

**Streszczenie pracy doktorskiej lek. Magdaleny Frączek-Juchy pt.: „*Evaluation of prevalence and clinical significance of low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency in heart failure and myocardial infarction*”  
(„*Ocena występowania i znaczenia klinicznego zespołu niskiej trijodotyroniny oraz niedoboru selenu w niewydolności serca i zawałe serca*”)**

**Wprowadzenie:** Funkcja dejodynaz – selenoprotein konwertujących tetrajodotyroninę (T4) do trijodotyroniny (T3) może być zaburzona w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego. Stres oksydacyjny towarzyszący niewydolności serca (HF) i zawałowi serca (MI) prowadzi do aktywacji peroksydazy glutationowej, która również jest selenoproteiną. W związku z tym może dochodzić do deficytu selenu (Se) i w konsekwencji zaburzonej konwersji hormonów tarczycy (HT) – T4 do T3.

**Cele:** Celem pracy była ocena częstości występowania oraz znaczenia klinicznego zespołu niskiej T3 w przebiegu zaawansowanej HF oraz ostrego MI, w odniesieniu do niedoboru Se w surowicy krwi. Kolejnym celem było przeanalizowanie czy pacjenci z HF i MI różnią się pod względem stężenia Se, hormonu tyreotropowego (TSH) i wolnych HT (fT3 i fT4) w surowicy krwi, w porównaniu do osób bez istotnej choroby układu krążenia. Przedmiotem badania było także ustalenie dynamiki zmian stężeń TSH, fT3 i fT4 w przebiegu leczenia HF i MI oraz zbadanie czy niedobór Se ma znaczenie w przebiegu klinicznym HF i MI.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 59 kolejnych chorych, hospitalizowanych z powodu dekompensacji zaawansowanej HF z obniżoną frakcją wyrzutową, NYHA III lub IV oraz 59 kolejnych chorych, hospitalizowanych z powodu MI - STEMI lub NSTEMI, leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową. Kryteria wyłączenia stanowiły: zaburzenia funkcji tarczycy, poważna choroba ogólnoustrojowa, leczenie amiodaronem, steroidami lub propranololem. Z grup z HF i MI wydzielono grupy z zespołem niskiej T3 oraz grupy z prawidłowymi wartościami TSH i HT. Grupę kontrolną stanowiło 30 bezobjawowych uczestników dobranych pod względem wieku i płci do grup badanych, z prawidłowym EKG. Ponadto z grup z HF i MI wydzielono 4 podgrupy: MI-A i HF-A – pacjenci ze stężeniem Se poniżej wartości prawidłowych oraz MI-B i HF-B – pozostali pacjenci z prawidłowym stężeniem Se.

U chorych zebrano podstawowe dane kliniczne, wykonano badania laboratoryjne: Se, TSH, fT3 i fT4, odwrotna trijodotyronina (rT3), markery uszkodzenia i przeciążenia miokardium, markery zapalne, wykonano badanie echokardiograficzne oraz 24 godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera. Chorych poddano obserwacji [w grupie chorych z HF – mediana 144,0 (123,0-161,0) dni, w grupie chorych z MI - mediana 154,0 (132,8-168,8) dni]. W grupie kontrolnej wykonano badania laboratoryjne (Se, TSH, fT3 i fT4).

**Wyniki:** Częstość zespołu niskiej T3 u chorych z zaawansowaną zdekompensowaną HF wynosiła 15,3%, a u chorych z ostrym MI 11,9%, podczas gdy w grupie kontrolnej nie obserwowano występowania zespołu niskiej T3. Częstość niedoboru Se w HF wynosiła 74,58%, a u chorych z MI 70,37%, w porównaniu do 10,0% u osób z grupy kontrolnej. Stwierdzono, że pacjenci z HF i zespołem niskiej T3 mieli mniejsze wartości BMI i skurczowe ciśnienie tętnicze oraz częściej cierpieli z powodu obrzęków obwodowych i wymagali podania leków działających inotropowo w trakcie hospitalizacji. Ponadto zaobserwowano, że pacjenci z HF i zespołem niskiej T3 posiadali: obniżony wskaźnik fT3/fT4, wyższe wartości NT-proBNP i hsCRP, wskaźnika E/A, natomiast niższe wartości LVEF i MAPSE w porównaniu do pacjentów z prawidłowymi stężeniami HT. U chorych z HF wykazano słabe-umiarkowane korelacje między fT3 i/lub wskaźnikiem fT3/fT4 a:

