

Clujul Medical

Revistă de Medicină și Farmacie

Editată de
Universitatea de Medicină și Farmacie
“Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca

1

Volumul LXXXI
2008
ISSN 1222-2119

Redacția revistei Clujul Medical
Str. Moșilor, nr. 33
Cluj-Napoca

Colegiul de redacție

Redactor șef: N. Olinic

Redactori șefi adjuncți: A. Cocârlă
Al. Rotaru
H. Popescu

Secretar științific: H. D. Boloșiu

Membri:

M. Bojiță, Elvira Cocârlă, Gh. Funariu, Paula Grigorescu-Sido,
M. Grigorescu, Ștefania Kory-Calomfirescu, S. Leucuța, N. Maier,
Adriana Mureșan, Luminița Pleșca Manea

Redactor: Livia Lupea

Tehnoredactare computerizată: Anne-Marie Chindriș

Tiparul executat la
Tipografia
U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Manuscrisele și corespondența vor fi expediate pe adresa:

Redacția revistei Clujul Medical
Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
E-mail: annemarie_chindris@yahoo.com

Clujul Medical

Nr. 1/2008

CUPRINS

Articole de orientare

M. CUCUIANU, IOANA BRUDAȘCĂ: Contribuții ale medicinei clujene la studiul unor mecanisme implicate în patogeniza sindromului metabolic	7
C.B. DUMITRU, MARILENA OARGĂ, R. IONUȚ: Radiologia pneumoconiozelor. Clasificarea internațională ILO 2000. Scopuri. Limite. Perspective.	18
G. SARACI, O. PASCU: Biologia celulară și moleculară a esofagului Barrett și a evoluției acestuia către adenocarcinom esofagian	25
I.RAUS, I.R.NEGREA, S.A.SFRÂNGEU: Diagnosticul radio-imagistic al tumorii cu celule gigante	33

Cercetare clinică

MARIA OLINIC, D. OLINIC, S. LAZA, MIRELA STOIA, N. OLINIC: Modificări arteriale periferice în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă	39
B. FARKAS, ANCA BUDUȘAN, C. ORDEANU: Chistul hidatic hepatic la copil – o analiză a cazurilor internate și tratate pe o perioadă de 12 ani în Clinica de Chirurgie Pediatrică Cluj-Napoca	48
LUCICA AGOSTON-COLDEA, D. ZDRENGHEA, DANA POP, MIRELA CEBANU, L.D. RUSU, RALUCA PAIS, ADRIANA ALBU, TEODORA MOCAN: Evaluarea valorilor lipidice plasmatice la pacienții coronarieni cu insuficiență cardiacă	56
ROXANA CHIORESCU, S. BLAGA, LUMINIȚA VIDA SIMITI, ANCA CRISTEA, ȘOIMIȚA SUCIU, ADRIANA MUREȘAN, NICOLETA DECEA: Comportamentul unor parametri de stres oxidativ, la bolnavii cu angină pectorală, în funcție de factorii de risc tradiționali asociați	66
M. AL-NAJDAWI, N. MIRON, V. CRISTEA: Non organ specific auto-antibodies in hepatitis C patients undergoing hemodialysis	71
LĂCRĂMIOARA ANA MOLDOVAN, N. HÂNCU: Riscul cardiovascular în funcție de prezența tulburărilor de glicoreglare	77
CECILIA LAZEA, PAULA GRIGORESCU-SIDO, RODICA MANASIA, SIMONA OPRIȚA: Malformațiile cardiace în trisomia 21	89
DANA ALEXANDRESCU, MILENA MAN: Estimarea probabilității de malignitate a nodulilor pulmonari solitari (NPS) cu ajutorul modelului Swensen	96

Cercetare experimentală și de laborator

H. ZOUMPELOULIS: Efectul simvastatinului asupra sintezei oxidului nitric în artrita experimentală la șobolan 100

ADELA. MATEI, FR. GRIGORESCU-SIDO: Morfogeneza normală a structurilor mediane ale capului 105

Medicină dentară

CODRUȚA NICOLA, SORINA SAVA, CATRINEL GHEORGHIU, ADRIANA CARACOSTEA: Actualități în utilizarea materialelor compozite de restaurare directă 114

MONA IONAȘ, ADA DELEAN, T. IONAȘ: Investigarea prin stereomicro-scopie a straturilor de adeziv formate de doi adezivi dentari cu hidrofilie diferită 120

Farmacie

I.D. POSTESCU, MARCELA ACHIM, PIROSKA VIRAG, CORINA TATOMIR, MARIA PERDE-SCHREPLER, DOINA COLCEAR, I.V. CERNEA: Efectele citoprotectoare, *in vitro*, ale unui ulei de palmier cu conținut în tocotrienoli 126

SIMONA MIREL, F. NEAG, MARIA NEAG: Cercetări privind polimeri sintetici tradiționali utilizați ca biomateriale 133

In memoriam

A. ROTARU: Profesor Dr. Horațiu Doroga 138

Viața universitară

C. BÂRSU: Zilele Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, 6 - 7 decembrie 2007 140

Recenzii

H. POPESCU: Contribuții la istoria farmaciei orădene (I. BUDAHAZY) 143

Clujul Medical

Nr. 1/2008

CONTENTS

General Articles

M. CUCUIANU, IOANA BRUDAȘCĂ: Contributions of the Medical School in Cluj to the study of some mechanisms involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome	7
C.B. DUMITRU, MARILENA OARGĂ, R. IONUȚ: Pneumoconiosis radiology. ILO 2000 international classification. Scopes. Limits. Perspectives	18
G. SARACI, O. PASCU: Cellular and Molecular Changes in Barrett's Oesophagus and the Molecular Pathway of Its Evolution to Oesophageal Adenocarcinoma	25
I.RAUS, I.R.NEGREA, S.A.SFRÂNGEU: The radiologic and imaging diagnosis of the giant cell tumour in the bone	33

Clinical Investigations

MARIA OLINIC, D. OLINIC, S. LAZA, MIRELA STOIA, N. OLINIC: Arterial changes in patients with arterial hypertension and heart failure	39
B. FARKAS, ANCA BUDUȘAN, C. ORDEANU: Hydatid liver disease in children - a 12 years retrospective in Pediatric Surgical Clinic of Cluj-Napoca	48
LUCICA AGOSTON-COLDEA, D. ZDRENGHEA, DANA POP, MIRELA CEBANU, L.D. RUSU, RALUCA PAIS, ADRIANA ALBU, TEODORA MOCAN: The evaluation of the plasma lipid values in the patients with coronary heart disease and heart failure	56
ROXANA CHIORESCU, S. BLAGA, LUMINIȚA VIDA SIMITI, ANCA CRISTEA, ȘOIMIȚA SUCIU, ADRIANA MUREȘAN, NICOLETA DECEA: Behavior of some oxidative stress parameters in patients with angina pectoris depending on associated traditional risk factors	66
M. AL-NAJDAWI, N. MIRON, V. CRISTEA: Non organ specific auto-antibodies in hepatitis C patients undergoing hemodialysis	71
LĂCRĂMIOARA ANA MOLDOVAN, N. HÂNCU: The cardiovascular risk in persons with and without blood glucose abnormalities	77
CECILIA LAZEA, PAULA GRIGORESCU-SIDO, RODICA MANASIA, SIMONA OPRÎȚA: Cardiac malformations in 21 trisomy	89
DANA ALEXANDRESCU, MILENA MAN: Estimation solitary pulmonary nodules probability of malignancy with Swensen model	96

Experimental and Laboratory Research

H. ZUMPELOULIS: Effect of Simvastatin on Nitric Oxide synthesis in rat adjuvant-induced arthritis	100
---	-----

ADELA. MATEI, FR. GRIGORESCU-SIDO: Normal morphogenesis of median structures of the head	105
--	-----

Dental Medicine

CODRUȚA NICOLA, SORINA SAVA, CATRINEL GHEORGHIU, ADRIANA CARACOSTEA: Composite resins used in direct restorations - review	114
--	-----

MONA IONAȘ, ADA DELEAN, T. IONAȘ: Stereo microscopy investigation of adhesives layers formed by two dental adhesives with different hidrophilicity: study <i>in vitro</i>	120
---	-----

Pharmacy

I.D. POSTESCU, MARCELA ACHIM, PIROSKA VIRAG, CORINA TATOMIR, MARIA PERDE-SCHREPLER, DOINA COLCEAR, I.V. CERNEA: <i>In vitro</i> chemoprotective effects of a palm oil containig tocotrienols	126
--	-----

SIMONA MIREL, F. NEAG, MARIA NEAG: Research regarding synthetic polymers used as biomaterials	133
---	-----

In memoriam

A. ROTARU: Professor Dr. Horațiu Doroga	138
---	-----

University life

C. BÂRSU: Days of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 6 - 7 December 2007	140
--	-----

Book review

H. POPESCU: Contributions to the pharmacy history from Oradea city (I. BUDAHAZY)	143
--	-----

CONTRIBUȚII ALE MEDICINEI CLUJENE LA STUDIUL UNOR MECANISME IMPLICATE ÎN PATOGENEZA SINDROMULUI METABOLIC

M. CUCUIANU¹, IOANA BRUDAȘCĂ²

¹ Clinica Medicală I

² Disciplina de Biochimie Clinică UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

Rezumat

Conform datelor din literatură sindromul metabolic ar consta din triada lipidică (trigliceride crescute, HDL colesterol redus, prezența unor particule de LDL mici și dense), la care se asociază hipertensiunea arterială și o stare protrombotică, iar toate aceste anomalii s-ar explica prin rezistența la insulină. Importanța exagerată acordată rezistenței la insulină este pusă la îndoială, dar asocierile morbide mai sus menționate constituie o realitate sesizată în mai multe centre clinice, în mod independent. Grupul de cercetători din Cluj, condus de regretatul profesor Aurel Moga a abordat această problemă în urmă cu aproape 50 de ani, insistând asupra rolului patogen al unor factori sociali. Astfel, au fost aduse dovezi conform cărora schimbarea drastică a modului de viață prin trecerea individului de la o muncă necesitând efort fizic la o muncă sedentară în administrație, cu responsabilitate sporită și pentru care individul nu avea o pregătire corespunzătoare se soldează cu stări conflictuale și anxietate, favorizând dereglarea unor mecanisme de control al aparatului circulator și metabolismului, ducând la apariția sindromului bolilor asociate. Același colectiv din Cluj a remarcat exacerbarea manifestărilor clinice și electrocardiografice ale unui sindrom coronarian în cursul puseelor de endocardită reumatică recidivantă, subliniind importanța patogenică a asocierii proceselor inflamatorii și ateromatoase. Încercând să explice legătura dintre dislipidemia aterogenă și starea protrombotică, colectivul clujean a evidențiat o creștere importantă a potențialului antifibrinolitice în plasma subiecților hiperlipidemici. Cercetări ulterioare au demonstrat că deficitul activității antifibrinolitice s-ar datora nu numai creșterii inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI-1) și α_2 antiplasminei dar și creșterii semnificative a factorului XIII stabilizator al fibrinei. Argumente de ordin circumstanțial sugerează că sub efectul unui exces de acizi grași liberi și de citokine proinflamatorii eliberate de țesutul adipos visceral în circulația portală, la care se adaugă hiperinsulinismul are loc o stimulare sinergică și coordonată a sintezei hepatice de trigliceride și de proteine incluzând inhibitori ai fibrinolizei și factori procoagulanți.

Cuvinte cheie: *sindrom metabolic, acizi grași liberi și citokine în fluxul portal, dislipidemie aterogenă, stare protrombotică*

Conform unei definiții relativ mai recente și mai complete dată în 1998 de către Grundy (1), sindromul metabolic ar consta din prezența la același ins a triadei lipidice (trigliceride crescute, HDL colesterol scăzut, plus existența unor particule de LDL mai mici și mai dense), asociată cu hipertensiune arterială, cu rezistență la insulină (cu sau

fără intoleranță la glucoză) și cu o stare protrombotică. De notat că în urmă cu 10 ani, în 1988, Reaven (2) a încercat ca pe baza unei serii de cercetări să explice aceste asocieri morbide pe seama unui mecanism patogenetic comun, insistând asupra rolului jucat de rezistența la insulină. Deși obezitatea nu fusese inițial inclusă în lista anomaliilor legate patogenetic de rezistența la insulină, Reaven a recunoscut că supragreutatea se corelează cu rezistența la insulină și/sau cu hiperinsulinism, iar complexul de anomalii mai sus menționate la care s-a adăugat și diabetul zaharat tip 2 a devenit cunoscut sub denumirea de sindrom X sau sindrom Reaven, acceptându-se ulterior de către Organizația Mondială a Sănătății (WHO) termenul de sindrom metabolic (3).

