cu scorurile mRS 3 (44,1%) și mRS4 (27,9%), iar scorurile THRIVE 0-3 s-au asociat cu scorurile mRS3 (46,8%) și mRS 2 (38,3%).

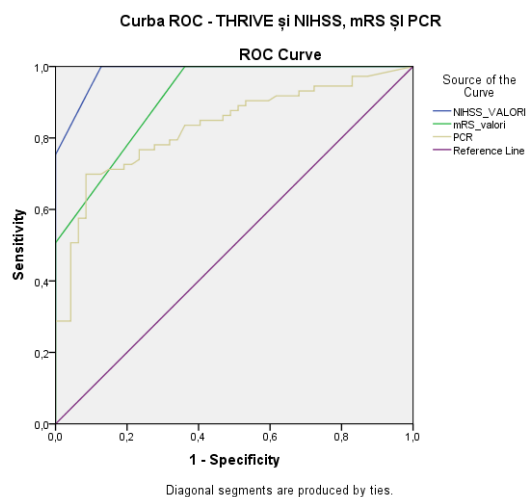


Figura 2.2.6.– Curba ROC– THRIVE (cut point 3) și NIHSS, mRS și PCR

La o valoare *cut off* a scorului THRIVE de 3, un prognostic bun la 90 de zile a reieșit pentru o valoare a NIHSS mai mică de 8,5 cu o sensibilitate de 100% și o sensibilitate de 87,2% (AUC 0,984; CI 95% 0,968-1,000; p=0,000), pentru a valoare a PCR mai mică de 3,5 mg/dL cu o sensibilitate de 76,7% și o sensibilitate de 72,3% (AUC 0,830; CI 95% 0,757-0,903; p=0,000), pentru o valoare a mRS mai mică de 2,5 cu o sensibilitate de 100% și o sensibilitate de 63,8% (AUC 0,911; CI 95% 0,861-0,961; p=0,000) toate cele trei modelele fiind valide. Pentru o vârstă de 67,5 ani cu o sensibilitate de 57,5% și o specificitate de 59,6% (AUC 0,571; CI 95% 0,466-0,677; p=0,189), pentru o valoare de T3 de 1,105

nmol/L cu o sensibilitate de 43,8% și o specificitate de 42,6% (AUC 0,448; CI 95% 0,343-0,553; $p=0,336$) și pentru o valoare a TSH de 1,038 $\mu\text{UI/mL}$ cu o sensibilitate de 45,2% și o specificitate de 40,4% (AUC 0,407; CI 95% 0,300-0,517; $p=0,086$) modelele nu au fost acceptate. În figura 2.2.6. se observă că dintre modelele care s-au dovedit valide, AUC cea mai ridicată a fost reprezentată de cea pentru NIHSS (AUC 0,984) urmată de cea pentru mRS (AUC 0,911) și de PCR (AUC 0,830).

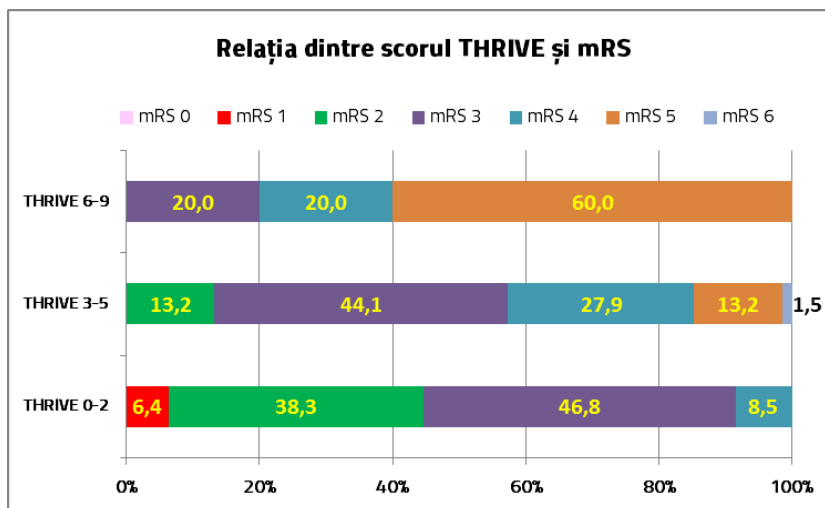


Figura 2.2.7.– Relația dintre scorul THRIVE și deficitul funcțional la externare

În figura 2.2.8. se observă curba de predicție a unui prognostic funcțional bun în funcție de valorile scorului THRIVE; cu cât scorul THRIVE a fost mai mic cu atât procentul pacienților cu prognostic funcțional bun a fost mai mare.

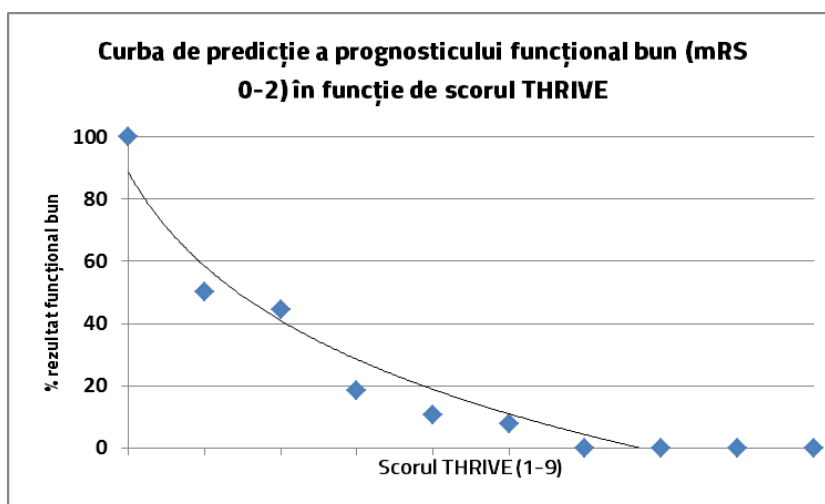


Figura 2.2.8. – Curba de predicție a prognosticului funcțional în funcție de scorul THRIVE

Astfel, pornind de la premiza că scorul THRIVE poate furniza probabilitatea prognosticului funcțional la pacienții cu AVCI utilizând ca factori predictori: vârsta, scorul NIHSS, FA, HTA și DZ, ne-am propus să introducem în calculul scorului prognostic două noi variabile și anume PCR și T3. Considerând probabilitatea de prognostic funcțional nefavorabil (p) furnizată de calculatorul scorului THRIVE am calculat cota pretest (*odds ratio*):

$$\text{Cota pretest} = p/(1-p)$$

Utilizând valorile *likelihood ratio* (LR) pentru PCR (LR=4) și T3 (LR=0,7033) din analiza ROC am calculat cota posttest după formula:

$$\text{Cota posttest} = p/(1-p) * 4(\text{PCR}) * 0,7033(\text{T3}) = 2,8132 * p/(1-p)$$

și apoi probabilitatea posttest după formula:

$$\text{Probabilitatea posttest} = \text{cota posttest} / (1 + \text{cota posttest}) = 2,8132 * p / (1 - p) / [1 + 2,8132 * p / (1 - p)] = 2,8132 * p / (1 + 1,8132 * p)$$

Luând ca exemplu o probabilitate de prognostic funcțional bun pretest de 0,28 (28%) și prin urmare o probabilitate de prognostic funcțional nefavorabil (p) de 0,72 (72%) a reieșit, adăugând valorile *LR* al PCR și al T3 în formula de calcul conform modelului compozit propus, o probabilitate de prognostic funcțional nefavorabil posttest de 0,8785 (87,85%), obținându-se astfel un procent adițional important de predicție a unui prognostic funcțional nefavorabil al pacienților cu AVCI în condițiile în care valoarea PCR este crescută și cea a T3 este scăzută ([anexa 1](#)).

Prin creșterea semnificativă a probabilității de predicție la adăugarea PCR și T3 în modelul compozit putem concluziona că nivelurile serice crescute ale PCR și cele scăzute ale T3 sunt factori predictor ai unui prognostic funcțional nefavorabil în AVCI.

II.2.4. Discuții

Gravitatea AVCI este dată de complicațiile pe termen lung care pot apărea: deficiențe motorii, senzoriale, deteriorări ale funcțiilor cognitive.⁴² La pacienții cu AVCI acut o serie de factori precum PCR și glicemia au fost examinați ca factori de prognostic și au fost asociați cu creșterea mortalității și morbidității.²⁴⁹

Inflamația joacă un rol important în ateroscleroză și sechelele clinice ale acesteia, incluzând infarctul miocardic și AVCI.¹³¹ Atât PCR-ul cât și alți markeri inflamatorii serici sunt asociați cu ateroscleroza carotidiană și prezic AVCI în mai multe studii prospective. Nivelurile de PCR au fost ridicate în faza acută de AVCI și acest lucru persistă la supraviețuitorii de AVCI.¹³¹ Progresia bolii vasculare poate apărea deoarece o stare inflamatorie cronică poate persista după faza acută a AVCI. Valorile crescute ale PCR pot reflecta amploarea leziunilor cerebrale. Prin urmare, nivelul crescut al PCR poate prezice riscul decesului precoce al pacienților cu AVCI. Utilizarea recentă a testelor PCR de înaltă sensibilitate, cu standarde internaționale de referință stabilite de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), a îmbunătățit utilitatea PCR ca predictor fiabil al evenimentelor cardiovasculare. Cercetările actuale au arătat că expresia hsPCR poate fi utilizată pentru a prezice mortalitatea prin AVCI pe o perioadă de la 3 luni până la 5 ani.^{294, 123}

Dovezile actuale sugerează că inflamația joacă un rol important în ischemia cerebrală cu intensitate diferită în funcție de subtipul de AVCI. În studiul nostru, niveluri ridicate ale PCR au fost raportate la toate subtipurile de AVCI. Valorile medii ale PCR au fost semnificativ mai mari în cazul AVCI cardioembolice (25,69±32,4 mg/dL) urmate de aterotromboza vaselor mari (14,34±23,9 mg/dL) și AVCI lacunar (7,4±10,76 mg/dL). Cele mai multe studii au raportat creșteri semnificative ale nivelurilor PCR la pacienții cu AVCI cardioembolic.^{131, 176, 283} Și în studiul nostru am observat, de asemenea, că o creștere a PCR apare cel mai frecvent în subtipul de AVCI cardioembolic urmat de aterotromboza vaselor mari.