hsCRP, NT-proBNP, LVEF, MAPSE, +dp/dt, TAPSE, wskaźnikiem E/A, ale nie wykazano istnienia korelacji między ft3 i/lub wskaźnikiem ft3/ft4 a Se.

Stwierdzono, że pacjenci z MI i zespołem niskiej T3 mieli wyższą częstość akcji serca przy przyjęciu i częściej wymagali podania dożylnych diuretyków i leków działających inotropowo. U chorych z MI i zespołem niskiej T3 stwierdzono niższy wskaźnik ft3/ft4, wyższe stężenia NT-proBNP, hsCRP, WBC oraz CKMB przy przyjęciu oraz niższe wartości MAPSE i mniejszą liczbę dodatkowych pobudzeń nadkomorowych, zarejestrowanych w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera. Wykazano słabe-umiarkowane korelacje między ft3 i/lub wskaźnikiem ft3/ft4 a: hsTnT, CKMB, NT-proBNP, hsCRP, MAPSE, ale nie wykazano istnienia korelacji między ft3 i/lub wskaźnikiem ft3/ft4 a: Se i LVEF.

Zarówno u chorych z HF jak i MI oraz z niższymi stężeniami ft3 zaobserwowano dłuższy czas pobytu w szpitalu w porównaniu z grupą chorych z prawidłowymi stężeniami ft3. U chorych z HF i zespołem niskiej T3 dodatkowo stwierdzono częstsze występowanie punktów końcowych: zgon w trakcie hospitalizacji, zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wykazano wyższe prawdopodobieństwo zgonu i wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z HF i zespołem niskiej T3. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że stężenie ft3 i wskaźnik ft3/ft4 były powiązane z przeżyciem pacjentów z HF. Natomiast u pacjentów z MI częstość występowania indywidualnych punktów końcowych oraz złożonego punktu końcowego nie różniła się pomiędzy grupami z obniżonymi i prawidłowymi wartościami ft3.

W podgrupach pacjentów z obniżonym stężeniem Se w surowicy krwi (MI-A oraz HF-A), w porównaniu do podgrup z prawidłowym stężeniem Se (MI-B oraz HF-B) nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem większości badanych parametrów [np. wieku, płci, występowania dyslipidemii, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, palenia papierosów, markerów uszkodzenia i przeciążenia mięśnia sercowego, TSH, ft3, ft4, hsCRP, eGFR oraz większości analizowanych parametrów echokardiograficznych, z wyjątkiem profilu napływu mitralnego (większy odsetek chorych z restrykcyjnym napływem mitralnym w podgrupie HF-A)]. Podgrupa MI-A, różniła się od podgrupy MI-B jedynie wyższym stężeniem WBC w trzeciej dobie hospitalizacji. Natomiast, w podgrupie HF-A w porównaniu do podgrupy HF-B, zaobserwowano wyższe stężenia rT3. W podgrupach z obniżonym stężeniem Se nie zaobserwowano częstszego występowania punktów końcowych.