Problema a suscitat mult interes în continuare, ducând la proliferarea articolelor axate pe această temă. De fapt, conform unui articol publicat în 2005 (4), s-au putut detecta pe Medline între 1988 (data publicării articolului lui Reaven) și 28.01 2005 un număr de 3948 studii clinice și 4646 citări utilizându-se cuvintele cheie „sindrom X”, „sindrom al rezistenței la insulină”, sau „sindrom metabolic”.

În contextul unor atât de numeroase publicații pe tema sindromului metabolic ne putem întreba dacă mai au rost alte tentative de abordare și de publicare în acest domeniu. De precizat că patogeneza sindromului metabolic este incomplet elucidată, că definirea sindromului metabolic pe baza criteriilor actuale este controversată, că unificarea etiopatogenetică pe baza rezistenței la insulină este incertă și că diagnosticul de sindrom metabolic nu ar avea o importanță evidentă pentru practica medicală (4). Se mai contestă și includerea obligatorie a diabetului zaharat în sindromul rezistenței la insulină (4). În acest sens sunt de menționat studiile efectuate de Ionescu-Târgoviște, conform cărora diabetul de tip 2 nu poate fi conceput decât în contextul perturbării etapelor de procesare și de secreție a insulinei, consecutive unei disfuncții a celulelor beta din pancreasul endocrin (5). Trebuie recunoscută și existența unei discrepante între cercetările privitoare la patogeneza sindromului metabolic și atitudinea medicului practician în fața unui caz care prezintă asocierile morbide tipice acestui sindrom. S-a putut astfel constata că utilizarea codului numeric pentru sindrom metabolic este extrem de rară, medicii limitându-se să codifice pentru hipertensiunea arterială, pentru obezitate sau pentru hiperlipidemie (6). O astfel de atitudine este regretabilă, deoarece recunoașterea și codificarea corectă a acestui sindrom atrage atenția asupra asocierii unor factori de risc cardiovascular. Cu alte cuvinte, constatarea unei hipertensiuni arteriale îndeamnă la căutarea unei dislipidemii aterogene, și sugerează posibilitatea dezvoltării unor complicații trombotice la un pacient coronarian hiperlipidemic. În plus, incertitudinile legate de etiopatogeneza stimulează cercetările în domeniu.

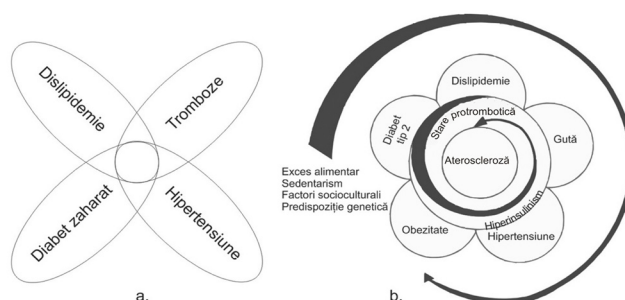


Fig.1. Reprezentarea schematică a bolilor asociate patogenetic și constituind factori de risc cardiovasculari

a) în concepția lui Bjork (7)

b) conform colectivului de la Dresda (RDG) coordonat de prof. Haller (8).

De notat că schemele nu includ rezistența la insulină, iar hiperinsulinismul apare a fi atribuit supraalimentației și obezității, iar autorii germani din RDG acordă atenție factorilor socioculturali.

Sindromul bolilor asociate

Puțini medici tineri își mai aduc azi aminte că observația clinică a sesizat frecvența asociere a obezității cu hipertensiunea arterială, dislipidemia și complicațiile trombotice ale aterosclerozei, cu mulți ani înainte ca Reaven să fi insistat asupra rezistenței la insulină. De fapt, așa cum se vede și din figura 1, în reprezentările imaginate de Bjork (7) și de Haller (8), asocierile dintre hipertensiune, dislipidemie, diabet și trombofilie nu apar ca fiind o consecință a rezistenței la insulină, iar hiperinsulinismul a fost pus pe seama excesului alimentar și a obezității. De subliniat importanța acordată de autorii germani din RDG (țară socialistă) factorilor de mediu între care includ și factori socio-culturali (8).

La Cluj, profesorul Aurel Moga a abordat problema „bolilor asociate” în urmă cu aproape 50 de ani pornind de la observația clinică și beneficiind de o cazuistică deosebit de ilustrativă. El a adus o contribuție originală referitoare la rolul patogen al stărilor de stress și anxietate legate de dificultățile de adaptare la un nou stil de viață.

De fapt, în calitatea lui de cardiolog cu renume a fost solicitat să urmărească evoluția stării clinice a „nomenclaturii comuniste”, și a fost surprins să constate deosebit de frecvența asociere a supragreutății cu hipertensiunea arterială și cu dislipidemie la astfel de persoane, care ulterior au dezvoltat leziuni aterosclerotice ale coronarelor. Cu recunoscutele lui logică și dorință de afla cauza bolilor, profesorul Moga a sesizat că în majoritatea cazurilor era vorba de fiii de țărani săraci care până la vârsta de 14-15 ani munciseră din greu în agricultură și avuseseră parte de o alimentație de tip rural săracă în calorii, sau în orice caz în alimente rafinate. Aceștia, ajunși apoi muncitori în industrie au fost recrutați spre a urma o „școală de partid”, devenind apoi activiști, șefi de cadre sau chiar directori ai unor uzine, beneficiind de o alimentație bogată în calorii, având acces la băuturi alcoolice, dar având parte și de o viață stresantă, având în vedere sarcinile care uneori le depășeau competența, fiind astfel în pericol de a ajunge la „munca de jos” dacă partidul era nemulțumit de rezultate. În multe cazuri evoluția situației sus amintite era de 10-15 ani, implicând dificultăți de adaptare. Aceste observații au fost publicate în acei ani cu multă discreție, arătându-se doar la modul general că schimbarea modului de viață generând stări conflictuale și anxietate se poate solda cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale, a obezității și a bolii coronariene. Întrucât în acei ani eram în perioada exagerării nervismului Pavlovian, s-a insistat asupra unei posibile dereglări a centrilor hipotalamici cu rol în controlul și coordonarea metabolismului, apetitului și vasomotricității (9-12).

Trebuie să recunosc că unii dintre noi am privit cu reținere o astfel de interpretare care avea prea puțină fiziopatologie biochimică detaliată. Situația politică dar și necunoașterea temeinică a limbii engleze de către generația profesorului Moga a făcut ca aceste observații să rămână publicate în reviste cu circulație limitată și doar în limba română, cu rezumate în limbile rusă și franceză.

O astfel de situație a fost cu atât mai regretabilă, cu cât date recente din literatură insistă asupra rolului unor factori sociali și a stărilor de tensiune psihoemoțională în patogeneza bolilor cardiovasculare. De fapt, s-a putut dovedi experimental că expunerea șobolanilor la stresori fizici (șocuri electrice la nivelul labei piciorului) sau psihici (reflex condiționat) se soldează nu numai cu activarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal (creșterea nivelurilor plasmatice de ACTH și corticosteron), dar și cu nivele plasmatice crescute de interleukină 6 (13), nivelul plasmatic al acesteia crescând și după stimularea β – adrenergică (14). S-a mai arătat că hindușii care se mută din satul lor în marile aglomerări urbane trăind în locuințe improvizate în cartiere ale săracilor prezintă nivele plasmatice de interleukină 6, semnificativ mai crescute decât la semenii lor rămași în sat. Autorii consideră că o astfel de creștere a citokinelor proinflamatorii s-ar datora nu doar condițiilor mai insalubre și expunerii la agenți infecțioși, ci și expunerii la stress psihologic (15).

În legătură cu rolul aterogen al proceselor inflamatorii de mică intensitate (inflamații mocnite) asupra cărora se insistă în ultimii ani (16), trebuie menționată o altă intuiție a profesorului Moga care a relatat încă din 1959 o accentuare a manifestărilor clinice și electrocardiografice la bolnavii coronarieni în cursul unor pusee de endocardită reumatică recidivantă (17). Comentând patogeneza „arteriopatiilor mixte” (aterosclerotice și reumatice) s-a sugerat că nivele plasmatice crescute de inhibitori ai fibrinolizei, semnalate atât în plasma bolnavilor hiperlipidemici, cât și în cursul puseelor de endocardită reumatică ar putea reprezenta o verigă patogenică comună prin care se favorizează acumulările intravasculare de fibrină agravând leziunile aterosclerotice, în timp ce depunerile de fibrină la nivelul aparatului valvular al inimii ar putea contribui la procesul de fibrozare a valvelor (18). Un astfel de proces va fi potențat cu atât mai mult cu cât citokinele proinflamatorii exercită un efect deprimant asupra mecanismelor anticoagulante de la nivelul endoteliilor, potențând efectele protrombotice (19, 20). De notat că sinteza hepatică și endotelială de inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI-1) este stimulată atât de hiperinsulinismul asociat obezității cât și de către citokinele proinflamatorii (21).

Continuând studiile referitoare la rolul proceselor inflamatorii în patogeneza aterosclerozei, un grup de cercetători de la Clinica Medicală I UMF Cluj a demonstrat prezența complexului de atac al membranei (complexul c5b-9), rezultat din activarea sistemului complement în placa ateromatoasă, aducând astfel noi argumente pentru rolul proceselor imune în patogeneza leziunilor aterosclerotice (22).

Alte colective din aceeași clinică au demonstrat creșterea nivelului plasmatic de factor von Willebrand în cazuri de infarct miocardic acut și de angină instabilă, interpretând aceste modificări umorale ca fiind o expresie a reacției de fază acută de la nivelul endoteliilor sub acțiunea unor stimuli adrenergici și a citokinelor proinflamatorii (23-27). De notat că acest mod de interpretare a fost confirmat experimental, demonstrându-se eliberarea de factor von Willebrand în culturile de celule endoteliale la care se adaugă interleukina-1 sau endotoxină (28).

Factorii de risc metabolic și starea protrombotică

Urmărindu-se datele furnizate de protocoalele necropsiilor efectuate în orașul Cluj pe o perioadă de 50 de ani (1907-1957), s-a constatat că în ultimele două decenii incidența infarctului miocardic a crescut disproporționat de mult față de creșterea în timp a incidenței leziunilor aterosclerotice ale aortei și coronarelor. Astfel, în timp ce incidența leziunilor aterosclerotice detectabile necroptice a crescut de trei ori, incidența infarctului miocardic a crescut de opt ori. Autorii acestui studiu au considerat că pentru apariția complicațiilor trombotice trebuie să fi intervenit ceva în plus față de procesul lent de scleroză a coronarelor, iar profesorul Moga a emis încă din 1959 (29) ipoteza dezvoltării unei stări protrombotice cu caracter sistemic, posibil asociată cu supragreutatea și dislipidemia.

Pentru fundamentarea acestei ipoteze s-au inițiat cercetări de laborator, iar primul rezultat relevant a fost detectarea unei importante creșteri a potențialului antifibrinolitic în plasma subiecților hiperlipidemici cu sau fără manifestări clinice care să pledeze pentru existența unor leziuni ateromatoase (30), precizându-se ulterior că lipidele serice nu sunt ele însele inhibitori ai fibrinolizei (31). Inhibarea fibrinolizei în plasma subiecților hiperlipidemici nu părea deci a fi o consecință directă a hiperlipidemiei, anomaliile metabolice și cele protrombotice fiind mai degrabă coordonate, respectiv consecutive unui mecanism patogenetic comun.

Urmărindu-se activitatea fibrinolitică într-un sistem activat cu urokinază, s-a constatat că în comparație cu valorile înregistrate la subiecții de control normolipidemici și normoponderali, inhibarea acestei activități găsită la subiecții hiperlipidemici era mult mai accentuată atunci când efectul inhibitorilor se testa în plasmă decât atunci când se utiliza serul subiecților la care se adăuga fibrinogen (32, 33). S-a presupus deci că în

plasma subiecților hiperlipidemici ar exista o concentrație ridicată a unui factor care se consumă sau se adsoarbe pe fibrină în cursul coagulării. Un astfel de factor s-a dovedit a fi factorul XIII stabilizator al fibrinei, iar testându-se activitatea acestuia printr-o metodă semicantitativă s-au găsit valori semnificativ crescute în plasma pacienților cu hipertrigliceridemie și activități evident scăzute la bolnavi cu ciroză hepatică decompensată, precum și la cazuri de avort septic complicate cu coagulare intravasculară diseminată (34). Aceste rezultate au fost ulterior confirmate printr-o metodă cantitativă bazată pe încorporarea dansilcadaverinei în cazeină sub acțiunea catalitică a factorului XIII (35, 36).