PCR se corelează puternic cu severitatea AVCI și prezic în mod independent mortalitatea și recidiva la pacienții cu AVCI acut.¹⁰⁵ În studiul nostru a reieșit că o valoare a PCR la internare de 2,5 mg/dL prezice o severitate ridicată a AVCI cu o sensibilitate de 81,6% și o specificitate de 78,8% (AUC 0,86; $p=0,000$), iar o valoare a PCR de 2,85 mg/dL are o valoare predictivă pentru un grad ridicat de dizabilitate post-stroke cu o sensibilitate de 80% și o specificitate de 80% (AUC 0,84; 95% CI 0,766–0,915; $p=0,000$). Prin examinarea nivelului hsPCR la 316 pacienți cu AVCI acut, Luo și colab.¹⁶⁷ au constatat că nivelul crescut al PCR poate reflecta și severitatea AVCI acut. De asemenea, au fost studiate diferitele momente în timp ale prelevării sângelui pentru măsurarea hsPCR. Yeh și colab.³²⁷ au studiat nivelurile hsPCR atât în faza acută, cât și în faza de convalescență la 160 de pacienți. Ei au descoperit că nivelurile hs-PCR atât în faza acută, cât și în faza convalescentă a AVCI au fost semnificativ predictive și independente pentru evenimentele neurologice majore la 90 de zile de la debutul AVCI.²⁰⁸ Song și colab.²⁷³ au investigat nivelul hsPCR la un total de 309 de pacienți cu AVCI în primele 24 de ore de la debutul simptomatologiei. Măsurătorile hsPCR au fost făcute la internare și în a șaptea zi de spitalizare. Studiul lor a arătat că ambele valori hsPCR din momentul internării cât și din ziua a șaptea de spitalizare au fost corelate semnificativ cu mRS. Autorii sugerează că valorile hsPCR din faza subacută au o valoare suficientă ca predictor pentru prognosticul dizabilității funcționale după primul AVCI. Cu toate acestea, valoarea prognostică a hsPCR la pacienții cu AVCI are limitările sale. Elkind și colab.⁷⁸ au constatat că hsPCR nu a fost asociat cu riscul de AVCI recurent sau infarct miocardic, dar a fost asociat cu riscul de deces.

În studiul nostru am demonstrat de asemenea o asociere semnificativă statistic ($p < 0,05$) între nivelul ridicat al PCR și severitatea AVCI, aceste rezultate confirmă faptul că un nivel ridicat al PCR poate fi folosit ca un indicator prognostic în AVCI. În concluzie este clar că PCR are un rol important ca factor predictor în BCV, incluzând riscul de mortalitate pe termen lung și scurt, diagnosticul precoce, predicția subtipurilor etiologice, severitatea și prognosticul AVCI.

Mai mulți factori, incluzând severitatea AVCI, vârsta, sexul, factorii de risc cardiovascular, s-au dovedit a fi asociați cu prognosticul AVCI. Cei mai frecvenți factori modificabili care s-au asociat cu AVCI în studiul 2 au fost: HTA (86,67%), tulburările metabolismului glucidic (58,33%), fumatul (50,83%) și hipercolesterolemia (41,67%). Prevalența SMet a fost ușor mai ridicată la sexul feminin (37,9%) comparativ cu sexul masculin (35,48%). Pacienții cu SMet au prezentat un grad mai ridicat de severitate a AVCI comparativ cu cei fără SMet.

Cu toate acestea, studiile de prognostic mai recente cuprind și alți factori, cum ar fi hormonii și alte citokinele inflamatorii. După producerea AVCI au fost descrise mai multe modificări neuroendocrine, fie având un rol adaptativ, fie putând fi considerate disfuncții ale sistemului endocrin. În studiul nostru s-a observat o corelație negativă a concentrațiilor serice ale T3 cu severitatea AVCI ($\rho = -0,206$, $p=0,024$) și cu gradul de dizabilitate la externare ($\rho = -0,193$, $p=0,034$) dar asocierea nu a fost semnificativă statistic ($\beta = -0,017$, $p=0,854$ pentru severitate și respectiv $\beta = -0,086$, $p=0,349$ pentru gradul de dependență). Sindromul de T3 scăzut este frecvent observat la pacienții cu afecțiuni critice, concentrațiile scăzute ale T3 putând fi implicate în calea patogenică ce leagă inflamația de severitatea AVCI. Mai multe studii sugerează că nivelurile scăzute de T3 apărute în AVCI acut sunt asociate cu o severitate și o mortalitate mai mare.¹¹ Această modificare a fost raportată și în cazul pacienților spitalizați la terapie intensivă și după evenimentele cardiace majore.^{126, 225} În plus, citokinele proinflamatorii sunt implicate în dezvoltarea sindromului de T3 scăzut prin intermediul inhibării centrale a acțiunii axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian și a producerii periferice de T3.⁴⁸ Numai câteva

raportări sugerează că sindromul de T3 scăzut poate fi un biomarker prognostic important al stării funcționale la pacienții cu AVCI.^{7, 11} Conform unui studiu retrospectiv care a evaluat 1072 pacienți cu AVCI, concentrația scăzută a T3 a fost un predictor independent pentru rezultatele funcționale scăzute.³²⁴ Neidert și colab.¹⁹⁶ au raportat că concentrațiile scăzute ale T3 la internare la pacienții cu AVCI au fost asociate cu un prognostic funcțional scăzut, dar în analizele multivariate concentrațiile totale ale T3 nu au prezis în mod independent rezultate mai slabe.

Dintre cei 17 pacienți (14,17%) ai studiului nostru care prezentau valori scăzute ale T3 <0,89 nmol/L niciunul nu avea valori crescute ale TSH. Reducerea T3 fără creșterea TSH pare a fi asociată cu severitatea AVCI fiind și un indicator de prognostic nefavorabil.⁷ Într-o metaanaliza recent publicată în noiembrie 2017 care a evaluat valoarea prognostică a HT la pacienții cu AVCI acut, a indicat că pacienții cu prognostic nefavorabil au un nivel semnificativ mai mic al FT3, T3 total și FT3/FT4, dar niveluri mai mari ale FT4.¹³⁴ În AVCI acut putem remarca scăderea nivelului T3 care afectează în principal prognosticul AVCI, chiar dacă nivelul T4 crește simultan. În ceea ce privește asocierea dintre funcția tiroidiană și mortalitatea în AVCI acut, patru articole le-au evaluat separat în timp ce majoritatea au inclus "decesul" în grupul de "rezultate slabe".^{7, 11, 196, 206} Dintre acestea, trei studii au indicat creșterea semnificativă a mortalității la subiecții cu niveluri mai scăzute de T3 sau mai mari de T4.^{7, 11, 196} În schimb, O'Keefe și colb.,²⁰⁶ nu au găsit nici o asociere între mortalitate, HT și AVCI acut într-un studiu din 2015.

Limitările studiului

Rezultatele studiului nostru au fost limitate de o serie de factori precum: numărul mic al pacienților cu AVCI sever incluși în studiu, posibilitatea de evaluare doar la internare a analizelor urmărite în studiu (T3, TSH, PCR) cu imposibilitatea urmăririi în timp a dinamică. Datorită dimensiunii mici a lotului studiat, rezultatele noastre ar trebui considerate preliminare urmând să fie reproduse pe un eșantion mai mare de pacienți.

II.2.5. Concluzii

1. Concentrațiile serice ale PCR au fost corelate pozitiv cu severitatea AVCI la internare (NIHSS) ($\rho=0,698$, $p=0,000$), cu gradul de dizabilitate la externare ($\rho=0,196$, $p=0,032$) și cu scorul THRIVE ($\rho=0,380$, $p=0,000$). O asociere semnificativă statistic la regresia liniară univariată a existat între PCR și NIHSS ($\beta=0,541$, $p=0,000$), mRS ($\beta=0,191$, $p=0,037$) și scorul THRIVE ($\beta=0,371$, $p=0,000$). La analiza de regresie liniară multivariată valorile PCR au rămas independent asociate doar cu severitatea AVCI ($\beta=0,473$, $p=0,000$).
2. Concentrațiile plasmatică ale T3 au fost corelate negativ cu severitatea AVCI apreciată prin NIHSS ($\rho=-0,206$, $p=0,024$) și cu gradul de dizabilitate ($\rho=-0,193$, $p=0,034$) dar asocierea nu a fost semnificativă statistic la analiza de regresie liniară.
3. Valorile TSH nu au fost corelate statistic cu severitatea AVCI, gradul de dizabilitate sau deficitul cognitiv post-stroke.
4. La analiza ROC de apreciere a acurateții valorilor PCR și T3 ca și factori prognostici ai AVCI au reieșit următoarele rezultate:
 - a. severitate a AVCI cu NIHSS >8 este prezisă de concentrațiile PCR mai mari de 2,5 mg/dL cu o sensibilitate de 81,6% și o specificitate de 78,8% (AUC 0,86; $p=0,000$) și de concentrațiile T3

mai mici de 1,105 nmol/L cu o sensibilitate de 46% și o specificitate de 42,4% (AUC 0,474; p=0,666) dar modelul pentru T3 nu a fost valid statistic.