Stężenia Se w surowicy krwi u chorych z MI oraz HF były niższe od stężeń Se w grupie kontrolnej. Stwierdzono różnice między grupami badanymi (chorzy z HF, chorzy z MI, grupa kontrolna) pod względem stężeń TSH, ft3, ft4 oraz wskaźnika ft3/ft4. W grupie chorych z MI oraz HF obserwowano dynamikę zmian stężenia ft3 oraz wskaźnika ft3/ft4. W grupie MI obserwowano również dynamikę zmian TSH. Stwierdzono słabą korelację między Se, ft3 i ft4 oraz umiarkowaną korelację między Se i wskaźnikiem ft3/ft4. Nie zaobserwowano korelacji między Se a: LVEF, hsT, CK, CKMB, NT-proBNP, kreatyniną, WBC, hsCRP.

**Wnioski:** Zespół niskiej T3 oraz niedobór Se występuje często u chorych z HF i MI. W HF i MI obserwowano niższe stężenia Se w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie HF i MI obserwowano niższe stężenia ft3 i niższe wartości wskaźnika ft3/ft4 w porównaniu do grupy kontrolnej. W MI obserwowano dynamikę zmian TSH i HT. W HF stwierdzono dynamikę zmian HT. Przy czym, zaburzenia w zakresie HT, utrzymywały się dłużej w HF niż w MI. Stwierdzono zależności między stężeniami ft3 i wskaźnikiem ft3/ft4 a parametrami klinicznymi świadczącymi o rozległości zawałowego uszkodzenia serca

w przebiegu MI i nasilenia dysfunkcji serca w HF. Uzyskano sprzeczne wyniki na temat zależności między stężeniem Se a stężeniami HT. Stwierdzono, że zespół niskiej T3 ma związek z niekorzystnym przebiegiem HF. Nie stwierdzono by Se miał związek z niekorzystnym przebiegiem HF i MI.

## STRESZCZENIE PRACY W JEZYKU ANGIELSKIM (SUMMARY)

**Introduction:** The function of deiodinases – selenoproteins converting tetraiodothyronine (T4) to triiodothyronine (T3) may be disturbed in the course of cardiovascular diseases. Oxidative stress accompanying heart failure (HF) and myocardial infarction (MI) leads to glutathione peroxidase (GPX) activation. GPX competes with other selenoproteins and may cause selenium (Se) deficiency, leading to impaired conversion of thyroid hormones (TH), from T4 to T3.

**Aim:** The aim of the study was the evaluation of prevalence and clinical significance of low T3 syndrome in the course of advanced HF and acute MI relative to serum Se deficiency. We also sought to assess if there are differences between patients with HF, MI and persons without cardiovascular disease in terms of serum Se, thyroid stimulating hormone (TSH) and free TH (fT3 and fT4) levels. Dynamics of TSH, fT3 and fT4 concentrations in HF and MI patients were also assessed as well as significance of Se deficiency in HF and MI course.

**Material and methods:** The study groups consisted of 59 consecutive patients hospitalized due to decompensation of advanced HF with reduced ejection fraction (NYHA III or IV) and 59 consecutive patients hospitalized because of MI – STEMI or NSTEMI, treated with primary coronary angioplasty. Exclusion criteria were thyroid function disturbances, serious systemic disease, treatment with amiodarone, steroids or propranolol. In both HF and MI subgroups of patients with low T3 syndrome and normal levels of TSH and TH were identified. The control group comprised of 30 sex and age matched asymptomatic volunteers with normal ECG.

After baseline clinical data have been obtained, laboratory tests were performed, including levels of: Se, TSH, fT3 and fT4, reverse triiodothyronine (rT3), markers of myocardium necrosis and overload, inflammatory markers. Echocardiographic study and 24 Holter ECG monitoring were performed. Median follow-up of HF patients was 144.0 (123.0-161.0) days, while MI patients - 154.0 (132.8-168.8). In control group laboratory tests (Se, TSH, fT3 and fT4) were performed.