Ameliorarea tehnicilor de investigare în domeniul hemostazei a permis ca ulterior să se poată demonstra că inhibarea fibrinolizei în plasma subiecților hipertrigliceridemici se datorează nivelelor crescute de inhibitor al activării plasminogenului (PAI-1), la valori de 200% față de subiecții de control, ale α_2 antiplasminei (α_2 AP) la 115% și ale factorului XIII la valori de 140% (35-37). În timp ce creșterea nivelului de PAI-1 în plasma subiecților hipertrigliceridemici era doar o confirmare a datelor din literatură (38), evidențierea creșterii activității factorului XIII a avut un caracter inedit, fiind totodată între primele publicații care au studiat comportamentul unor variabile ale hemostazei în funcție de tipul de hiperlipoproteinemie. S-a putut demonstra că activitatea acestui factor era crescută în tipurile IIb și IV evoluând cu accelerarea sintezei hepatice de VLDL, fiind însă practic nemodificată în cazurile de hipercolesterolemie familială (IIa), cauzată de un deficit de captare a particulelor de LDL la nivelul unor receptori reglabili. Nivelul plasmatic al factorului XIII se corela nu doar cu trigliceridele serice, dar și cu activitatea colinesterazei serice, un marker al proteosintzei hepatice (34-36).

Merită amintit că abia după 27 de ani de la publicarea în *Thrombosis and Haemostasis* a datelor obținute de colectivul din Cluj (34) autori britanici au semnalat creșteri ale F XIII antigen în plasma subiecților cu rezistență la insulină și hipertrigliceridemie (39, 40). De menționat că factorul XIII exercită un rol important în controlul fibrinolizei, sub acțiunea lui având loc o încorporare de α_2 AP în rețeaua de fibrină, inhibându-se astfel plasmă generată în tromb (41).

De fapt, creșterea nivelului plasmatic de F XIII în plasma subiecților hipertrigliceridemici se asociază cu o prelungire a timpului de liză al cheagului de sânge diluat, iar scăderea concentrației plasmatice a acestui factor în plasma bolnavilor cu ciroză hepatică decompensată este însoțită de o accentuată accelerare a timpului de liză. În toate aceste cazuri, inhibarea „in vitro” a activității F XIII cu paraclormercuribenzoat (PCMB) duce la o accelerare a fibrinolizei (34, 42).

Se ridică însă problema mecanismelor prin care se asociază o dislipidemie cu creșteri ale nivelurilor plasmatice de factor XIII, α_2 antiplasmină și PAI-1. În acest sens, trebuie arătat că și nivelul altor proteine și enzime de proveniență hepatică s-a dovedit a fi semnificativ crescut în plasma subiecților cu tipurile IIb și IV de hiperlipoproteinemie. Așa s-a constatat a fi cazul pentru colinesteraza serică (CHE), gamaglutamiltransferază (GGT), lecitincolesterolaciltransferaza (LCAT), factorii VII și X ai coagulării, precum și proteinele C și S cu efect anticoagulant (43-48). Valori crescute ale proteinei de transfer a esterilor de colesterol (CETP) și ale lipazei hepatice au fost de asemenea găsite în serul subiecților supraponderali și hipertrigliceridemici, contribuind la producerea unui profil aterogen al lipoproteinelor la acești pacienți (49-51). Chiar și nivelul antitrombinei III (AT III) este moderat crescut în plasma bolnavilor cu ateroscleroză, fără a se fi putut stabili o legătură evidentă cu dislipidemia (52), fiind mai probabil o consecință componentei inflamatorii a aterosclerozei.

De menționat că activitatea colinesterazei serice și nivelele plasmatice de PAI-1 și fibronectină (FN) au fost semnificativ mai crescute, iar timpul de liză al cheagului de sânge diluat a fost mai prelungit în cazul bărbaților cu obezitate abdominală decât în cazul femeilor obeze cu localizare preponderentă a depozitelor adipoase pe coapse și pe fese (53-55). O serie de studii clinice insistă asupra rolului patogen al unui exces de acizi grași

liberi eliberați în circulația portală din țesutul adipos perivisceral hipertrofiat (56-64).

Pe de altă parte, s-a demonstrat experimental că acizii grași liberi (AGL) și insulina stimulează sinteza de proteine în culturi de hepatocite umane sau în ficatul de șobolan perfuzat, iar între proteinele sintetizate s-au identificat PAI-1 și fibronectina (55-70). Coroborând datele clinice cu cele obținute experimental s-a conceput schema ilustrată de figura 2.

Argumentele de tip circumstanțial prezentate mai sus au fost recent mai direct demonstrate prin experiențe pe voluntari sănătoși normolipidemici cărora li s-a produs timp de 6 ore hipertrigliceridemie (infuzii i.v. de Intralipid), hiperglicemie (infuzii i.v. de glucoză 30%, precum și un hiperinsulinism reactiv, ajungându-se la valori medii de 425 mg/dl trigliceride, o glicemie medie de 200 mg/dl, și un nivel crescut al insulinemiei care ajunge la 42 μ g/ml. Ca urmare a acestor modificări de ordin metabolic s-a produs după 6 ore și o creștere evidentă a nivelului plasmatic de PAI-1 de la $7,4 \pm 1,1$ ng/ml la 15 ± 5 ng/ml, această creștere menținându-se timp de alte 6 ore (71).

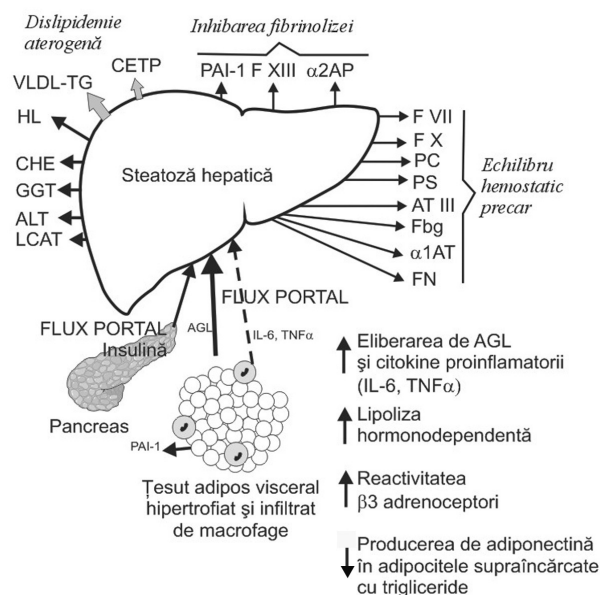


Fig.2. Reprezentarea schematică a mecanismelor prin care un exces de acizi grași liberi și de citokine proinflamatorii ajunse în circulația portală în asociere cu hiperinsulinismul duc la încărcarea cu lipide a ficatului și la stimularea sintezei hepatice de lipoproteine și proteine.

AGL – acizi grași liberi; ALT – alaninaminotransferază; LCAT – lecitin-colesterolaciltransferază; GGT – gamaglutamiltransferază; CHE – colinesterază, HL – lipază hepatică; TG – trigliceride; CETP – proteina de transfer a esterilor de colesterol; PAI-1 – inhibitor al activatorului tisular al plasminogenului; F XIII – factor XIII stabilizator al fibrinei; α 2 AP – α 2 antiplasmină; FVII, FX – factori ai coagulării dependenți de vitamina K; PC, PS – proteină C și proteină S cu rol anticoagulant; AT III – antitrombină, Fbg – fibrinogen; α 1 AT – α 1 antitripsină; FN – fibronectină

Schemă bazată pe argumente de ordin circumstanțial conform datelor din literatură (34-71). Detalii în text. De notat că producerea de PAI-1 poate avea loc și în endoteliile vasculare și în țesutul adipos, dar principala sursă rămâne ficatul.

Mecanismele ilustrate în figura 2 sunt în măsură să explice dislipidemiile aterogene, întrucât creșterea asociată a trigliceridelor din VLDL și a proteinei de transfer a esterilor de colesterol favorizează transferul acestor esteri din HDL și din LDL spre lipoproteinele bogate în trigliceride, la schimb cu trigliceridele care vor fi însă hidrolizate sub acțiunea lipazei hepatice, al cărui nivel este de asemenea crescut la acești subiecți (49-51, 78). Ca urmare a acestor acțiuni vor rezulta particule de HDL mai delipidate

(scăderea HDL colesterolului) și particule de LDL mai mici, mai dense și mai aterogene. Creșterea concomitentă a unor factori procoagulanți și anticoagulanți (26, 46-52) va produce un echilibru hemostatic precar, care va putea fi relativ ușor dereglat în caz de activare brutală a coagulării pe fondul unui proces inflamator producând o disfuncție a endoteliilor (19,20) și al unei persistente inhibări a fibrinolizei (30).

Deoarece un exces de acizi grași liberi (AGL) în circulație va inhiba NO sintetaza și implicit producerea factorului de relaxare derivat din endotelii (EDRF), s-a sugerat că acest mecanism ar putea contribui la hipertensiunea arterială a pacienților cu obezitate abdominală (72,73). Relevanța unui astfel de mecanism trebuie însă privită cu rezervă, având în vedere complexitatea mecanismelor neuromorale care reglează tonusul vascular.

Contribuțiile aduse de medicina clujeană la patogeneza bolilor asociate reiese din lista referințelor, fiind intercalate cu alte date din literatură. De notat că în domeniul cercetărilor medicinei clinice și de laborator este destul de greu de stabilit priorități, deoarece ideile născute din observația clinică se pot ivi simultan în mai multe centre medicale, iar numărul extrem de mare și în continuă proliferare al publicațiilor în acest domeniu îngreunează și mai mult stabilirea întâietății. Chiar dacă nu au pus piatra de temelie, cercetările efectuate în Cluj au așezat câteva cărămizi la edificarea concepției despre bolile asociate patogenice.

Bibliografie

1. GRUNDY S.M.: Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 1998, 81 (4A), 18 B-25 B
2. REAVEN G.M.: Role of insulin resistance in human diseases (syndrome X): an expanded definition. *Ann Rev Med*, 1993, 44, 121-131
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Report of a WHO consultation*, Geneva, World Health Org 1999
4. KAHN R., BUSE J., FERRANNINIE E., STERN M.: The metabolic syndrome, time for a critical appraisal. *Diabetes Care*, 2005, 28(9), 2289 -2304
5. IONESCU TÂRGOVIȘTE C.: For a new paradigm of diabetes. *Rom J Int Med* 2007, 45 (1), 3 -15
6. REYNOLDS K., MUNTNER P., FONSECA V.: Metabolic syndrome moderated or underdiagnosed. *Diabetes Care*, 2005, 28 (7), 1831 -1832
7. BJORK G.: Factors contributing to the etiology of cardiovascular disease. *Cor et vasa (Praha)*, 1964, 6(3), 169 -177
8. HALLER H.: Das methabolische Syndrom. *Akt. Ehrnahr.*, 1989, 14, 309-314
9. MOGA A., PITEA P., COFARU D., SIMPLĂCEANU A.: Contribuții la studiul etiopatogenic al obezității. *Stud Cerc Med Cluj*, 1959, 10, 164-179
10. MOGA A., COFARU D., PITEA P., ARGINTARU D.: Rolul unor factori endocrini și nervoși în etiopatogenia aterosclerozei. *Stud Cerc Med Cluj*, 1961, 12, 77-91
11. MOGA A., PITEA P., COFARU D. Corelații clinice și etiopatogenice în boala hipertonică. *Stud Cerc Med Cluj*, 1963, 14, 13-21
12. MOGA A., CUCUIANU M., ORHA I., VLAICU R.: *Hipertensiunea arterială și ateroscleroza*. Editura Medicală, București, 1970
13. ZHOU D., KUSNECOVA W., SHURIN M.R., DE PAOLI M., RABIN B.S.: Exposure to physical and physiological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 1993, 133, 2523 -2530.
14. MOHAMED ALI V., BULMER K., COPPACK S.W., PINKEY J. H.: β adrenergic