- b. Un grad de dizabilitate moderat sever ($mRS \geq 3$) este prezis de o valoare a PCR mai mare de 2,85 mg/dL cu o sensibilitate de 80% și o specificitate de 80% (AUC 0,84; p=0,000). Pentru o valoare a T3 mai mică de 1,125 nmol/L cu o sensibilitate de 42,2% și o specificitate de 40% (AUC 0,455; p=0,460) modelul a fost respins.
- c. Un deficit funcțional bun la 90 de zile (scor THRIVE) este prezis de concentrațiile serice ale PCR mai mici de 3,5 mg/dL cu o sensibilitate de 76,7% și o specificitate de 72,3% (AUC 0,830; p=0,000). Pentru valori ale T3 mai mari de 1,105 nmol/L cu o sensibilitate de 43,8% și o specificitate de 42,6% (AUC 0,448; p=0,336) modelul nu a fost acceptat.

II.3. CONCLUZII FINALE. CONTRIBUȚII ORIGINALE.

În prezent, nu există dovezi suficiente care să recomande măsurarea PCR și T3 în evaluarea de rutină a riscului de BCV ca și prevenție primară, dar datele obținute în această cercetare indică că cei doi markeri pot fi utilizați în prevenția secundară a AVCI. Deși este bine documentat faptul că concentrațiile plasmatice crescute ale PCR și cele scăzute ale T3 sunt asociate cu rezultate funcționale nefavorabile post-AVCI, încă nu este clar stabilit dacă evaluarea concentrațiilor serice ale PCR și T3 poate îmbunătăți modelele prognostice ale evoluției post-stroke utilizate în prezent.

Ca urmare a datelor obținute propunem un model prognostic combinat validat statistic ([anexa 1](#)) în care asociem concentrațiile serice ale PCR și T3 la factorii prognostici evaluați în prezent (NIHSS, vârsta, DZ, FA, HTA), model care aduce informații predictive adiționale care permite stratificarea pacienților post-AVCI în grupuri cu risc relativ înalt (prognostic grav) și grupuri cu risc scăzut (prognostic bun) facilitând astfel definirea unor reguli de predicție pentru rezultatele funcționale slabe și riscul de deces.

În concluzie, concentrațiile serice ale PCR și ale T3 pot fi adăugate markerilor prognostici existenți în prevenția secundară a AVCI.

Referințe

1. Acker CG, Singh AR, Bernardini J, Greenberg A, Johson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int.* 2000; 57: 293-8.
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
3. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology.* 1999;53(1):126.
4. Afandi B, Schussler GC, Arafeh AH, Boutros A, Yap MG, Finkelstein A. Selective consumption of thyroxine-binding globulin during cardiac bypass surgery. *Metabolism.* 2000;49(2):270-4.
5. Ajjan RA, Kemp EH, Waterman EA. Detection of Binding and Blocking Autoantibodies to the Human Sodium-Iodide Symporter in Patients with Autoimmune Thyroid Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002; 85(5): 2020-2027.
6. Akins PT, Pilgram TK, Cross DT 3rd, Moran CJ. Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke.* 1998;29(2):433-8.
7. Alevizaki M, Synetos M, Xynos K, Pappa T, Vemmos KN. Low triiodothyronine: a strong pre-dictor of outcome in acute stroke patients. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37: 651-7.
8. Altafi D, Khotbesara M, Khotbesara M, Bagheri A. A comparative study OF NIHSS between ischemic stroke patients with and without risk factors. *Tech J Eng Appl Sci.* 2013;3(17):1954-7.
9. Altomare I, Adler A, Aledort LM. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb J.* 2007;5:17.
10. Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, Gebhard F, et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 632:71-79.
11. Ambrosius W, Kazmierski R, Gupta V, Warot AW, Adamczewska-Kociałkowska D, Błażejewska A, et al. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(3):139-43.
12. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Hashimoto K. Hashimoto's Disease and Dr. Hakaru Hashimoto. *Endocrine Journal.* 2002; 49(4): 393-397.
13. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics.* 2016;13(4):661-670.
14. Ansell BJ. Cholesterol, stroke risk and stroke prevention. *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2:92-6.
15. Apetrei E. Ecocardiografie. Ed. Medicală, București, 1990.
16. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology A Systematic Review. *Stroke.* 2009; 40(4):1082-90.
17. Arem R, Wienee GJ, Kaplan SG, Kim HS, Reichlin S, Kaplan M. Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. *Metabolism.* 1993;42:1102-8.
18. Ash-Bernal R, Peterson LR. The cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Cardiometab Syndr.* 2006;1(1):25-8.
19. Asher J, Houston M. Statins and C-reactive protein levels. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9(8):622-8.
20. Auer J, Scheiber P, Mische T, Langsteger, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001;142:838-842.
21. Auer RN, Benveniste H. Hypoxia and related conditions. In: DI Graham, PL Lantos (Eds.), Greenfield's neuropathology. Oxford University Press, New York, 1997, pp. 263-314.
22. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project-1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(1):16-22.
23. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337(8756):1521-6.
24. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* 2007;38(3): 1091-1096.
25. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol.* 1995;37(6):800-5.
26. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of borne injury. *Critic Care Med.* 1982;10:870-5.
27. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016;45(12 Pt 2):e391-e398.
28. Béjot Y, Daubail B, Debette S, Durier J, Giroud M. Incidence and outcome of cerebrovascular events related to cervical artery dissection: the Dijon Stroke Registry. *Int J Stroke.* 2014;9(7):879-82.
29. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(10):2348-54.
30. Biolo G, Ciochi B, Stulle M, Piccoli A, Lorenzon S, Dal Mas V, et al. Metabolic consequences of physical inactivity. *J Ren Nutr.* 2005;15(1):49-53.

31. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):968-74.
32. Bjørbaek C, Elmquist JK, Michl P, Ahima RS, van Bueren A, McCall AL, et al. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology.* 1998; 139(8):3485-91.
33. Blake NG, Eckland DJ, Foster OJ, Lightman SL. Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation. *Endocrinology.* 1991;129(5):2714-8.
34. Blanco M, Sobrino T, Montaner J, Medrano V, Jiménez C, Masjuán J, et al. Stroke with polyvascular atherothrombotic disease. *Atherosclerosis.* 2010;208(2):587-92.
35. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017; 120(3):472-495.
36. Boelen A, Kwakkel J, Chassande O, Fliers E. Thyroid hormone receptor β mediates acute illness-induced alterations in central thyroid hormone metabolism. *J Neuroendocrinol.* 2009;21(5):465-72.
37. Boelen A, Platoveet Schiphorst MC, Wiersinga WM. Immunoneutralization of interleukin -1, tumor necrosis factor, interleukin 6 or interferon does not prevent the LPS-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J Endocrinol.* 1997; 153:115-122.
38. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control.* 1999;8:156-60.
39. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol.* 2000;7:5-10.
40. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 2014;129(21):2094-9.
41. Brent G. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med.* 1994; 331: 847-853.
42. Brown AW, Marlowe KJ, Bjelke B. Age effect on motor recovery in a postacute animal stroke model. *Neurobiol Aging.* 2003;24:607-614.
43. Brown RD, Whisnant JP, Sicks RD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke.* 1996; 27:373-380.
44. Bruijn SF, Stam J, Koopman MMW, Vandenbroucke JP. Case control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ.* 1998;316:589-592.
45. Bruno A, Durkalski VL, Hall CE, Juneja R, Barsan WG, Janis S, et al. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. *Int J Stroke.* 2014;9:246-251.
46. Bruno A, Williams LS, Kent TA. How important is hyperglycemia during acute brain infarction? *Neurologist.* 2004;10(4):195-200.
47. Bunea M, Panaitescu E, Scheau C, Ciornei C, Papacoccea RI, Bădărău AI. Prevalența criteriilor sindromului sindromului metabolic într-un grup populațional român. *Medicina Interna.* 2013; 10 (5): 9-19.
48. Bunevicius A, Kazlauskas H, Raskauskiene N, Janusonis V, Bunevicius R. Ischemic stroke functional outcomes are independently associated with C-reactive protein concentrations and cognitive outcomes with triiodothyronine concentrations: a pilot study. *Endocrine.* 2014;45(2):213-20.
49. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke.* 1994;25:951-7.
50. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46:11-29.
51. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 28;160(4):526-34.
52. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2005;36(8):1720-5.
53. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6):2438-44.
54. Carod-Artal FJ, Casanova Lanchipa JO, Cruz Ramirez LM et al. Stroke subtypes and comorbidity among ischemic stroke patients in Brasilia and Cuenca: a Brazilian-Spanish cross-cultural study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:140-7.
55. Chan CP, Jiang HL, Leung LY, Wan WM, Cheng NM, Ip WS, et al. Multiple atherosclerosis-related biomarkers associated with short- and long-term mortality after stroke. *Clin Biochem.* 2012;45(16-17):1308-15.
56. Charde T, Chapal N, Bresson D, Bès C, Giudicelli V, Lefranc MP, Péraldi-Roux S. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. *Immunogenetics.* 2002;54:141-157.
57. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
58. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
59. Choi DW. Ischemia-induced neuronal apoptosis. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6(5):667-72.
60. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(2):329-34.
61. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Masaki KH, Chen R, Popper JS, et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of stroke in elderly men: the Honolulu heart program. *Am J Epidemiol.* 2004;160(2):150-7.