**Results:** The prevalence of low T3 syndrome was 15.3% in advanced decompensated HF and 11.9% in acute MI, while it was not observed in the control group. The prevalence of Se deficiency was present in 74.58% HF patients, 70.37% MI patients and in 10.0% of controls. Patients with HF and low T3 syndrome presented lower BMI values and systolic blood pressure, more frequently suffered from peripheral edema and needed administration of inotropic agents during hospitalization. In HF patients with low T3 syndrome lower fT3/fT4 ratio, higher levels of NT-proBNP and hsCRP, higher E/A ratio were observed, while values of LVEF and MAPSE were lower compared with patients with normal TH levels. In HF weak-moderate correlations between fT3 and/or fT3/fT4 ratio and hsCRP, NT-proBNP, LVEF, MAPSE, +dp/dt, TAPSE, E/A ratio were observed. Conversely, there was no correlation between fT3 and/or fT3/fT4 ratio and Se concentration.

Patients with MI and low T3 syndrome presented higher heart rate on admission and more frequently needed administration of intravenous diuretics and inotropic agents. Patients with

MI and low T3 syndrome had lower fT3/fT4 ratio, higher NT-proBNP, hsCRP, WBC and CKMB at admission but lower MAPSE and a lower number of premature supraventricular contractions in 24h ECG Holter monitoring. There were weak-moderate correlations between fT3 and/or fT3/fT4 ratio and hsTnT, CKMB, NT-proBNP, hsCRP, MAPSE, but not between fT3 and/or fT3/fT4 ratio and Se or LVEF.

The duration of hospital stay in patients with HF and MI and lower fT3 levels was longer in comparison to patients with normal fT3 levels. In patients with HF and low T3 syndrome endpoints (in-hospital mortality, resuscitated cardiac arrest or cardiovascular death) were more frequent. In HF patients with low T3 syndrome the higher probability of death and cardiovascular events was observed. A univariate analysis revealed that fT3 levels and fT3/fT4 ratio were associated with survival. On the contrary, in MI patients occurrence of individual adverse events and composite end point did not differ between groups with lowered and normal fT3 levels.

In subgroups of patients with lowered serum Se concentrations (MI-A and HF-A) in comparison to subgroups of patients with normal serum Se concentrations (MI-B and HF-B) no difference in most of analyzed parameters were ascertained [e.g. age, sex, occurrence of dyslipidemia, hypertension, smoking, markers of heart muscle necrosis and overload, TSH, fT3, fT4, hsCRP, eGFR and most of analyzed echocardiographic parameters, except profile of mitral inflow (restrictive pattern was more prevalent in HF-A group)]. Subgroup MI-A differed from subgroup MI-B only with higher WBC on 3<sup>rd</sup> day of hospitalization. Instead, in HF-A group in comparison to HF-B group higher concentration of rT3 was observed. In subgroups with lowered Se levels more frequent occurrence of end points was not observed.

Serum Se levels were lower in MI and HF in comparison to the control group. There were differences between groups (patients with HF, MI and the control group) regarding TSH, fT3, fT4 and fT3/fT4 ratio. In MI and HF group time changes of fT3 levels and fT3/fT4 ratio were observed. Additionally, in MI group the dynamics of changes of TSH was observed. There were weak correlations between Se and fT3 and fT4. There was moderate correlation between Se and fT3/fT4 ratio. There were no correlations between Se and LVEF, hsT, CK, CKMB, NT-proBNP, creatinine, WBC, hsCRP.

**Conclusions:** The low T3 syndrome and Se deficiency are prevalent in patients with HF and MI. In HF and MI lower serum Se levels were observed in comparison to the control group. There were lowered fT3 levels and fT3/fT4 ratio in HF and MI in comparison to the control group. In the course of MI, time changes of TSH and TH were observed. In the course of HF time changes of TH were observed. In addition, disturbances in TH levels lasted longer in HF than in MI. Dependence between fT3 levels, fT3/fT4 ratio and clinical parameters of myocardial injury severity in MI and parameters of heart dysfunction severity in HF was documented. There are conflicting results about dependence between Se and TH. It was proved that there is relationship between low T3 syndrome and unfavorable course of HF, while no dependence between Se and unfavorable course of HF and MI was found.