- regulation of proinflammatory cytokines in humans in vivo. *Endocrinology*, 1998, 39, 1-4 (abstract)
15. YUDKIN J.S., YAJNIK C.S., MOHAMAD A.J., BULMER K.: High levels of proinflammatory cytokines and leptin in urban but not in rural indians. *Diabetes Care*, 1999, 22(2), 363-364 (abstract)
 16. HOTAMISLIGIL G.S.: Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444, 860-867
 17. MOGA A., HĂRĂGUȘ S., VLAICU R., DOBOȘI T., OPINCARU A.: Rolul proceselor inflamatorii și aterosclerotice în unele afecțiuni arteriale. *Probleme de cardiologie*, 1959, 4, 63-70
 18. MOGA A., CUCUIANU M., PITEA P.: Contribuții la patogeneza arteriopatiilor mixte. *Medicină Internă*, 1961, 13, 1089-1095
 19. BEVILACQUA M.P., GIMBRONE M.A.: Inducible endothelial function in inflammation and coagulation. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis*, 1987, 13, 425-433
 20. MOORE K.L., ESMON C.T., ESMON W.L.: Tumor necrosis factor leads to internalization and degradation of thrombomodulin from the surface of bovine endothelial cells in culture. *Blood*, 1989, 73, 159-165
 21. DAWSON S., HENNEY A.: The status of PAI -1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease, a review. *Atherosclerosis*, 1992, 95, 105-117
 22. VLAICU R., NICULESCU F., RUS H.G., CRISTEA A.: Immunohistochemical localization of the terminal c5b-9 complement complex in human aortic fibrous plaque. *Atherosclerosis*, 1985, 57, 163-177
 23. CUCUIANU M., MISSITS I., OLINIC N., ROMAN S.: Increased Ristocetin-cofactor in acute myocardial infarction: a component of the acute phase reaction. *Thromb Haemost*, 1980, 43, 41-44
 24. CUCUIANU M., CRISTEA A., ROMAN S., RUS H.G., MISSITS I., PECHET L.: Comparative behavior of the components of the factor VIII complex in acute myocardial infarction. *Thromb Res*, 1983, 30, 487-497
 25. MURESAN A., OLINIC N., VIDA SIMITI L., CRISTEA A., BODIZS G., PAP D.: Proteina C reactivă și factorul von Willebrand în angina pectorală instabilă. *Clujul Medical*, 1996, 61, 32-42
 26. OLINIC D., BRUDAȘCĂ I., COLHON D., STOIA M., CUCUIANU M.: Increased plasma factor VIII:c activity in patients with unstable angina pectoris. *Rev Roum Med Int*, 1996, 34, 65-71
 27. CUCUIANU M., BODIZS G., BRUDAȘCĂ I., CUCUIANU A., ALDICA M.: High von Willebrand factor plasma levels: a component of the acute phase reaction. *Clujul Medical*, 1994, 67(3-4), 348-355
 28. SCHORER A.E., MOLDOW C.F., RICK M.E.: Interleukin -1 or endotoxin increases the release of von Willebrand factor from human endothelial cells. *Bri J Haematol*, 1987, 67, 193-197
 29. PAPILIAN V.V., MOGA A., VLAICU R.: Date statistice pe material necroptic asupra infarctului miocardic la Cluj între anii 1907 și 1957. *Probleme de cardiologie (Acad. RPR)*, 1959, 4, 89-96
 30. MOGA A., BACIU I., PITEA P., CUCUIANU M., SUCIU A.: Sistemul fibrinolitic sangvin în ateromatoza umană. *Stud Cerc Med Cluj*, 1960, 11, 97-107
 31. CUCUIANU M.: Betalipoproteins and euglobulin lysis time. *Thromb Diathes Haemorrh*, 1966, 16, 687-696
 32. LEE K.T., KIM D.N., KEORKARN Y., THOMAS W.A.: Geographic pathology of atherosclerosis and thrombosis: coagulation and clot lysis phenomena in Khoreans on a low fat diet. *J Atherosclerosis Res*, 1966, 6, 203-210
 33. CUCUIANU M., POPESCU T.A., HĂRĂGUȘ S.: Clinical studies concerning inhibition of fibrinolysis in an urokinase activated system, with special reference to

- atherosclerosis and the proteosynthetic function of the liver. *Rev Roum Med Int*, 1972, 9(4), 377-380
34. CUCUIANU M., VASILE A.V., POPESCU T.A., OPINCARU A., CRÎSNIC I., TAPALAGĂ D.: Clinical studies concerning factor XIII: with special reference to hyperlipemia. *Thromb Haemost*, 1973, 30, 480-493
 35. CUCUIANU M., MILOSZEWSKI K., PORUTIU D., LOSOWSKI M.S.: Plasma factor XIII and platelet factor XIII in hyperlipemia. *Thromb Haemost*, 1976, 36, 542-550
 36. CUCUIANU M., RUS H. G., CRISTEA A., NICULESCU F., BEDELEANU D., ROMAN S.: Clinical studies on plasma fibronectin and factor XIII: with special reference to hyperlipoproteinemia. *Clin Chim Acta*, 1985, 141, 273-281
 37. CUCUIANU M., KNAUER O., ROMAN S.: α_2 antiplasmin, plasminogen activator inhibitor and dilute blood clot lysis time in selected disease states. *Thromb Haemost*, 1991, 66(5), 586-591
 38. JUHAN VAGUE I., JUHAN VAGUE P., ALESSI M.C., BADIER C., VALADIER J., AILLAUD M.F., ATLAN C.: Relationship between plasma insulin, triglyceride, body mass index and plasminogen activator inhibitor-1. *Diab Metabol*, 1987, 13, 331-336
 39. MANSFIELD M.W., KOHLER H.P., ARIENS R.A.S., CORMACK L.J., GRANT P.I.: Circulating levels of coagulation factor XIII in subjects with type 2 diabetes and in their first degree relatives. *Diabetes Care*, 2000, 23, 703-705
 40. WARNER D., MANSFIELD M.W., GRANT P.J.: Coagulation factor XIII and cardiovascular disease in UK Asian patients undergoing coronary angiography. *Thromb Haemost*, 2001, 85, 408-411
 41. SAKATA Y., AOKI N.: Crosslinking of α_2 plasmin inhibitor to fibrin by fibrin stabilizing factor. *J Clin Invest*, 1980, 65, 280-297
 42. CUCUIANU M., STEF C., ZDRENGHEA D., POPESCU O.: In vitro effect of p-chlormercuribenzoate upon dilute blood clot lysis time in hyperlipidemia. *Thromb Haemost*, 1979, 42, 929-944
 43. CUCUIANU M., POPESCU T. A., HĂRĂGUȘ S.: Pseudocholinesterase in obese and hyperlipidemic subjects. *Clin Chim Acta*, 1968, 22, 151-155
 44. CUCUIANU M., ZDRENGHEA D., POP M., OPINCARU A.: Increased serum gamma-glutamyltransferase in hypertriglyceridemia: comparison with serum pseudocholinesterase. *Clin Chim Acta*, 1976, 71, 419- 427
 45. CUCUIANU M., OPINCARU A., TAPALAGĂ D.: Similar behavior of lecithin: cholesterol acyltransferase and pseudocholinesterase in liver disease and hyperlipoproteinemia. *Clin Chim Acta*, 1978, 19, 201-209
 46. CUCUIANU M., POPESCU T.A., ROMAN S., BEDELEANU D., PĂIȘ R.: Increased plasma levels of clotting factors VII and X in hyperlipoproteinemia. *Rev Roum Med Int*, 1985, 23, 37-43
 47. CUCUIANU M., BRUDAȘCĂ I., TRIF I., STANCU A.: Clinical studies on plasma protein C. Correlation with serum cholinesterase. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1993, 31, 183-192
 48. BRUDAȘCĂ I., CUCUIANU M., STANCU A., COLHON D.: Plasma protein S antigen (PS:Ag) in selected disease states. *Rev Roum Med Int*, 1994, 32, 29-35
 49. DULLAART R.P.F., SLUITER W.J., DIKKENSCHIEI L.D., HOOGENBERG K., VAN TOL A.: Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activities. *Eur J Clin Invest*, 1994, 24, 188-194
 50. SCHNEIDER J.G., VON EYNATTEN M., SCHIEKOFFER S., NAWROTH P.P., DUGI K.A.: Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care*, 2005, 28, 2181-2186
 51. LAGROST L., GAMBERT P., LALEMANT C.: Combined effect of lipid transfers and lipase on gradient gel, patterns of human plasma LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1994, 14, 1327-1337

52. CUCUIANU M., CRISTEA A., ROMAN S., MISSITS I.: Increased plasma antithrombin III level in hyperlipidemic subjects. *Clin Chim Acta*, 1981, 110, 147-155
53. CUCUIANU M., MARCUȘU C., GRIGA M.: Differences between obese men and obese women concerning serum cholinesterase activity and dilute blood clot lysis time. *Rev Roum Med Int*, 1993, 31, 25-31
54. CUCUIANU M., LANCZEK M., ROMAN S.: Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in obese men and obese women. *Rev Roum Med Int*, 1993, 31, 183-192
55. CUCUIANU M., BODIZS G., DUNCEA I., COLHON D.: Plasma fibronectin in overweight men and women: correlation with serum triglyceride levels and serum cholinesterase activity. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 1996, 7, 779-785
56. KISSEBACH A.H., ALFARSI S., ADAMS P.W., SEED M., FOLKARD I., WYNN V.: Transport kinetics in of plasma free fatty acids, VLDL triglyceride and apoprotein patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 1976, 24, 199-218
57. CUCUIANU M., NISTOR T., HÂNCU N., ORBAI P., MUSCUREL C., STOIAN I.: Serum cholinesterase activity correlates with serum insulin C peptide and free fatty acids levels in patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med*, 2002, 40, 43-51.
58. CASTRO-CABEZAS M., DE BRUIN T.W.A., DE WALK H.W., SHOULDER JANSSEN H., ERKELENS D.W.: Impaired fatty acids metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1993, 92, 160-168
59. CASTRO-CABEZAS M., HALKES C.J.M., ERKELENS D.W.: Obesity and free fatty acids: double trouble. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2001, 11 (2), 134 -142
60. LONNQVIST F., THORNE A., NISELL K., HOFFSTED J., ARNER P.: A pathogenic role of visceral fat beta 3-adrenoceptors in obesity. *J Clin Invest*, 1995, 95, 1109 – 1116
61. ARNER P.: Regulation of lipolysis in fat cells. *Diabetes Reviews*, 1996, 4, 450-463
62. SNIDERMAN A., BALDO A., CIANFLONE K.: The potential role of acylation stimulation protein as a determinant of plasma triglyceride clearance and intracellular triglyceride synthesis. *Curr Opin Lipidol*, 1992, 3, 202-207
63. CHANDRAN M., PHILIPS S.A., CIARALDI T., Henry R.R.: Adiponectin: more than just another fat hormone? *Diabetes Care*, 2003, 26, 2442-2450
64. BJORNTORP P.: Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, 1991, 14, 1132-1143
65. JONES A.L., RUDERMAN N.B., HERRERA M.G.: Electron microscopic and biochemical study of lipoproteinsynthesis in rat liver. *J Lip Res*, 1967, 8, 429-436
66. OWENS M.R., CIMINO C.D.: Synthesis of fibronectin by the isolated perfused rat liver. *Blood*, 1982, 59, 1305-1309
67. VAN GREEVENBROEK M.M.J., VERMEULEN V.M.M.J., DE BRUIN T.W. A.: Familial combined hyperlipidemia plasma stimulates protein secretion by HepG2 cells: identification of fibronectin in the differentiated secretion proteome. *J LipRes*, 2002, 43, 1846-1854
68. KOOISTRA T., BOSMA P.I., TONS H.A.M., VAN DEN BERG A.P., MEYER P., PRINCEN H.M.G.: Plasminogen activator inhibitor 1. Biosynthesis and mRNA level are increased by insulin in cultured human hepatocytes. *Thromb Haemostas*, 1989, 62, 723-728
69. CHEN Y.B., BILLADELLO J.J., SCHNEIDER D.J.: Identification and localization of a fatty acid response region in the human PAI-1 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20, 2697-2701
70. SCHNEIDER D.J., SOBEL B.E.: Synergistic augmentation of expression of PAI-1 induced by insulin, very low density lipoprotein and fatty acids. *Coron Artery Dis*, 1996, 7, 813-817
71. CALLES ESCANDON I., MIRZA S.A., SOBEL B.E., SCHNEIDER D.J.: Induction

- of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor -1 in blood in normal human subjects. *Diabetes*, 1998, 47, 290-293.
72. STEINBERG H.D., TARSHOBY M., MENESTEL R., HOOK G., CRONIN J., JOHNSON A., BAYAZEED B.: Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium –dependent vasodilatation. *J Clin Invest*, 1997, 100, 1230-1239
73. DAVDA R.K., STEPNIAKOWSKI K.T., LU G., ULLIAN M.E., GOODFRIEND T.L., EGAN B.M.: Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C independent mechanism. *Hypertension*, 1995, 26, 764-770

Contributions of the Medical School in Cluj to the study of some mechanisms involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome

M. CUCUIANU, IOANA BRUDAȘCĂ

Summary

According to data in the literature, the metabolic syndrome represents a clustering of the lipid triad (high plasma triglyceride, low HDL cholesterol and the presence of small dense LDL particles) with arterial hypertension and a prothrombotic state, all these disorders being explained by insulin resistance. Although the role of such unifying etiology was reported to be unsure, the above mentioned morbid association remains a recognized fact, having independently been detected in several medical centers. A research team led by the late professor Aurel Moga had approached this problem almost 50 years ago, insisting on the role of social etiopathogenic factors and providing evidence that a change from a labour requiring physical exercise to a sedentary job in the administration, implying responsibility and often surpassing the individual's competence may produce conflicting situations and sustained anxiety, thereby favouring the dysregulation of mechanisms controlling cardioavascular function and the metabolism, thus leading to the development of the „associated diseases syndrome”. The same clinicians had noticed a deterioration of the coronary patients clinical condition during bouts of recurrent rheumatic endocarditis, and stressed the pathogenic role of an inflammatory associated process. Trying to explain the association of atherogenic dyslipidemia with the prothrombotic state, a research team from Cluj emphasized in 1960 an important increase in the antifibrinolytic potential in atherosclerotic hyperlipidemic patients. Later on it could be specified that impaired fibrinolysis was due to not only high plasma levels of plasminogen activator inhibitor (PAI – 1) and of α_2 antiplasmin, but also a significant increase of plasma fibrin stabilizing factor XIII. Circumstantial evidence is highly suggestive that an excess of free fatty acids and proinflammatory cytokines released into the portal flow from an enlarged visceral adipose tissue would synergically with hyperinsulinism stimulate the hepatic synthesis of triglyceride and of proteins including inhibitors of fibrinolysis and procoagulant factors.