62. De Meyer SF, Denorme F, Langhauser F, Geuss E, Fluri F, Kleinschnitz C. Thromboinflammation in stroke brain damage. *Stroke* 2016;47:1165-1172.
63. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*. 2006;368(9539):919-28.
64. den Hertog HM, van Rossum JA, van der Worp HB, van Gemert HM, de Jonge R, Koudstaal PJ, et al. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death. *J Neurol*. 2009;256(12):2003-8.
65. Dhital R, Poudel DR, Tachamo N, Gyawali B, Basnet S, Shrestha P, Karmacharya P. Ischemic stroke and impact of thyroid profile at presentation: a systematic review and meta-analysis of observation studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(12):2926-2934.
66. Di Napoli M, a. Early inflammatory response in ischemic stroke. *Thromb Res*. 2001;103:261-264.
67. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke*. 2001;32:917-924.
68. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke*. 2001; 32:133-138
69. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke*. 2005;36(6):1316-29.
70. Dickson PW, Howlett GJ, Schreiber G Metabolism of prealbumin in rats and changes induced by acute inflammation. *Eur J Biochem*. 1982;129(2):289-93.
71. Dinerman JL, Mehta JL, Saldeen TG, Emerson S, Wallin R, Davda R, Davidson A. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1559-1563.
72. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999; 22:391-397.
73. Disertori M, Quintarelli S, Grasso M, Pilotto A, Narula N, Favalli V, et al. Autosomal recessive atrial dilated cardiomyopathy with standstill evolution associated with mutation of Natriuretic Peptide Precursor A. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(1):27-36.
74. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol*. 1993;39:499-518.
75. Doyle JB. Obstruction of the longitudinal sinus. *Arch Neurol Psychiatry*. 1927;29:374-82.
76. Dumitrache C. *Endocrinologia (mica enciclopedie)*. Editura Național, București, 1999, vol I. pp. 409-411, vol II. pp. 367-386.
77. Elbers LP, Moran C, Gerdes VE, van Zaane B, Meijers J, Endert E. The Hypercoagulable state in Hyperthyroidism is mediated via the Thyroid Hormone β Receptor pathway. *Eur J Endocrinol*. 2016; 9. pii: EJE-15-1249.
78. Elkind MS, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2073-80.
79. Ertek S, Cicero AF. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci*. 2013;9(5):944-52.
80. Fauci AS, Braunwald E, Weiner C, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17th ed.). New York: McGraw-Hill. 2008. ISBN 978-0-07-149619-3.
81. Feldt-Rasmussen U, Høier-Madsen M, Bech K, Blichert-Toft M, Bliddal H, Date J, Danneskiold-Samsøe B, et al. Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non-thyroid autoimmune diseases. *Autoimmunity*. 1991;9(3):245-54.
82. Fernandes M, Keerthiraj B, Mahale AR, Kumar A, Dudekula A. Evaluation of carotid arteries in stroke patients using color Doppler sonography: A prospective study conducted in a tertiary care hospital in South India. *Int J Appl Basic Med Res*. 2016;6(1):38-44.
83. Fields MC, Levine SR. Thrombophilias and stroke: diagnosis, treatment, and prognosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;20(2):113-26.
84. Fisher M, Ratan R. New perspectives on developing acute stroke therapy. *Ann Neurol*. 2003;53(1):10-20.
85. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861-7.
86. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM, Swaab DF Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Prog Brain Res*. 2006;153:189-207.
87. Flies E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swabb DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patient with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4032-6.
88. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, Rao VA. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: the totaled health risks in vascular events score. *American Journal of Neuroradiology*. 2010; 31(7):1192-1196.
89. Flint AC, Cullen SP, Rao VA, Faigeles BS, Pereira VM, Levy EI et al. The THRIVE score strongly predicts outcomes in patients treated with the Solitaire device in the SWIFT and STAR trials. *Int J Stroke*. 2014;9(6):698-704.
90. Flint AC, Gupta R, Smith WS, Kamel H, Faigeles BS, Cullen SP, et al. The THRIVE score predicts symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous tPA administration in SITS-MOST. *Int J Stroke*. 2014;9(6):705-10.
91. Flint AC, Smith WS. Predicting long-term outcomes for ischemic stroke based on admission variables. *Stroke Rounds*. 2008;2:1-6.
92. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2018;39(7):503-507.
93. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-9.
94. Förster A, Gass A, Kern R, et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke*. 2009;40:2428-32.

95. Fortuño A, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Muñiz P, Salvador J, Díez J, et al. Leptin inhibits angiotensin II-induced intracellular calcium increase and vasoconstriction in the rat aorta. *Endocrinology*. 2002;143(9):3555-60.
96. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.
97. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903-8.
98. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-14.
99. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(3):307-15.
100. Genovese T, Impellizzeri D, Ahmad A, Cornelius C, Campolo M, Cuzzocrea S, Esposito E. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res*. 2013;1513:92-102.
101. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med*. 2000;192(9):1353-64.
102. Girvent M, Maestro S, Hernández R, Carajol I, Monné J, Sancho JJ, et al. Euthyroid sick syndrome: associated endocrine abnormalities and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. *Surgery* 1998;123:560-7.
103. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
104. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, AppelLJ, Brass LM, BushnellCD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke*. 2006;37:1583-1633.
105. Gong X, Zou X, Liu L, Pu Y, Wang Y, Pan Y, et al. Prognostic value of inflammatory mediators in 1-year outcome of acute ischemic stroke with middle cerebral artery stenosis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:850714.
106. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014; 127: 691-698.
107. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke the German stroke data Bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66.
108. Grau AJ. Infection, inflammation, and cerebrovascular ischemia. *Neurology*. 1997;49(5 Suppl 4):S47-51.
109. Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognized diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing*. 2004;33(1):71-7.
110. Gutierrez J, Koch S, Dong C, Casanova T, Modir R, Katsnelson M, et al. Racial and ethnic disparities in stroke subtypes: a multiethnic sample of patients with stroke. *Neurol Sci*. 2014;35:577-82.
111. Hajat C, Heuschmann PU, Coshall C, Padayachee S, Chambers J, Rudd AG, Wolfe CD. Incidence of aetiological subtypes of stroke in a multi-ethnic population based study: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):527-33.
112. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003;290(2):199-206.
113. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med*. 2000;132:270-278.
114. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:454-60.
115. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer F, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*. 2001;32:1793-9.
116. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;892:1-24.
117. Hartley J, Westmacott R, Decker J, Shroff M, Yoon G. Childhood-onset CADASIL: clinical, imaging, and neurocognitive features. *J Child Neurol*. 2010; 25(5):623-7.
118. Hartmann A, Rundek T, Mast H, Paik MC, Boden-Albala B, Mohr JP, Sacco RL. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 2001;57(11):2000-5.
119. Hartong R, Wang N, Kurokawa R, Lazar MA, Glass CK, Apriletti, Dillmann WH. Delineation of three different thyroid hormone-response elements in promoter of rat sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase gene. *J Biol Chem*. 1994; 269: 13021-13029.
120. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(8):933-44.
121. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.
122. Hossmann KA, Heiss WD. History of the Letzte Wiese/Last Meadow Concept of Brain Ischemia. *Stroke*. 2016;47(3):e46-50.
123. Huang Y, Jing J, Zhao XQ, Wang CX, Wang YL, Liu GF, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong risk factor for death after acute ischemic stroke among Chinese. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(3):261-6.
124. Iannuzzi A, De Michele M, Bond MG, Sacchetti L, Fortunato G, Salvatore F, Mattiello A, Panico S, Rubba P. Carotid artery remodeling in middle-aged women with the metabolic syndrome (from the "Progetto ATENA" study). *Am J Cardiol*. 2005;96(8):1162-5.
125. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2010;52(3-4):151-6.

126. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107(5):708-13.
127. Ince PG, Fernando MS. Neuropathology of vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Int Psychogeriatr*. 2003;15(suppl 1): 71-75.
128. Ingall T. Stroke - incidence, mortality, morbidity and risk. *J Insur Med*. 2004;36(2):143-52.
129. Irimie CA, Minea D, Vârciu M, Irimie M. Disfuncțiile tiroidiene la pacienții cu boală cerebrovasculară ischemică. *Jurnalul Medical Brașovean*. 2013; 2:11-15.
130. Irimie CA, Minea DI, Nedelcu L, Irimie M. Gender Distribution of Risk Factors in Ischemic Stroke in Hospital of Psychiatry and Neurology from. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov, Series VI: Medical Sciences*. 2014; 7 (56)-2: 53-60.
131. Irimie CA, Vârciu M, Irimie M, Ifteni PI, Minea DI. C-reactive protein and T3: new prognostic factors in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Oct;27(10):2731-2737. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.047. Epub 2018 Jul 26.
132. Jackman K, Iadecola C. Neurovascular regulation in the ischemic brain. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22:149-160.
133. Jia L, Hao F, Wang W, Qu Y. Circulating miR-145 is associated with plasma high-sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients. *Cell Biochem Funct*. 2015;33(5):314-9.
134. Jiang X, Xing H, Wu J, Du R, Liu H, Chen J, Wang J, Wang C, Wu Y. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke – a meta analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):16256.
135. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, Nakajima W. Novel treatments after experimental brain injury. *Semin Neonatol*. 2000;5(1):75-86.
136. Jørgensen HS, Weber U, Nakayama H, Kammersgaard LP, Olsen TS. Differences in risk factor distribution, initial stroke severity, and outcome in men and women. The Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9(Suppl 1):19.
137. Kamel H, Elkind MS, Bhavne PD, Navi BB, Okin PM, Iadecola C, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:1550-1554.
138. Kanai A, Kawamura T, Umemura T, Nagashima M, Nakamura N, Nakayama M, et al. Association between future events of brain infarction and soluble levels of intercellular adhesion molecule-1 and C-reactive protein in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(2):157-64.
139. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000;13(1 Pt 2):35-105.
140. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):93-100.
141. Kellett HA, Sawers JSA, Boulton FE, Choleton S, Park BK, Toft AD. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism. *Q J Med*. 1986;225:43-51.
142. Keshavarz S, Dehghani GA. Cerebral ischemia/reperfusion Injury in the hyperthyroid rat. *Iran J Med Sci*. 2017; 42(1): 48-56.
143. Khoury S, Yarows SA, O'Brien TK, Sowers JR. Ambulatory blood pressure monitoring in a nonacademic setting: effects of age and sex. *Am J Hypertens*. 1992;5:616-623.
144. Kim D, Lee SH, Joon Kim B, Jung KH, Yu KH, Lee BC, Roh JK. for Korean Stroke Registry investigators. Secondary prevention by stroke subtype: a nationwide follow-up study in 46 108 patients after acute ischaemic stroke. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2760-7.
145. Kitagawa K. Cerebral vessel disease and inflammatory process. *Brain Nerve*. 2009;61(9):1061-1068.
146. Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45(1):46-52.
147. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(2):65-92.
148. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M, Oravez WT. Leukoaraiosis: correlation of MR and CT findings with blood flow, atrophy, and cognition. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11(2): 273-81.
149. Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Arch Klin Chir*. 1883; 29:254-337.
150. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. Investigators Neurology. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77(10):965-72.
151. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest*. 2001;108(10):1533-40.
152. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(4):1252-61.
153. Kristiansen M, Ham J. Programmed cell death during neuronal development: the sympathetic neuron model. *Cell Death Differ*. 2014;21(7):1025-35.
154. Kurukulasuriya LR, Govindarajan G, Sowers J. Stroke prevention in diabetes and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4(4):487-502.
155. Kuster GW, Dutra LA, Brasil IP, Pacheco EP, Arruda MJ, Volcov C, Domingues RB. Performance of four ischemic stroke prognostic scores in a Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(2):133-7.
156. Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, Dobrota D, Beňová A, Kalenská D, Kaplán P. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance. *Front Neurosci*. 2016; 10: 538.
157. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Pipingos G, Marafelia P, Mantzos J, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid*. 1997; 7:411-414.

158. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004;291(5):576-84.
159. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
160. Li X, Li X, Lin H, Fu X, Lin W, Li M, et al. Metabolic syndrome and stroke: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Neurosci*. 2017;40:34-38.
161. Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997;3(5):575-9.
162. Liu G, Ntaios G, Zheng H, Wang Y, Michel P, Wang DZ, et al. External validation of the ASTRAL score to predict 3- and 12-month functional outcome in the China National Stroke Registry. *Stroke*. 2013;44(5):1443-5.
163. Liu LB, Li M, Zhuo WY, Zhang YS, Xu AD. The role of hs-CRP, D-dimer and fibrinogen in differentiating etiological subtypes of ischemic stroke. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118301.
164. Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun XF, Gong CM, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1432-41.
165. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-1757.
166. Lu M, Yang CB, Gao L, Zhao JJ. Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction. *Exp Ther Med*. 2015;9(1):3-10.
167. Luo Y, Wang Z, Li J, Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(1):69-73.
168. Ly J, Maquet P. Stroke and aging. *Rev Med Liege*. 2014;69(5-6):315-7.
169. MacMahon S, Rodgers A. Primary and secondary prevention of stroke. *Clin Exp Hypertens*. 1996;18(3-4):537-46.
170. Malek AM, Cushman M, Lackland DT, Howard G, McClure LA. Secondhand smoke exposure and stroke: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Prev Med*. 2015;49:e89-e97.
171. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
172. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141-1147.
173. Marechaud R. Low T3 syndrome. *Rev Prat*. 1998;48:2018-22.
174. Marongiu F, Conti M, Murtas ML, Sorano GG, Mameli G, Salis G, et al. Anticardiolipin antibodies in Graves' disease: relationship with thrombin activity in vivo. *Thromb Res*. 1991;64:745-749.
175. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem*. 1993. 268(23):17478-88.
176. Masotti L, Ceccarelli E, Forconi S, Cappelli R. Prognostic role of C-reactive protein in very old patients with acute ischaemic stroke. *J Intern Med*. 2005;258:145-52.
177. Mdzinarishvili A, Sutariya V, Talasila PK, Geldenhuys WJ, Sadana P. Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke. *Drug Deliv Transl Res*. 2013;3(4):309-17.
178. Mebis L, Debaveye Y, Visser TJ, Van der Berghe G. Changes within the thyroid axis during the course of critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:807-21.
179. Mebis L, Eerdekens A, Guiza F, Princen L, Derde S, Vanwijngaerden YM, et al. Contribution of nutritional deficit to the pathogenesis of the nonthyroidal illness syndrome in critical illness: a rabbit model study. *Endocrinology*. 2012;153(2):973-84.
180. Mebis L, Langouche L, Visser TJ, Van den Berghe G. The type II iodothyronine deiodinase is up-regulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3330-3.
181. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2006;10(1):R19.
182. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2015;314(10):1030-8.
183. Michel P, Odier C, Rutgers M, Reichhart M, Maeder P, Meuli R, et al. The Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL): design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. *Stroke*. 2010;41(11):2491-8.
184. Millionis HJ, Liberopoulos E, Goudevenos J, Bairaktari ET, Seferiadis K, Elisaf MS. Risk factors for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly individuals. *Int J Cardiol*. 2005;99(2):269-75.
185. Miller DK, Gillard JW, Vickers PJ, Sadowski S, Léveillé C, Mancini JA, et al. Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production. *Nature*. 1990. 343(6255):278-81.
186. Mokhtari T, Akbari M, Malek F, Kashani IR, Rastegar T, Noorbakhsh F, et al. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru*. 2017;25(1):4.
187. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Barbera G, Angles A, Molina C, Abilleira S, et al. Correlation between the expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinase in the acute phase of an ischemic stroke. *Rev Neurol*. 2001;33:115-118.

188. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 (suppl 2):S14–21.
189. Moskowitz MA, LoEH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010;67:181–198.
190. Moulin T, Tatu L, Crépin-Leblond T, Chavot D, Bergès S, Rumbach L. The Besançon Stroke Registry: An acute stroke registry of 2.500 consecutive patients. *Eur Neurol*. 1997;38:10–20.
191. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30:981–985.
192. Murphy SJ, McCullough LD, Smith JM. Stroke in the female: role of biological sex and estrogen. *ILAR J*. 2004;45(2):147–59.
193. Muscari A, Bonfiglioli A, Magalotti D, Puddu GM, Zorzi V, Zoli M. Prognostic significance of carotid and vertebral ultrasound in ischemic stroke patients. *Brain Behav*. 2016;6(6):e00475.
194. Nademanee K, Piwonka RW, Singh BN, Hershman JM. Amiodarone and thyroid function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;31:427–37.
195. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:106–111.
196. Neider S, Katan M, Schuetz P, Fluri F, Ernst A, Bingisser R, et al. Anterior pituitary axis hormones and outcome in acute ischaemic stroke. *J Intern Med*. 2011;269(4):420–32.
197. Nelson JC, Tomei RT. Direct determination of free thyroxine undiluted serum by equilibrium dialysis /radio immunoassay. *Clin Chem*. 1988;34:1737–44.
198. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;109(1):42–6.
199. Nueninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication(aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) inpatients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3522–3531.
200. Oană ID. Acidul uric și Proteina C-Reactivă, markeri ai procesului inflamator în cardiopatia ischemică. Teză de doctorat. Oradea, 2010. [Internet] Accesat 14.06.2017 http://arhiva-www.uoradea.ro/attachment/791672704232e82e41d0a31a6bc16159/6bcbd7fd4b2edb42064eacbc5eb76169/Oana_loan_Rezumatul_teza_de_doctorat.pdf.
201. Oberstein SA. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*. 2003. 60(12):2020.
202. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4662–6.
203. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci*. 2001; 47: 141–50.
204. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–123.
205. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*. 1996; 6:505–512.
206. O'Keefe LM, Conway SE, Czap A, Malchoff CD, Benashski S, Fortunato G, et al. Thyroid hormones and functional outcomes after ischemic stroke. *Thyroid Res*. 2015;8:9.
207. O'Neal WT, Kamel H, Kleindorfer D, Judd SE, Howard G, Howard VJ, Soliman EZ. Premature atrial contractions on the screening electrocardiogram and risk of ischemic stroke: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study. *Neuroepidemiology*. 2016;47(1):53–8.
208. Ozkan AK, Yemisci OU, Saracgil Cosar SN, Oztop P, Turhan N. Can high-sensitivity C-reactive protein and ferritin predict functional outcome in acute ischemic stroke? A prospective study. *Top Stroke Rehabil*. 2013;20(6):528–36.
209. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Kleemann T, Hennerici MG, et al. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:69–75.
210. Pan Y, Jing J, Zhang R, Zhao X, Liu L, Wang H, et al. Poor performance of stroke prognostication using age and National Institutes of Health Stroke Scale-100 to predict 3- and 12-month outcomes of ischemic stroke in China National Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23(9): 2335–40.
211. Pan Y, Peng Y, Chen W, Wang Y, Lin Y, He Y, Wang N, Wang Y. THRIVE-c score predicts clinical outcomes in Chinese patients after thrombolysis. *Brain Behav*. 2018;8(2):e00927.
212. Pancioli AM, Broderick J, Kothari R, Brott T, Tuchfarber A, Miller R, et al. Public perception of stroke warning signs and knowledge of potential risk factors. *JAMA*. 1998;279(16):1288–92.
213. Pang X, Liu J, Zhao J, Mao J, Zhang X, Feng L, et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2014; 236(1):73–81.
214. Pauline MC, Arcot AD. Sick euthyroid syndrome: what to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients. *Postgrad Med*. 1999;105:215–19.
215. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2012;33:1635–1701.
216. Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol*. 1997;13:273–276.