Keywords: metabolic syndrome, free fatty acids and cytokines in the portal flow, atherogenic dyslipidemia, prothrombotic state.

RADIOLOGIA PNEUMOCONIOZELOR. CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ ILO 2000. SCOPURI. LIMITE. PERSPECTIVE.

C.B. DUMITRU¹, MARILENA OARGĂ², R. IONUȚ²

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj - Clinica Medicina Muncii

²U.M.F. “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca - Catedra de Medicina Muncii

Rezumat

Clasificarea ILO 2000 este folosită la nivel internațional în cadrul unor cercetări epidemiologice, pentru screeningul și supravegherea subiecților expuși la pulberi minerale, precum și în scopuri clinice. Folosirea ei poate duce la o mai bună comparabilitate a datelor privind pneumoconiozele pe plan internațional. Clasificarea face posibilă descrierea și inventarierea sistematică a modificărilor radiologice pulmonare cauzate de inhalarea pulberilor minerale. De obicei, se descriu modificările radiologice apărute în orice tip de pneumoconioză, iar pentru clasificare se folosesc numai clișeele din incidență postero-anterioară (PA). Alte incidențe sau alte tehnici de imagistică, în special tomografia computerizată, ar putea fi necesare pentru evaluarea clinică a anumitor cazuri, dar Clasificarea ILO 2000 nu codifică modificările evidențiate prin aceste metode complementare.

Cuvinte cheie: pneumoconioze; clasificarea ILO 2000; scopuri; limite; perspective.

Introducere

Acțiunile concertate ale Biroului Internațional al Muncii (ILO), în vederea profilaxiei, a evaluărilor diagnostice, a tratamentului, precum și a prognozelor sociale privind pneumoconiozele se derulează în timp, de peste 70 de ani.

Realizarea ediției revizuite 2000 a ghidului pentru utilizarea Clasificării Internaționale ILO a Radiografiilor Pneumoconiozelor, a fost posibilă prin activitatea intensă și susținută a multor specialiști și organizații, precum și prin aportul conferințelor internaționale ILO de pneumoconioze și afecțiuni pulmonare ocupaționale (Bochum-Germania 1983, Pittsburg-Pennsylvania 1987, Praga 1992, Kyoto 1997). Un aport substanțial aparține Comitetului de Pneumoconioze al Colegiului american de Radiologie, Institutului Național American de Sănătate și Securitate Ocupațională (NIOSH), Spitalului Rosai din Japonia, Centrului de colaborare OMS pentru Pregătirea Radiologilor din Suedia, Institutului Finlandez de Sănătate Ocupațională, Comitetului German pentru Diagnostic Radiologic al Afecțiunilor Ocupaționale și de Mediu și Institutului de Medicină Ocupațională și Socială al Universității din Cologne.

CLASIFICAREA ILO 2000

Clasificarea ILO 2000 este prezentată în două variante: extinsă și restrânsă.

Clasificarea extinsă are la bază un set de 22 radiografii standard - "setul complet", însoțit de notele explicative aferente. Aceste note explicative au menirea de a reduce ambiguitatea și se bazează pe experiența clasificărilor anterioare ale ILO. Clasificarea restrânsă (prescurtată) este o variantă simplificată a versiunii complete și include componentele majore ale acesteia, inclusiv un set de 14 radiografii - „setul Quad”, alcătuit printr-o selecție a celor mai reprezentative radiografii din "setul complet".

Ghidul de utilizare a clasificării ILO, ediția 2000 nu face referiri la parametrii tehnici de executare a radiografiilor. Pentru obținerea unor radiografii de calitate, care să servească diagnosticului de pneumoconioză, este recomandată parcurgerea unor publicații de specialitate (1-6).

Calitatea tehnică a radiografiei de interpretat se menționează prin încadrarea ei într-unul din cele patru grade după cum urmează:

1. Bună.
2. Acceptabilă, fără defecte tehnice care ar influența negativ calitatea interpretării.
3. Acceptabilă, cu unele defecte, dar rămâne totuși adecvată scopurilor clasificării.
4. Inacceptabilă pentru scopurile clasificării.

Dacă din punct de vedere tehnic calitatea nu este de gradul 1, este necesar un comentariu asupra defectelor tehnice observate.

ELEMENTE DESCRIPTIVE ALE CLASIFICĂRII ILO EDIȚIA 2000 -VARIANTA EXTINSĂ.

MODIFICĂRI ALE PARENCHIMULUI - includ atât opacitățile mici cât și pe cele mari.

Opacitățile mici

Opacitățile mici sunt caracterizate prin: profuzie (densitate), zone pulmonare în care ele sunt prezente (extindere), formă (rotunde sau neregulate) și dimensiuni.

Profuzia (densitatea)

Profuzia se referă la densitatea opacităților mici din zonele pulmonare afectate, iar înregistrarea acesteia se face prin comparație cu filmele radiografice standard. Sunt definite 4 mari categorii de profuzie (0, 1, 2 și 3). **Fiecare categorie are la rândul ei 3 subcategorii :**

Profuzia micilor opacități												
Categoria	0			1			2			3		
Subcategoria	0/-	0/0	0/1	1/0	1/1	1/2	2/1	2/2	2/3	3/2	3/3	3/+

Categoria corespunzătoare profuziei de pe radiografia de interpretat, se alege prin compararea acesteia cu filmele radiografice standard care definesc subcategoria centrală a fiecărei categorii (0/0, 1/1, 2/2, 3/3). De exemplu, o radiografie cu un grad de profuzie considerat a fi similar cu cel din radiografia standard 2/2 pentru care categoriile 1 și 3 nu sunt considerate ca alternative posibile, va fi clasificată 2/2. Categoria 0 desemnează absența, sau prezența opacităților mici, mai puțin dense decât în categoria 1. O radiografie pe care se observă o densitate de opacități mai mare decât cea de pe radiografia standard care ilustrează subcategoria 3/3, va fi clasificată 3/+.

Zonele afectate

Deoarece opacitățile nu au o dispersie (densitate) similară în diverse zone ale ariilor pulmonare, se vor nota și zonele în care nu sunt întotdeauna prezente sau acestea nu sunt observate. Fiecare câmp pulmonar este împărțit în 3 zone (superioară, mijlocie și inferioară) cu ajutorul unor linii orizontale trasate la cca. 1/3 și la 2/3 din distanța între apex și cupola diafragmatică.

Profuzia globală a opacităților mici este înregistrată ca o medie a afectării diverselor zone pulmonare. Toate zonele în care se observă opacități sunt notate indiferent de faptul că este posibil ca unele dintre ele să fie ignorate în aprecierea globală a profuziei.

Forma și dimensiunile

În ceea ce privește forma și dimensiunile opacităților mici, definițiile adoptate servesc drept ghid, radiografiile standard având întâietate. Se notează atât forma cât și dimensiunile opacităților. Sunt acceptate 2 tipuri de forme: rotunde și neregulate. Pentru ambele forme, dimensiunile au fost eșalonate în 3 categorii. Pentru opacitățile mici rotunde, fiecareia dintre cele 3 categorii dimensionale îi este atribuită câte o literă: p, q și r, mărimea acestora fiind ilustrată de radiografiile standard după cum urmează:

p = opacități cu diametre până la 1,5 mm;

q = opacități ale căror diametru este mai mare de 1,5mm, dar nu depășesc cca. 3mm;

r = opacități cu diametre mai mari de 3 mm, fără a depăși 10 mm.

Cele 3 intervale dimensionale ale opacităților mici și neregulate sunt aceleași cu ale celor rotunde, sunt notate cu litere s, t și u și se definesc conform aspectului (lățimii) acestora.

Pentru a nota forma și dimensiunile opacităților mici trebuie să se folosească 2 litere. Se poate înregistra astfel orice combinație de opacități mici. Atunci când se observă opacitățile mici de diferite forme și/sau dimensiuni, litera care codifică forma și dimensiunea predominantă va fi cea de dinaintea semnului “/”, iar cea de după acest semn va desemna tipul de opacități ce apar cu o frecvență mai mică (minoritate).

Opacitățile mari

O opacitate mare este definită ca atare când dimensiunea cea mai mare depășește 10 mm. Clasificarea ILO 2000 definește 3 categorii de opacități mari, astfel :

Categoria A: o singură opacitate având dimensiunea cea mai mare de până la 50 mm sau mai multe opacități mari cu o sumă a dimensiunilor lor maxime care nu depășește 50 mm.

Categoria B: o singură opacitate mare al cărei diametru maxim este mai mare de 50 mm, dar nu depășește echivalentul zonei pulmonare superioare drepte, sau mai multe opacități mari la care suma celor mai lungi diametre (dimensiuni) este mai mare de 50 mm, dar nu depășește echivalentul zonei pulmonare superioare drepte.

Categoria C: o singură opacitate mare ce depășește echivalentul ariei superioare drepte sau mai multe opacități mari a căror dimensiune rezultată prin sumare, depășesc echivalentul zonei pulmonare superioare din dreapta.

ANOMALIILE PLEURALE sunt clasificate în plăci pleurale (îngroșări pleurale), obliterări ale unghiului costodiafragmatic și îngroșări pleurale difuze. Clasificarea ILO 2000, reprezintă un pas înainte în codificarea anomaliilor pleurale (7).

Plăcile pleurale. Plăcile pleurale reprezintă îngroșări pleurale, în general la nivelul pleurei parietale. Ele pot fi constatate la nivelul diafragmului, peretelui toracic (pe radiografii de față sau profil) și în alte locuri, fiind recunoscute uneori doar după calcificările lor. La lectura unei radiografii plăcile pleurale sunt înregistrate ca prezente sau absente. Dacă sunt prezente și localizate la nivelul peretelui toracic ele se înregistrează separat pentru stânga și pentru dreapta. Este nevoie ca plăcile să atingă o grosime de 3 mm pe pentru ca să fie consemnate ca prezente. Se pot diferenția trei categorii de plăci pleurale codificate cu litere a, b, și c și anume:

a - grosime cuprinsă aproximativ între 3 și 5 mm;

b - grosime cuprinsă aproximativ între 5 și 10 mm;

c - grosime peste 10 mm.

Localizarea, calcifierile și extinderea plăcilor pleurale se consemnează separat pentru partea stângă și dreaptă a toracelui. Definițiile cuprinse în instrucțiunile de aplicare

a clasificării care descriu aceste caracteristici au prioritate față de ilustrațiile oferite de radiografiile din setul standard.

Localizarea

Plăcile pleurale pot fi localizate la nivelul peretelui toracic, a diafragmului sau pot avea alte localizări (pleura mediastinală, în cazul localizărilor paravertebrale și paracardice). Prezența sau absența plăcilor pleurale este înregistrată pentru toate sediile și separat pentru dreapta, stânga.

Calcificările

Imaginile radiografice ale plăcilor pleurale pot evidenția arii cu calcificări. Prezența sau absența calcifierilor se va înregistra pentru toate plăcile și separat pentru partea dreaptă și partea stângă.

Extinderea

Extinderea nu se înregistrează în cazul plăcilor de la nivelul diafragmului sau altor localizări, ea va fi înregistrată doar pentru plăcile situate de-a lungul peretelui toracic ca o combinație pentru incidențele față-profil. Extinderea este definită ca lungimea totală a afectării în raport cu proiecția peretelui toracic lateral (de la apex la unghiul costodiafragmatic), pe radiografia toracică postero-anterioară. Sunt prevăzute trei categorii de extindere:

- 1 = lungimea totală până la o pătrime din proiecția peretelui toracic lateral;
- 2 = lungimea totală excede o pătrime, până la o jumătate din proiecția peretelui toracic lateral;
- 3 = lungimea totală excede o jumătate din proiecția peretelui toracic lateral.

Obliterarea unghiului costodiafragmatic

Obliterarea unghiului costodiafragmatic este înregistrată ca absentă sau prezentă, separat pentru dreapta/stânga. Dacă îngroșările pleurale se extind ascendent pe peretele lateral toracic, de la obliterarea unghiului costodiafragmatic, acestea vor fi clasificate ca îngroșări difuze. Obliterarea unghiului costodiafragmatic poate fi prezentă și fără o îngroșare pleurală difuză.

Îngroșarea pleurală difuză se referă la îngroșarea pleurei viscerale. Pe radiografia postero-anterioară nu este întotdeauna posibilă distincția între o îngroșare pleurală parietală și una viscerală. Pentru Clasificarea ILO (2000) îngroșarea pleurală difuză care se extinde ascendent pe peretele toracic lateral se va înregistra ca atare numai în prezența și în continuitate cu obliterarea unghiului costodiafragmatic. Ea va fi consemnată ca absentă sau prezentă de-a lungul peretelui toracic. Când este prezentă se evidențiază din față sau din profil și se înregistrează separat pentru sediul din dreapta sau stânga. Extinderea îngroșării pleurale se codifică similar cu cea corespunzătoare plăcilor pleurale. Pentru ca îngroșarea pleurală să poată fi consemnată ca prezentă la examinarea ei pe radiografia de profil este necesar să prezinte o grosime de aproximativ 3 mm. În cazul în care pentru unele studii, devin necesare relații detaliate cu privire la grosime se va apela la înregistrarea categoriilor de îngroșare pleurală într-o manieră similară procedurii pentru plăcile pleurale folosind simbolurile a, b și c. Prezența calcificărilor și extinderea îngroșărilor pleurale la nivelul peretelui toracic se înregistrează separat de sediu, dreapta sau stânga, așa cum se procedează și pentru plăcile pleurale. Îngroșarea pleurală poate fi adesea observată în regiunea apicală, dar nu va fi înregistrată ca parte a îngroșării pleurale difuze de la nivelul peretelui toracic.

SIMBOLURI SUPLIMENTARE

Pentru înregistrarea aspectelor radiografice importante în relație sau nu cu expunerea la pulberi se folosesc unele simboluri, utilizarea acestora fiind obligatorie. Acestea acoperă mai mult partea descriptivă a anomaliilor prezente, radiografia toracică fiind adesea insuficientă ca și criterii de evaluare etiologică a opacităților. Din aceste motive enunțarea semnificației acestor simboluri necesită adesea o precizare anticipată și anume: “opacități sugestive de” sau “suspect de”. Redăm în continuare simbolurile

recomandate a fi utilizate și semnificația lor (8):

- aa = aspect sugestiv de ateroscleroză la nivelul aortei
- at = îngroșări pleurale apicale semnificative
- ax = coalescența opacităților mici
- bu = bule (bule de emfizem)
- ca = cancer, procese maligne toracice, exclusiv mezoteliomul
- cg = noduli calcificați nonpneumoconiotici (exemplu granuloamele) sau ganglioni
- cn = calcifieri în opacitățile pneumoconiotice mici.
- co = anomalii ale formei și dimensiunii umbrei cardiace.
- cp = modificări sugestive de cord pulmonar
- cv = cavitate
- di = distorsiuni marcate ale structurii intratoracice
- ef = revărsat pleural.
- em = emfizem
- es = calcificări în „coaja de ou” a ganglionilor hilari sau mediastinali
- fr = fractură costală- acută sau veche
- hi = mărirea ganglionilor limfatici necalcificați - hilari sau mediastinali
- ho = plămân cu aspect de “fagure”
- id = contur diafragmatic șters - dacă este afectat mai mult de 1/3 din diafragm
- ih = contur cardiac șters - mai mult de 1/3 din conturul drept sau stâng
- kl = linii Kerley
- me = mezoteliom
- pa = atelectazie în bandă
- pb = benzi parenchimotoase
- pi = îngroșare pleurală la nivelul unei scizuri interlobare
- px = pneumotorax
- ra= atelectazie circumscrisă
- rp = pneumoconioză reumatoidă
- tb = tuberculoză (activă sau inactivă)
- od = alte boli sau anomalii semnificative

Utilizarea clasificării internaționale ILO 2000

Utilizarea eficientă a clasificării internaționale ILO 2000 necesită condiții bune de vizualizare și înregistrare. Recomandările următoare sunt importante în special pentru studii epidemiologice.

Vizualizarea

Negatoscopul pe care privim radiografiile de evaluat și cele standard trebuie să fie suficient de aproape de observator pentru a fi percepute opacitățile de 1 mm diametru, adică la o distanță de aproximativ 250 mm. Este recomandat un negatoscop care să permită plasarea a 3 radiografii, astfel încât radiografia subiectului să fie poziționată între radiografiile standard apropiate.

Interpretarea radiografiilor

Când se face o clasificare a radiografiilor în scopuri epidemiologice este esențial ca radiologul să nu ia în considerare alte informații despre indivizii studiați. Cunoașterea unor detalii suplimentare asupra indivizilor vizați în studiu poate influența clasificarea radiografiilor. Dacă scopul epidemiologic este realizarea unor comparații între două sau mai multe grupuri, atunci radiografiile de la toate grupurile trebuie amestecate și prezentate celui care le citește în ordine aleatorie. Neglijarea acestor principii poate duce la concluzii greșite.

Înregistrarea

Înregistrarea rezultatelor trebuie standardizată și sistematizată pe buletine de interpretare (7).

Numărul citirilor

Este recunoscut că există variații multiple în citirea și codificarea radiografiilor, nu numai de la un cititor la altul (variații inter-observator), dar și între citirile aceleiași persoane la date diferite, (variații intra-observator). Este recomandat ca în studiile epidemiologice să existe doi, preferabil mai mulți cititori și să clasifice radiografiile independent(9).

Obiectivele, limitele și perspectivele clasificării ILO 2000

Clasificarea face posibilă descrierea și inventarierea sistematică a modificărilor radiologice pulmonare cauzate de inhalarea pulberilor minerale. De obicei, se descriu modificările radiologice apărute în orice tip de pneumoconioză, iar pentru clasificare se folosesc numai clișeele din incidența postero-anterioară. Alte incidente sau alte tehnici de imagistică, în special tomografia computerizată ar putea fi necesare pentru evaluarea anumitor cazuri, dar clasificarea internațională ILO nu codifică modificările evidențiate prin aceste metode complementare, limitând utilizarea în domeniul clinic.

Obiectivul acestei clasificări este acela de a codifica modificările radiologice din pneumoconioze într-o manieră simplă și reproductibilă. Această clasificare nu definește entități patologice și nici nu ia în considerare capacitatea de muncă, nu stabilește norme de evaluare a pneumoconiozelor în vederea acordării compensațiilor și nici nu stabilește sau sugerează un nivel de la care compensațiile ar putea fi plătibile.

Când clasificarea este folosită în scopuri clinice, protocolul cere ca cititorii să clasifice doar acele modificări radiologice pe care le suspectează de a fi de origine pneumoconiotică. Nici o modificare radiologică nu este caracteristică pentru expunerea la pulberi, de aceea diagnosticul diferențial al opacităților micro și macronodulare joacă un rol extrem de important (10).

Studii clinice asupra pneumoconiozelor, având la bază investigația computer tomografică (CT), în special cea de înaltă rezoluție (HRCT), arată superioritatea acestei metode imagistice față de radiografia pulmonară standard, în diagnosticul diferențial (11), în evaluarea profuziei și extinderii nodulației specifice pneumoconiozelor (12, 13), dar și în evaluarea anumitor modificări prezente în complicațiile pneumoconiozei, respectiv modificări de arhitectură bronșică, modificări ce sugerează hipertensiunea pulmonară(14), obstrucția bronșică, emfizemul (13, 15) etc.

De aceea perspectiva unei clasificări ILO, adaptată domeniului clinic, care să aibă la bază și investigația CT este apropiată și de dorit. Această clasificare ar fi utilă medicului curant, medicului radiolog, finanțatorilor de servicii de sănătate și sociale, dar cel mai mult pacientului silicotic.

Bibliografie

1. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY: *ACR standard for the Performance of Pediatric and adult Chest radiography*, Reston Va., American College of Radiology, 1997.
2. COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITY: . *European Guidelines on Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Images*, edited by J.H.E. Carmichael et. Al. Report OP-Eur 16260, Luxembourg, 1996.
3. GUIBELALDE E. et al.: Image quality and patient dose for different screen-film combinations, In *British Journal of radiology*, vol. 67, No. 794, Feb. 1994, 166-173.
4. HOLM T., PALMER P.E.S., LEHTINEN E.: *Manual of radiographic technique: VHO Basic radiological System*, Geneva, World Health Organization, 1986.
5. RAVIN C.E., CHOTAS H.G.: Chest radiography, *Radiology*, vol.. 204, No.3 (Sep.),

- 1997, 593-600.
6. INTERNATIONAL LABOUR OFFICE: "Appendix A. Equipment and technology: Guidance notes", prepared by H. Bohlig et al., in *Guidelines for the use of ILO International Classification of radiographs of pneumoconiosis*, Geneva, revised edition 1980, 21-25.
 7. INTERNATIONAL LABOUR OFFICE: *Guidelines for the use of ILO international Classification of radiographs of pneumoconiosis*, Occupational safety and health series, Geneva, revised edition 2000, 39, pp 3-9, 17.
 8. OARGĂ MARILENA: *Medicina Muncii*, Editura Medicală „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2006, 185-187.
 9. MORGAN W.K.C., PETERSON M.R., REGER R.D.: The middling tendency : A possible source of bias in the interpretation of chest pneumoconiosis, *Arch Environ Health* 29: 334-337.
 10. GEORGESCU S.A., ZAHARIA C.: *Ghid de diagnostic radiologic diferential mediastino-pulmonar*, Editura Intelcredo Deva 1998, 61-83.
 11. WEBB W.R., MULLER N.L., NAIDICH D.P.: *High Resolution CT of the lung*, 3rd edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, 303-309.
 12. REMY-JARDIN M., BEUSCART R., SAULT MC., et.al: Subpleural micronodules in diffuse infiltrative lung diseases. Evaluation with thin-section CT scans, *Radiology*, 1990, 177, 133-139.
 13. GEVENOIS P.A., SERGENT G., DE MAERTELAER V., et. al.: Micronodules and emphysema in coal mine dust or silica exposure; relation with lung function, *Eur Respir J*, 1998; 12: 1020-1024.
 14. KURIYAMA K., GAMSU G., STERN RG., et al.: CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension, *Invest radiol*, 1984
 15. BEGIN R., OSTIGUY G., CANTIN A., BERGERON A.: Lung function in silica-exposed workers: a relationship to diseases severity assessed by CT scan, *Chest*, 1988: 94, 539-545.

Pneumoconiosis radiology. ILO 2000 international classification. Scopes. Limits. Perspectives.

C.B. DUMITRU, MARILENA OARGĂ, R. IONUȚ

Summary

The classification is used internationally for epidemiological research, for screening and surveillance of those in dusty occupations and for clinical purposes. Use of the scheme may lead to better international comparability of data concerning the pneumoconiosis.

The Classification provides a means for describing and recording systematically the radiographic abnormalities in the chest provoked by the inhalation of dusts. It is used to describe radiographic abnormalities that occur in any type of pneumoconiosis and is designed for classifying only the appearances seen on postero-anterior chest radiographs. Other views and imaging techniques, especially computed tomography, may be required for clinical assessment of individuals, but the ILO 2000 International Classification of pneumoconiosis has not been designed to code such finding.

Keywords: pneumoconiosis; ILO 2000 international classification; scopes; limits, perspectives.