217. Peters RP, van den Geyten S, Wouters PJ, Darras VM, van Toor H, Kaptein E, et al Tissue thyroid hormone level in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6498-507.
218. Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke.* 1988;19:15–8.
219. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke.* 1990;21:4–13.
220. Petito CK, Pulsinelli WA. Delayed neuronal recovery and neuronal death in rat hippocampus following severe cerebral ischemia: possible relationship to abnormalities in neuronal processes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1984; 4:194–205.
221. Petras M, Tatarikova Z, Kovalska M, Mokra D, Dobrota D, Lehotsky J, Drgova A. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 65(1):15-23.
222. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke.* 1999;30:2513–2516.
223. Phillips RH, Valente WA, Caplan ES, Connor TB, Wiswell JG. Circulating thyroid hormone changes in acute trauma: prognostic implications for clinical outcome. *J Trauma.* 1984;24:116-19.
224. Pietila K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, van de Werf F, Verstraete M. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J.* 1993;14: 915–919.
225. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Schölmerich J, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism.* 2007;56(2):239-44.
226. Popescu OB, Băjenaru O. Elemente esențiale de neurologie clinică. Editura Medicală Amaltea, București, 2009, pp. 178-179.
227. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Scott Med J.* 1957;2:200-15.
228. Rantakömi SH, Laukkanen JA, Sivenius J, Kauhanen J, Kurl S. Alcohol consumption and the risk of stroke among hypertensive and overweight men. *J Neurol.* 2013;260:534–539.
229. Rastogi L, Godbole MM, Ray M, Rathore P, Rathore P, Pradhan S, et al. Reduction in oxidative stress and cell death explains hypothyroidism induced neuroprotection subsequent to ischemia/reperfusion insult. *Exp Neurol.* 2006;200(2):290-300.
230. Rastogi L, Gupta S, Godbole MM.. Pathophysiological basis for thyrotoxicosis as an aggravating factor in post-ischemic brain injury in rats. *J Endocrinol.* 2008;196(2):335-41.
231. Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med.* 2002;28(9):1301-8.
232. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):915-26.
233. Rehm J. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health.* 2011;34(2):135-43.
234. Renaud S, Blache D, Dumont E, Thevenon C, Wissendanger T. Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;36:389–95.
235. Ridker PM, Buring JE, Shih H, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998; 98: 731–733.
236. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342: 836–843.
237. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347:1557–65.
238. Rissanen TH, Voutilainen S, Nyyssönen K, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:133-8.
239. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:76-84.
240. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ.* 1996;313(7050):147.
241. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA.* 2010;304(12):1365-1374.
242. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke.* 2002;33(1):230-6.
243. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43(2):250-60.
244. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke.* 2003;34:1581–1585.
245. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321–333.
246. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke.* 2001; 32:2575–2579.
247. Rothwell NJ, Relton JK. Involvement of cytokines in acute neurodegeneration in the CNS. *Neurosci Biobehav Rev.* 1993;17:217–227.
248. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375:895–905.

249. Rundek T, Sacco RL. Outcome following stroke. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, editors. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 5th edition. chapter 3. New York, NY, USA: Churchill Livingstone; 2004. pp. 35–57.
250. Sabbaghziarani F, Mortezaee K, Akbari M, Kashani IR, Soleimani M, Hassanzadeh G, Zendedel A. Stimulation of neurotrophic factors and inhibition of proinflammatory cytokines by exogenous application of triiodothyronine in the rat model of ischemic stroke. *Cell Biochem Funct*. 2017;35(1):50-55.
251. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(2):577-617.
252. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*. 1997;28(7):1507-17.
253. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among black, White and Hispanic residents of an urban community. *Am J Epidemiol*. 1998;147:259–68.
254. Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1998;29:380–7.
255. Sadana P, Coughlin L, Burke J, Woods R, Mdzinarishvili A. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. *J Neurol Sci*. 2015;354(1-2):37-45.
256. Sahay RK. Thyrotoxicosis. *J Assoc Physicians India*. 2011; 59 Suppl: 26-31.
257. Salter AM, Hayashi R, al Seeni M, Brown NF, Bruce J, Sorensen O, et al. Effects of hypothyroidism and high-fat feeding on mRNA concentrations for the low-density-lipoprotein receptor and on acyl-CoA:cholesterol acyltransferase activities in rat liver. *Biochem J*. 1991; 276 (Pt 3):825–832.
258. Samson Y, Lapergue B, Hosseini H. Inflammation and ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2005;161(12 Pt 1):1177-82.
259. Santini F, Pinchera A. Causes and investigation in hypothyroidism. In: Oxford Textbook of endocrinology and Diabetes (2 ed.). 2011, Wass JAS ed., Oxford University Press, ISBN-13: 9780199235292, pp. 530-36.
260. Sarraj A, Albright K, Barreto AD, Boehme AK, Sitton CW, Choi J, et al. Optimizing prediction scores for poor outcome after intra-arterial therapy in anterior circulation acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(12):3324-30.
261. Sawin C, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331:1249–1252.
262. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386-8.
263. Sayre NL, Sifuentes M, Holstein D, Cheng SY, Zhu X, Lechleiter JD. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(2):514-527.
264. Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, Shetty R, Rao P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem*. 2014; 29(3):339-44.
265. Sheu WH, Chen YD, Yu CY, Guo X, Lee TC, Lee WJ, Chen YT, Rotter JI. C-reactive protein gene polymorphism 1009A>G is associated with serum CRP levels in Chinese men: a TCVGHAGE study. *Clin Chim Acta*. 2007;382(1-2):117-23.
266. Shimizu K, Shimomura K, Tokuyama Y, Sakurai K, Isahaya K, Takaishi S, et al. Association between inflammatory biomarkers and progression of intracranial large artery stenosis after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(3):211-7.
267. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989; 298(6676):789–94.
268. Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12:497-498.
269. Shuaib A, Ijaz S, Hemmings S, Galazka P, Ishaqzay R, Liu L, et al. Decreased glutamate release during hypothyroidism may contribute to protection in cerebral ischemia. *Exp Neurol*. 1994;128(2):260-5.
270. Shu-Lan Q, Chun-Yan H, Qi H, Juan C, Cheng-Fang J, Aimee YC, et al. Investigation of the Oxidative Stress and DIO1 Expression in CRF Patients Accompanied With and Without Euthyroid Sick Syndrome. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(3):924-930.
271. Skvortsova VI, Platonova IA, Shamalov NA, Polepchuk AN, Maslak AA, Arsen'eva EL, Grivennikov IA. Clinical and immunobiochemical study of efficacy and stress-protective properties of thyroliberin at the acute stage of carotid ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2006;Suppl 16:51-9.
272. Soderberg S, Stegmay B, Stenlund H, Sjostrom LG, Agren A, Johansson L. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 128–136.
273. Song IU, Kim YD, Kim JS, Lee KS, Chung SW. Can high-sensitivity C-reactive protein and plasma homocysteine levels independently predict the prognosis of patients with functional disability after first-ever ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2010;64(5):304-10.
274. Sourander P, Walinder J. Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease. *Acta Neuropathol*. 1977; 39(3):247-54.
275. Spector DA, Davis PJ, Helderman JH, Bell B, Utiger RD. Thyroid function and metabolic state in renal failure. *Ann Intern Med*. 1976;85:724-30.
276. Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2415-20.
277. Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes. *Adv Neurol*. 2003; 92:225–232.

278. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256(20):2823-8.
279. Stocheci CM. Accidentele vasculare cerebrale în județul ARGEȘ - studiu clinic, histologic și imunohistochimic. Teză de doctorat. UMF Craiova, 2012. [Internet] [accesat 23 lun 2017] <http://www.umfcv.ro/files/a/c/Accidentele%20vasculare%20cerebrale%20in%20judetul%20Arges%20-%20studiu%20clinic,%20histologic%20si%20imunohistochimic.pdf>
280. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, Pitkäniemi J, Lyrer P, Kaste M, Engelter S, Tatlisumak T. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. *Neurology*. 2012;78(6):427-32.
281. Sui X, Lavie CJ, Hooker SP, Lee DC, Colabianchi N, Lee CD, Blair SN. A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:1042-1049.
282. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003;34(7):1586-92.
283. Terruzzi A, Valente L, Mariani R, Moschini L, Camerlingo M. C-reactive protein and aetiological subtypes of cerebral infarction. *Neurol Sci*. 2008;29(4):245-9.
284. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. AHA Statistical Update. Heart disease and stroke statistics—2006 update. *Circulation*. 2006;113: e85-e151.
285. Thomas RD, Croft DN. Thyrotoxicosis and giant cell arteritis. *BMJ*. 1974;2:408-409.
286. Tian L, Zhang L, Liu J, Guo T, Gao C, Ni J. Effects of TSH on the function of human umbilical vein endothelial cells. *J Mol Endocrinol*. 2014;52:215-222.
287. Tiozzo E, Gardener H, Hudson BI, Dong C, Della-Morte D, Crisby M. High-density lipoprotein subfractions and carotid plaque: the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):163-8.
288. Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345:512-516.
289. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini Mental Status Examination: A comprehensive review. *JAGS*. 1992; 40: 922-935.
290. Touze E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2008;39:16-23.
291. Trofor A, Mihaescu T. Ghid practic de renunțare la fumat - pentru pacienți. Editura Dan, Iași, 2007, pg. 8-10.
292. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;1(2):106-16.
293. Tsoi K, Chan J, Hirai H, Wong S, Kwok T. Cognitive tests to detect dementia a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1450-8.
294. Tu WJ, Zhao SJ, Liu TG, Yang DG, Chen H. Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischemic stroke. *Neural Res*. 2013;35(9):912-21.
295. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(2):239-53.
296. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*. 2005 Feb; 52(1):89-94.
297. Uchino K, Risser JM, Smith MA, Moye LA, Morgenstern LB. Ischemic stroke subtypes among Mexican Americans and non-Hispanic whites: the BASIC Project. *Neurology*. 2004;63:574-576.
298. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):309-19.
299. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43(1):55-60.
300. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, et al. The Athens Stroke Registry: Results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:133-41.
301. Ventrella S, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *The Endocrinologist*. 1994; 4: 391-399.
302. Verberne HJ, Fliers E, Prummel MF, Stam J, Brandjes DP, Wiersinga WM. Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. *Thyroid*. 2000;10:607-610.
303. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105:1890-1896.
304. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA*. 1995;274:131-6.
305. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205(1):1-13.
306. Wass JAH, Stewart PM. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Second Edition, Oxford University Press, ISBN-13: 9780199235292, pp. 337-8.
307. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: Further developments in our understanding. *Endocrine Reviews*. 1994; 15 (6): 788-830.

308. Weisber LA. Lacunar infarcts: Clinical and computer tomographic correlations. *Arch Neurol*. 1982; 39:3-40 .
309. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, et al. New international reference preparation for proteins in human serum (RPPHS). *Clin Chem*. 1994;40(6):934-8.
310. Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM, Sicks JD, Frye RL. A population-based model of risk factors for ischemic stroke: Rochester, Minnesota. *Neurology* 1996;47(6):1420-8.
311. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Loweet G, Rumley A, Sandercock P, et al. Association of circulating inflammatory markers with recurrent vascular events after stroke: a prospective cohort study. *Stroke*. 2011; 42(1):10-16.
312. Whiting R, Shen Q, Hung WT, Cordato D, Chan DK. Predictors for 5-year survival in a prospective cohort of elderly stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):309-16.
313. Wiinberg N, Høegholm A, Christensen HR, Bang LE, Mikkelsen KL, Nielsen PE, et al. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens*. 1995;8:978-986.
314. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1402s-6s.
315. Williams SR, Yang Q, Chen F, Liu X, Keene KL, Jacques P, Chen WM, et al. Genome-wide meta-analysis of homocysteine and methionine metabolism identifies five one carbon metabolism loci and a novel association of ALDH1L1 with ischemic stroke. *PLoS Genet*. 2014; 10(3):e1004214.
316. Welen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000;74(6):1196-9..
317. Wilson LJT, Harendran A, Grant M, Baird T, Schultz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002; 33: 2432246.
318. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic Relevance of Early Serial C-Reactive Protein Measurements After First Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33(10):2459-64.
319. Woebber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med*. 1992;327:94-98.
320. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991;22:312-318.
321. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*. 1992;23(11):1551-5.
322. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, Frey-Hewitt B, Garay SC, Williams PT, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med*. 1988;319:1173-9.
323. Xie D, Deng L, Liu XD, Li JM, Zhang YB. Role of high sensitivity C-reactive protein and other risk factors in intracranial and extracranial artery occlusion in patients with ischaemic stroke. *J Int Med Res*. 2015; 43(5):711-7.
324. Xu XY, Li WY, Hu XY. Alteration of Thyroid-Related Hormones within Normal Ranges and Early Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3470490.
325. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292(18):2237-42.
326. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem*. 2001; 276: 25096-100.
327. Yeh KH, Tsai TH, Chai HT, Leu S, Chung SY, Chua S, et al. Comparison of acute versus convalescent stage high-sensitivity C-Reactive protein level in predicting clinical outcome after acute ischemic stroke and impact of erythropoietin. *J Transl Med*. 2012;10:6.
328. Youn CS, Choi SP, Kim SH, Oh SH, Jeong WJ, Kim HJ, Park KN. Serum highly selective C-reactive protein concentration is associated with the volume of ischemic tissue in acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):124-8.
329. Young D, Camhi S, Wu T, Hagberg J, Stefanick M. Relationships among changes in C-reactive protein and cardiovascular disease risk factors with lifestyle interventions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(9):857-63.
330. Young PA, Young PH. *Neuroanatomie generală și clinică*. Editura Medicală Callisto, București, 2018; pp. 1-10, pp. 235-248.
331. Yu H, Huang Y, Chen X, Nie W, Wang Y, Jiao Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein in stroke patients - The importance in consideration of influence of multiple factors in the predictability for disease severity and death. *J Clin Neurosci*. 2017;36:12-19.
332. Zhang S, Bai YY, Luo LM, Xiao WK, Wu HM, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2014; 11(1):32-8.
333. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease and stroke in the Asian Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32:563-72.
334. Zieba DA, Szczesna M, Klocek-Gorka B, Williams GL. Leptin as a nutritional signal regulating appetite and reproductive processes in seasonally-breeding ruminants. *In J Physiol Pharmacol*. 2008, 59 Suppl 9:7-18.
335. *[Guideline] Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33(Suppl 1): S62-S69.
336. *Akamizu T, Amino T, DeGroot LJ. Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid Disease Manager* 2012; <http://www.thyroidmanager.org/chapter/hashimotos-thyroiditis/>; [Internet]; Accesat: 24 Februarie 2017.
337. *Ganesan K, Wadud K. Thyroid. Euthyroid Sick Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Accesat: 04 Iulie 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482219/>

338. * <https://eso-stroke.org/eso-guideline-directory/> - ESO Guidelines for Management of Ischaemic Stroke Update. Walker, Nottingham, UK; Joanna Wardlaw, Edinburgh, UK. [Internet]; Accesat: 04 Mai 2018.
339. * <https://emedicine.medscape.com/article/118651-overview>, [Internet]; Accesat 24 Iulie 2018.
340. * <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html> [Internet]; Accesat: 27 Iunie 2018.
341. * <https://www.mdcalc.com/thrive-score-stroke-outcome> [Internet]; Accesat: 18 August 2018.
342. * https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2017/12/SAFE_STROKE_ROMANIA.pdf [Internet]; Accesat: 28 Iunie 2018.
343. *Joint Internatioal Diabetes Federation (IDF) and International Association for the Study of Obesity (IASO). Diabetes and Obesity: Time to ACT. 2008. [Internet]; Accesat: 22 Iunie 2018 file:///C:/Users/Marius/Downloads/21991_diabAtlas_5thEd.pdf
344. *National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. <https://www.ninds.nih.gov/Stroke-Scales-and-Related-Information>, [Internet]; Accesat: 23 Decembrie 2017.
345. *Oxford Medicine Online Chapter: Dyslipidemia and Risk of Stroke and Cerebrovascular Disease Author(s): Sabrina Schilling, Christophe Tzourio, and Stéphanie Debette DOI: 10.1093/med/9780199895847.003.0013; Published online: Apr 2016. [Internet]; Accesat: 23 Septembrie 2017; <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199895847.001.0001/med-9780199895847-chapter-13>
346. *PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–41.
347. *PROGRESS will change the way we view stroke treatment. *Cardiovasc J S Afr*. 2001 Oct-Nov;12(5):288.
348. *The NHS in Scotland. Laboratory statistics 1999. Edinburgh: Information and Statistics Division, The NHS in Scotland; 1999.