BIOLOGIA CELULARĂ ȘI MOLECULARĂ A ESOFAGULUI BARRETT ȘI A EVOLUȚIEI ACESTUIA CĂTRE ADENOCARCINOM ESOFAGIAN

G. SARACI, O. PASCU

Clinica Medicală III, Cluj-Napoca

Rezumat

Adenocarcinomul esofagian ocupă locul trei ca frecvență între cancerele digestive și locul opt între cele mai frecvente tumori maligne în general, fiind o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. În cazul adenocarcinomului esofagian există o leziune preneoplazică, esofagul Barrett, care trebuie urmărită și eventual excizată, după majoritatea opiniilor existente în literatura de specialitate. În cazul tranziției de la esofag Barrett la adenocarcinom au loc diverse modificări moleculare și genice care se manifestă chiar înainte de transformarea morfologică propriu-zisă și a căror supraveghere ar putea stabili tendința evoluțională precum și prognosticul leziunilor deja prezente. Leziunile la nivel molecular și genetic sunt destul de numeroase cuprinzând supresia sau activarea diferitelor gene precum și apariția în cantitate mai mare sau mai scăzută decât în mod normal a diverselor substanțe chimice și produși genici. Multe dintre aceste modificări apar secundar refluxului esofagian mixt, cronic persistent și recurent, astfel că pe lângă urmărirea leziunilor metaplazice trebuie acordată o importanță sporită suprimării refluxului gastroesofagian.

Cuvinte cheie: adenocarcinom esofagian, esofag Barrett, metaplazie, displazie, carcinogeneză

Introducere

În Marea Britanie se înregistrează anual peste 3000 de cazuri noi de adenocarcinom esofagian (1), supraviețuirea la 5 ani fiind de sub 5% (1), cancerul esofagian ocupând locul trei ca frecvență între cancerele digestive și locul opt între cele mai frecvente tumori maligne în lume (2). În Queensland mortalitatea prin adenocarcinom esofagian depășește 7% și este în creștere (3). Există o asociere pozitivă a acestuia cu creșterea IMC (4) precum și cu obezitatea (5), cel mai probabil prin hiperinsulinism și insulinorezistență care pot stimula creșterea celulelor tumorale (6). Adenocarcinomul esofagian se asociază în proporție de 4% cu cancerul de colon (4). Tendința epidemiologică actuală este reprezentată de creșterea incidenței cancerului esofagian în general, cu creșterea incidenței adenocarcinomului și scăderea incidenței cancerului esofagian scuamos (7).

Tranziția de la EB la secvența EB cu displazii și adenocarcinom apare în contextul menținerii și permanentizării expunerii la reflux gastroduodeno-esofagian, fapt ce justifică atribuirea RGE a rolului central în patogeneza EB și a adenocarcinomului esofagian precum și a modificărilor fenotipice la nivel esofagian.

În cadrul transformării metaplazice a mucoasei esofagiene normale precum

și în cadrul malignizării EB se produc activarea sau supresia diferitelor gene precum și prezența în exces sau scăderea concentrației anumitor produși genici sau a anumitor substanțe. Astfel, la nivelul epiteliului esofagian metaplazic cresc concentrațiile de radicali liberi de oxigen, a citokeratinelor 8 și 10, a integrinelor $\alpha 3$ și $\alpha 6$ precum și a produșilor genici ai genelor MMP11, CDC25B și scad concentrațiile citokeratinelor 4, 13, 15, 17, a receptorului γ al acidului retinoic precum și a PAI2 și a S-glutation transferazei (8). Gena Ki 67, spre exemplu, este supresată în EB fără tendință la transformare în adenocarcinom și este exprimată în cadrul progresiei acestuia către adenocarcinom (8).

Chimioprofilaxia progresiei esofagului Barrett fără displazie către esofag Barrett cu displazie ușoară ocupă un rol important după ultimele studii (9) și cuprinde blocarea ireversibilă a COX2 acesta scăzând de asemenea agregarea plachetară, având rol cardioprotector cu atât mai mult cu cât cei cu adenocarcinom esofagian dezvoltat pe EB au un risc crescut de evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare (9).

Biologie celulară și moleculară

Proteina P53 este codificată de gena p53 localizată la nivelul brațului scurt al cromosomului 17, banda 31 (17p31) și are implicații în peste 50% din neoplaziile existente la om (10). Primele referiri la adresa proteinei P53 au acordat acesteia statutul de oncogenă (11) însă cercetările aprofundate (12) au arătat că aceasta este de fapt o proteină supresoare tumorală, în timp ce formele mutante sunt oncogene. Proteina P53 normală are o viață scurtă, în jur a 30 minute (13) și sub formă de oligomeri participă la reglarea ciclului celular, la controlul diferențierii celulare precum și la reparația și sinteza ADN, fiind de asemenea implicată în controlul trecerii de la faza G1 la faza S a ciclului celular. Formele mutante se pot atașa de proteinele normale luând parte la formarea complexelor oligomerice pe care însă le inactivează, sechestrând astfel formele normale și inhibând funcția lor. Prin acest mecanism proteina P53 devine oncogenă.

În adenocarcinomul esofagian dezvoltat pe EB, studiile citogenetice și cromosomiale (14) au decelat pierderi alelice ale cromosomului 17 la nivelul brațului scurt precum și mutații ale genei p53 și nivele crescute de proteine P53 în valoare absolută, cu creșteri marcante ale fracțiunilor mutante, existând o corelație pozitivă între supraexpresia genei p53 și riscul histologic de cancer (14), iar mutațiile la nivelul exonilor 5-8 duc la pierderea funcției biologice a proteinei P53 (15,16).

Gena C-erb 2 este prezentă în stare de supraexpresie în majoritatea cancerelor intestinale (17) iar prezența ei în adenocarcinomul pe EB arată un prognostic mai slab (18), la nivelul membranei bazale normale de la nivelul epiteliului mucoasei gastrice existând o cantitate infimă de produs genic al C-erb 2, nivelele crescând marcant la nivelul metaplaziei Barrett (1).

Produșii genici ai genelor Erb sunt receptori Erb tirozin kinazici, ai căror liganzi sunt reprezentați de către EGF, TGF α , receptori care se găsesc din abundență la nivelul metaplaziei Barrett (19).

Alte oncogene pot fi prezente la nivelul adenocarcinomului esofagian, cum ar fi cele aparținând grupului Myc, Ras, Fos și C-Jun, însă acestea au o importanță redusă (20) în estimarea riscului de evoluție a EB către adenocarcinom și a prognosticului adenocarcinomului, mai utile fiind dozările ACE (antigen carcino-embrionic) și a APNC (antigenul de proliferare celulară nucleară).

Aneuploidia, respectiv instabilitatea genetică manifestată prin conținut anormal de ADN, se corelează bine cu diagnosticul histopatologic de displazie sau de adenocarcinom esofagian dezvoltat pe esofag Barrett (21, 22), aceasta precedând sau acompaniind displazia și cancerul. Celulele aneuploide care evoluează spre adenocarcinom au origine clonală comună (23), riscul maxim de dezvoltare al adenocarcinomului aparând atunci când există mai multe linii clonale aneuploide (24, 25).

Anomaliile cromozomiale apar de asemenea în cadrul tranziției de la EB

la displazie și la adenocarcinom (21), în afară de modificările de la nivelul 17p, care afectează activitatea P53. Mai apar modificări la nivelul genelor APC, MCC, DCC, RB1 și chiar deleții la nivelul cromosomului Y (26).

Modificări în compoziția mucinelor Se consideră că displazia și adenocarcinomul apar aproape exclusiv când epiteliul Barrett este de tip intestinal specializat, deci când există o metaplazie intestinală incompletă (10), acest epiteliu fiind mucosecretor. Astfel pot fi prezente celule mucosecrete caliciforme secretoare de sialomucine și sulfomucine și celule columnare ce înglobează mucine neutre și acide. În acest fel colorațiile histochimice pot diferenția mucine neutre, sulfomucine și sialomucine. Acestea din urmă pot fi O- sau N- acetilate. În 1978 Jass și Felipe (27) descoperă la nivelul stomacului o varietate de metaplazie intestinală secretoare de sulfomucine care a fost denumită metaplazie intestinală de tip III care mai târziu s-a dovedit a fi asociată cu prezența carcinomului gastric. Jass arată o asociere similară între această variantă de metaplazie intestinală și adenocarcinomul dezvoltat pe EB, astfel că se poate concluziona (28) că prezența sulfomucinelor nu trebuie considerată ca un marker specific de stare precanceroasă însă asocierea EB cu prezența sulfomucinelor, precum și depleția sialomucinelor O-acetilate pare a fi un bun marker de displazie și deci de leziune precanceroasă.

Modificări ale ciclului celular La nivelul EB în tranziție spre adenocarcinom esofagian se găsesc în principal trei tipuri de anomalii: accederea unui număr anormal de mare de celule din faza G0 în faza G1, pierderea controlului tranziției din faza G1 în S și respectiv acumularea unui număr mare de celule în faza G2 (29), acestea fiind întâlnite în special la cei cu aneuploidie și displazie severă (21). În progresiunea EB spre adenocarcinom au rol de asemenea TNF α și IL1, acestea fiind eliberate în cantități crescute ca răspuns la refluxul duodeno-gastro-esofagian, activând așa numita cale NF-KB (30). NF-KB cuprinde o familie de factori inductibili ai transcripției cu rol important în reglarea imunității și a răspunsului inflamator, acești factori având un rol cheie în proliferarea celulară și apoptoză. Astfel, TNF α și IL1, eliberați ca urmare a RGE, induc un status anti-apoptotic prin activarea căii NF-KB, fapt ce crește proliferarea celulelor stem la nivelul esofagului, acest lucru dând o importanță aparte supresiei acide în managementul EB (4).

În momentul trecerii de la EB la adenocarcinom se înregistrează o creștere a proliferării celulare (31) ceea ce arată că în cadrul ciclului celular sunt depășite mecanismele de control ale tranziției între faze, respectiv punctele de control (check point) dintre faze, controlate de către diverse cicline cu funcții protein-kinazice. Astfel la nivelul esofagului Barrett apare pe măsura malignizării supraexpresia ciclonei D1 (32) și a ciclonei E (33), scăderea expresiei și pierderea heterozigoției (LOH) la nivelul genei Rb, precum și acumularea importantă de proteine P53 mutante, cu pierderea controlului tranziției G1-S (34). Apare de asemenea inactivarea prin hiperfosforilare (35) sau deleția a genei p16 ce codează o ciclină inhibitoare a complexului ciclonei D1/CDK.

Gena p27 e inactivată în adenocarcinomul esofagian, lipsa produsului genic al acesteia fiind asociată cu o agresivitate mai mare a adenocarcinomului (35).

Acumularea celulară în faza G2, fapt ce apare precoce în progresiunea EB (21) se datorează implicării ciclonei B1 care intervine în faza G2 reglând intrarea în mitoză. FGF1 și FGF2 se găsesc în cantități mari la nivelul EB cu evoluție spre adenocarcinom, la fel și VEGF (vascular endothelium growth factor) având rol în angiogeneză (36), expresia crescută a acestuia din urmă fiind corelată cu prezența precoce a metastazelor ganglionare și la distanță precum și cu un prognostic sumbru. (37, 38).

Integritatea membranei bazale este menținută printre altele și de către complexul calciu-dependent de aderare a caderinei și cateninei de membrană care asigură integritatea epitelială, polarizarea celulei și adeziunea intercelulară. Pierderea comunicării intercelulare și supresia exprimării caderinei E pot facilita apariția metastazelor precoce (38), iar TNF α induce expresia oncogenei c-myc prin intermediul β -caderinei, însă rolul complexului nuclear E caderină – β catenină nu este încă complet elucidat (39). Produsul

genei APC (adenomatous poliposis coli) se leagă de catenină și unește caderinele transmembranale cu filamentele de actină ale citoscheletului, alterarea locusului APC prin hipermetilare fiind întâlnită în majoritatea adenocarcinoamelor esofagiene dezvoltate de EB (40).

Gena COX este hiperexprimată în adenocarcinomul esofagian, produsul genic al acesteia, o glicoproteină membranară cu funcție enzimatică, contribuind la rezistența la apoptoză a celulelor canceroase, inhibiția selectivă a COX 2 scăzând semnificativ proliferarea celulară, crescând indicele apoptotic în rândul celulelor metaplazice și neoplazice (41). Expresia COX 2 s-a dovedit a fi mai mare la nivelul esofagului distal (38), unde este sediul predilect al adenocarcinomului esofagian pe esofag Barrett față de porțiunea proximală. Tot în această zonă se poate decela o cantitate mai mare (42) a sintetazei inductibile a oxidului nitric. Prin mecanism proteinkinazic (43) acidul și sărurile biliare induc activarea COX2.