Anexa 1

Pacient de sex masculin în vârstă de 69 de ani, fumător, supraponderal (BMI 27,68 kg/m²), hipertensiv (HTA stadiul 2), cu fibrilație atrială permanentă cu AV medie, a fost internat cu diagnosticul de AVCI cu debut de mai puțin de 24 de ore, prezentând hemipareză facio-brahială dreaptă și afazie mixtă.

Evaluarea clinică și paraclinică a stabilit diagnosticul de AVCI sylvian stâng.

EKG – fibrilație atrială, cu AV 62 bpm. TA 180/90 mm Hg

TOAST – LA; OCSP – PACS

Glicemie – 106 mg/dL; colesterol total – 292 mg/dl; LDL colesterol 155 mg/dL; HDL colesterol – 67 mg/dL; Trigliceride – 190 mg/dL; PCR – 3,5 mg/dL; T3 – 1,105 nmol/L; TSH – 0,27 μUI/mL.

La internare evaluarea severității AVCI prin scorul NIHSS a fost 16 iar scorul THRIVE a fost 5 cu o probabilitate a unui prognostic funcțional bun la 90 de zile de 28% și prin urmare cea a unui prognostic funcțional nefavorabil (*p*) de 72%.

Age	69	years
NIH Stroke Scale	16	points
History of hypertension	No 0	Yes +1
History of diabetes mellitus	No 0	Yes +1
History of atrial fibrillation	No 0	Yes +1
5 points THRIVE Score	28 % Good outcome (Modified Rankin 0-2) at 90 days predicted by THRIVE-c	Copy Results Next Steps >>>

Probabilitatea pretest (*p*) a unui prognostic funcțional nefavorabil fiind de 0,72 am calculat cota pretest după formula:

$$Cota\ pretest = p / (1 - p) = 0,72 / (1 - 0,72) = 2,5714$$

Am determinat apoi cota posttest introducând valorile *likelihood ratio* (LR) pentru PCR (LR=4) și T3 (LR=0,7033):

$$Cota\ posttest = 2,5714 (cota\ pretest) * 4(PCR) * 0,7033(T3) = 7,2339$$

Și probabilitate posttest:

$$Probabilitatea\ posttest = cota\ posttest / (1 + cota\ posttest) = 7,2339 / 8,2339 = 0,8785$$

Astfel, adăugând valorile *likelihood ratio* (LR) pentru PCR și T3 în ecuația calculului probabilității prognostice conform modelului compozit propus a reieșit o probabilitate posttest de prognostic nefavorabil de 87,85% în condițiile în care valoarea PCR este crescută și cea a T3 este scăzută.

Rezumat

Introducere: Deși este bine documentat faptul că concentrațiile plasmatiche crescute ale PCR și cele scăzute ale T3 sunt asociate cu rezultate funcționale nefavorabile post-AVCI, încă nu este clar stabilit dacă evaluarea concentrațiilor serice ale PCR și T3 poate îmbunătăți modelele prognostice ale evoluției post-stroke utilizate în prezent.

Obiective: Scopul acestui studiu este de a evalua CRP și T3 ca predictorii ai rezultatelor funcționale și cognitive slabe la externare la pacienții cu AVC ischemic acut.

Material și metodă: În cadrul acestui studiu au fost evaluați 120 de pacienți care au fost admiși la Spitalul Clinic de Neurologie și Psihiatrie Brașov, în iulie 2016 și ianuarie 2017. Pacienții au fost evaluați pentru severitatea clinică a accidentului vascular cerebral (NIHSS) și CRP și T3 la internare. Rezultatele funcționale (mRS) și rezultatele cognitive (MMSE) au fost evaluate la externare.

Rezultate: Concentrațiile serice ale PCR au fost corelate pozitiv cu severitatea AVCI la internare (NIHSS) ($\rho=0,698$, $p=0,000$), cu gradul de dizabilitate la externare ($\rho=0,196$, $p=0,032$) și cu scorul THRIVE ($\rho=0,380$, $p=0,000$). O asociere semnificativă statistic a existat între PCR și NIHSS ($\beta=0,541$, $p=0,000$), mRS ($\beta=0,191$, $p=0,037$) și scorul THRIVE ($\beta=0,371$, $p=0,000$). Nivelurile serice ale T3 au fost corelate negativ cu severitatea AVCI apreciată prin NIHSS ($\rho=-0,206$, $p=0,024$) și cu gradul de dizabilitate ($\rho=-0,193$, $p=0,034$) dar asocierea nu a fost semnificativă statistic.

Concluzii: Propunem un model prognostic combinat validat statistic în care asociem concentrațiile serice ale PCR și T3 la factorii prognostici evaluați în prezent (NIHSS, vârsta, DZ, FA, HTA), model care aduce informații predictive adiționale care permite stratificarea pacienților post-AVCI în grupuri cu risc relativ înalt (prognostic grav) și grupuri cu risc scăzut (prognostic bun) facilitând astfel definirea unor reguli de predicție pentru rezultatele funcționale slabe și riscul de deces.

Summary

Introduction: Although it is well documented that elevated CRP levels and low T3 levels are associated with post-stroke unfavorable functional outcomes, still it is unclear whether CRP and T3 evaluation may improve current prognostic models of the post-stroke evolution.

Objective: The goal of this study is to evaluate CRP and T3 as predictors of poor functional and cognitive outcomes at discharge in acute ischemic stroke patients.

Methods: In this study were evaluated 120 patients who were admitted to Clinical Hospital of Neurology and Psychiatry Brasov, during July 2016 and January 2017. The patients were evaluated for clinical stroke severity (NIHSS) and serum CRP and T3 on admission. Functional outcome and cognitive outcome were evaluated at discharge.

Results: The serum concentrations of the PCR were positively correlated with the severity of AVCI at admission ($\rho=0.698$, $p=0.000$), disability at discharge ($\rho=0.196$, $p=0.032$) and THRIVE score ($\rho=0,380$, $p=0,000$). A statistically significant association existed between PCR and NIHSS ($\beta=0,541$, $p=0,000$), mRS ($\beta=0,191$, $p=0,037$) and THRIVE score ($\beta=0,371$, $p=0,000$). Serum levels of T3 were negatively correlated with the severity of AVCI assessed by NIHSS ($\rho=-0,206$, $p=0,024$) and the degree of disability ($\rho=-0,193$, $p=0,034$) but association was not statistically significant.

Conclusions: We propose a statistically validated combined prognostic model in which we associate the serum concentrations of PCR and T3 with the currently estimated prognostic factors (NIHSS, age, diabetes, atrial fibrillation, hypertension), which provides additional predictive information that allows stratification of post-AVCI patients in groups with relatively high risk (severe prognosis) and low risk groups (good prognosis), thus facilitating the definition of prediction rules for poor functional outcomes and death risk.

CURRICULUM VITAE

1. Nume **IRIMIE** 2. Prenume **CLAUDIA ALEXANDRINA**

3. Data și locul nașterii:

4. Cetățenie română

5. Studii superioare

Universitare / postuniversitare / doctorat

Instituția	Universitatea „Transilvania” Brașov	Universitatea „Transilvania” Brașov
Perioada	2000-2006 - Facultatea de Medicină	Doctorand 2013-prezent
Grade sau diplome obținute	diploma de licență doctor- medic	

6. Alte specializări și calificări / competențe

7. Titlul științific

8. Profesia medic specialist endocrinologie

9. Experiența profesională și didactică

9. 1. Experiența profesională

Grad profesional/ Funcția	medic rezident endocrinologie	medic specialist endocrinologie
Perioada	01.01.2007 –31.12.2011	de la 01.01.2012-prezent
Instituția	Spital Clinic Județean de Urgență Brașov	Medlife-PDR Brașov
Locul	Spital Clinic Județean de Urgență Brașov	Clinica 13 Decembrie

9. 2. Experiența didactică

Grad didactic / Funcția	Asistent universitar
Perioada	01.10.2018- prezent
Instituția	Universitatea Transilvania din Brașov
Locul	Facultatea de Medicină

10. Locul de muncă actual

- Universitatea Transilvania din Brașov

- Medlife-PDR Brașov

11. Vechime la locul de muncă actual 0/7 ani

12. Limbi străine cunoscute: engleză

CURRICULUM VITAE

1. Last name: IRIMIE 2. First name: CLAUDIA ALEXANDRINA

3. Date and place of birth: (

4. Nationality: Romanian

5. Studies: Higher education

	University / Postgraduate / PhD	
Institution	"Transilvania" University of Brasov	"Transilvania" University of Brasov
Period	2000-2006 - Faculty of Medicine	PhD student 2013-present
Degrees or diplomas	Bachelor medical doctor	

6. Other specializations and qualifications / competencies

7. Scientific degree

8. Profession: endocrinologist

9. Professional and didactic experience

9. 1. Professional experience

Professional grade / Function	Resident physician in endocrinology	Specialist physician in endocrinology
Period	01.01.2007 –31.12.2011	de la 01.01.2012-prezent
Institution	County Emergency Clinical Hospital of Brasov	Medlife-PDR of Braşov
Place	County Emergency Clinical Hospital of Brasov	13 Decembrie Clinic

9. 2. Didactic experience

Grad didactic / Funcția	teaching assistant
Period	01.10.2018- present
Institution	"Transilvania" University of Brasov
Place	Faculty of Medicine

10. Current job:

- *Transilvania* University of Brasov

- Medlife-PDR of Braşov

11. Experience at the current job: 0/7 ani

12. Foreign languages known: English