Gena CDX1 O echipă de cercetători de la Oxford a identificat în 2005 această genă a cărei produs genic este elementul cheie în modificările metaplazice ce apar la nivelul EB, CDX1 având rol în dezvoltarea normală a intestinului și este în mod normal activă la nivel intestinal și supresată la nivel esofagian. Expunerea la săruri biliare și citokinele (44) eliberate cu ocazia inflamației și a stress-ului oxidativ duc la activarea genei și la modificarea celularității esofagiene în sensul apariției metaplaziei de tip intestinal. În continuare se testează dacă aspirina și alte medicamente antiinflamatorii precum și chelatorii de săruri biliare ar putea preveni această activare genică, împiedicând astfel metaplazierea și cancerizarea.

S-glutation transferaza La nivelul EB și al adenocarcinomului esofagian dezvoltat secvențial pe EB s-a demonstrat (45) reducerea activității acestei enzime antioxidante, experiențele folosind anticorpi împotriva GST α , GST μ , GST π și GST microsomal după metoda imunohistochimică pe secțiuni tisulare învelite în parafină.

Protoncogena bcl-2, localizată la nivelul cromosomului 18, codează o proteină cu greutatea moleculară de 26kD a cărei rol este cel de a proteja celulele de apoptoză (46). Există mai multe familii de proteine bcl-2: bclx care blochează apoptoza, heterodimerii bax-bclx sau bax-bcl2 care inhibă supresorii apoptotici (47), la nivelul tractului gastrointestinal aceste proteine fiind identificate imunohistochimic în celulele stem din zona proliferativă, iar expresii aberante ale acestora fiind identificate în diverse precanceroze digestive incluzând displazia adenomatoasă a stomacului, adenoamele colonice și EB (48).

Vilina este o proteină citoscheletică actinoligandă cu greutatea moleculară de 95 kD, exprimată universal la nivelul microvililor celulelor intestinale ce este utilizată ca marker al diferențierii intestinale (49). Expunerea prelungită a mucoasei la acid influențează gradul de expresie al vilinei și, în consecință, diferențierea celulară. Deși apare la nivelul EB cu displazie și în adenocarcinomul esofagian, nu se știe rolul precis al acestei proteine, dar rămâne un marker important în adenocarcinomul esofagian și EB (50).

Alte modificări moleculare și genetice. Cu ocazia tranziției EB către adenocarcinom s-a dovedit pierderea heterozigoției (LOH) la nivelul locusurilor a opt gene supresoare tumorale, printre care genele VHL (3p), APC (5q), CDKN2 (9p), Rb (13q), DICRCG (deleted in colorectal cancer gene) (18q), C gene (21, 51), iar în 5-15% din adenocarcinoame (52) apare fenomenul de instabilitate microsatelitală atât în populația diploidă cât și în cea aneuploidă, sugerând că aceasta ar fi o modificare precoce în evoluția către adenocarcinom și că ar accelera progresia către cancerul invaziv. Genele implicate în erorile de replicare sunt similare cu cele din cancerul colorectal MLH1 și MSH2 (53), în plus aceste modificări pot fi asociate uneori cu mutațiile receptorilor de tip II pentru TGF β și ILGF (54), iar deleția brațului lung (4q) al cromosomului 4 a fost identificată recent (14) ca un fapt aproape constant întâlnit în adenocarcinomul esofagian și cel al joncțiunii gastroesofagiene, ca și mutațiile prin hipermetilarea genei p16/CDKN2A (35).

Hibridizarea genomică comparativă (55) permite identificarea modificărilor numerice a copiilor ADN în cazul adenocarcinomului esofagian dezvoltat pe EB evidențiindu-se creșteri numerice ale copiilor ADN în favoarea genelor SNRPN, GNLY, NMEI, DDX15, ABCB1 (MDR), ATM, LAMA3, MYBL2, ZNF217, TNFRSF6B, MSH2, TERC, SERPINE1, AFM137XA11, IGF1R și PTPNI și scăderi ale acestuia în cazul genelor PDGFB, D17S125, AKT3, RASSF1, FHIT, CDKN2A și SAS (CDK4).

În concluzie putem afirma că alături de etalonul morfologic de evaluare a biopsiilor esofagiene de esofag Barrett (metaplazie fără displazie, displazie grad scăzut, displazie severă, adenocarcinom) testele citogenetice și markerii moleculari capătă o tot mai mare aplicabilitate, având în vedere că uneori aceste modificări sunt mai precoce decât cele morfologice.

Bibliografie

1. JANKOWSKI J., A., HARRISON R.F., PERRY I., BALKWILL F., TSELEPIS C.: Barrett's Metaplasia. *Lancet* 2000;356:2079-2085.
2. ESTUDILLO D. O., ABELARDO M.: *Adenocarcinoma y el esofago de Barrett*: www.smeo.org.mx/gaceta/julio 03
3. BAADE P., COORY M.: Update on Mortality and Incidence Trends for Leading Cancers in Queensland 1982 to 2000. Information Circular nr 63 *Health Information Centre*, Queensland Health, August 2002.
4. LAGERGREN J., BERGSTROM R., NYREN O.: Body Mass as a Risk Factor for Esophageal and Gastric Cardia Adenocarcinoma. *Ann Int Med* 1999; 130: 883-890.
5. LOCKE G.R.3rd, TALLY N.J., FETT S.L. et al.: Risk Factors Associated with Symptoms of Gastroesophageal Reflux. *Am J Med*, 1999; 106(6): 642-649.
6. KIM Y.I.: Diet, Lifestyle and Colorectal Cancer: is Hyperinsulinemia the Missing Link? *Nutr Rev* 1998; 56(9): 275-279.
7. BOTTERWECK A., SCHOUTEN L., VOLOVICS A., DORANT E., VAN DER BRANDT P.: Trends in Incidence of Adenocarcinoma of the Oesophagus and Gastric Cardia in Ten European Countries, *International Journal of Epidemiology* 2000;29:645-654.
8. HOURIHAN R.N., O'SULLIVAN, MORGAN J.G.: Transcriptional Gene Expression Profiles of Oesophageal Adenocarcinoma and Normal Oesophageal Tissues, *Anticancer/Res*, 2003 Jan-Feb; 23 (1A): 161-165.
9. JANKOWSKI J., MOAYYEDI P.: Cost-Effectiveness of Aspirin Chemoprevention for Barrett's Esophagus. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004 96: 885-887.
10. ARMENTA J.A.: Esofago de Barrett *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* - N° 127 -Mayo- 2003, 37-41
11. BRADSHAW R.A., PRENTIS S.: *Oncogenes and Growth Factors*, New York, Elsevier Science Publications Co, 1987.
12. MACARA I.G.: Oncogenes and Cellular Signal Transduction, *Physiol Rev*, 1989, 69: 797.
13. LANE D.: P53, Guardian of Genome, *Nature* 1992, 358: 15-16.
14. RUMPEL C., POWELL S.: MOSKALUK C.A.: Mapping of Genetic Deletion on the Long Arm of Chromosome 4 in Human Esophageal Adenocarcinomas. *The American Journal of Pathology*, 1999; 154: 1329-1334.
15. JANKOWSKI J.: Clonality of Esophageal Carcinomas: Genetic and Epigenetic Events Leading to Loss of Genomic Stability. *Dis Esophagus* 1997, 10:143-144.
16. NOVELLI M.R., WILLIAMSON J.A., TOMLINSON I.P., ELAI G., HODGSON S.V., TALBOT I.C., BODMER W.F., WRIGHT N.A.: Polyclonal Origin of Colonic Adenomas in an XO/XY Patient with FAP. *Science* 1996, 272:1187-1190.
17. FLEJOU J.F., PARAF F., MUZEAU F. et al.: C-erb B2 Oncogen Expression and

- Prognosis in Barrett's Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993, 104 (A401).
18. GRAMLICH T, GROSSL L., FRITSCH C., GANSLER T.: C-erb B2 Protooncogene Expression and Amplification in Barrett's Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993, 104 (A407).
 19. YOSHIDA K., KUIYASU H., YASUIAS W., KITADAI Y. et al.: Expression of Growth Factors and Their Receptors in Human Oesophageal Carcinomas: Regulation of Expression by Epidermal Growth Factor and Transforming Growth Factor Alpha. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 401-407.
 20. Mc GUIGAN J., GIBBONS J.R.P.: Differential Oncogen Expression in the Development of the Barrett's Neoplasia. *Gastroenterology*, 1993, 104 (A178).
 21. REID B.J., SANCHEZ C.A., BLOUNT P.L., LEVINE D.S.: Barrett's Esophagus: Cell Cycle Abnormalities in Advancing Stages of Neoplastic Progression. *Gastroenterology* 1993, 105 (119-129).
 22. SAMPLINER R.E.: Can Medical Treatment Lead to Regression of Dysplasia? In: *The Esophageal Mucosa*. Eds. R. Giulli et al ELSEVIER. Amsterdam, 1994 (1011).
 23. RABINOWITCH P.S., REED B.J. et al.: Progression to Cancer in Barrett's Esophagus is Associated with Genomic Instability, *Lab Invest*, 1989, 60 (65-71).
 24. GAREWALL H.S., SAMPLINER R.E., FENNERTY M.B.: Flow Cytometric in Barrett's Esophagus: What Have We Learned so For?, *Dig. Dis. Sci.* 1991, 36 (548-551).
 25. CAMERON A.J.: Should Flow Cytometric Be Considered as a Routine Investigation in the Monitoring of CLE? In: *The Esophageal Mucosa*. Eds R. Giulli et al. ELSEVIER. Amsterdam, 1994 (1052-1054).
 26. KRISHNABATH K.K., TILANUS H.W., MULDER A.M., VAN DEKKEN H.: Detection of Numerical Chromosomal Aberrations in Barrett's Adenocarcinoma and Barrett's Esophagus by Non-Inotipie in Situ Hybridization to Tumor Reactions. *Gastroenterology* 1992,3, 104 (A1046).
 27. JASS J.R.: Muin Histochemistry of the Columnar Epithelium of the Esophagus: A Retrospective Study. *J.Clin Pathol* 1981, 34 (866-870).
 28. LEE R.G.: Mucins in Barrett's Esophagus: A Histochemical Study, *Am. J. Clin. Pathol.* 1984, 81 (500-503).
 29. FITZGERALD R.C.: Barrett's Oesophagus and Oesophageal Adenocarcinoma: How Does Acid Interfere with Cell Proliferation and Differentiation?. *BMJ Publishing Group Ltd & British Society of Gastroenterology* 2005, 54:21-26.
 30. CASSON A.G.: Esophageal Cancer Biology In: *Esophageal Surgery*, Pearson F.G., Deslauriels J., Ginsberg R.J. et al., Churchill Livinston Inc, 1995: 539-549.
 31. HONG M.K., LASKIN W.B., HERMAN B.E., JOHNSTON M.H., VARGO J.J., STEINBERG S.M., ALLEGRA C.J., JOHNSTON P.G.: Expansion of thr Ki-67 Proliferative Compartment Correlates with Degree of Dysplasia in Barrett's Oesophagus, *Cancer*, 1995; 75: 423-429.
 32. ARBER N., LIGHTDALE C., ROTTERDAM H., HAN K.H., SGAMBATO A., YAP E., AHSAN H., FINEGOLD J., STEVENS P.D., GREEN P.H., HIBSHOOSH H., NEUGUT A.I., HOLT P.R., WEINSTEIN I.B.: Increased Expression of the Cyclin D1 Gene in Barrett's Oesophagus, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 457-459.
 33. SARBIA M., BEKTAS N., MULLER W., HEEP H., BORCHARD F., GABBERT H.E.: Expression of Cyclin E Dysplasia, Carcinoma and Nonmalignant Lesions of Barrett's Oesophagus, *Cancer* 1999; 86: 2597-2601.
 34. KLUMP B., HSIEH C.J., HOLYMAN K., BORCHARD F., GACO V., GRESCHNIOK A., ECKARDT V.F., BETTENDORF U., GREGOR M., PORSCHE R.: Diagnostic Significance of Nuclear p53 Expression in the Surveillance of Barrett's Oesophagus – A Longitudinal Study, *Z Gastroenterol* 1999; 37: 1005-1011.
 35. WONG D.J., BARRETT M.T., STAGER R., EMOND M.J., REID B.J.: P16INK4a

- Promoter is Hypermethylated at a High Frequency in Oesophageal Adenocarcinomas. *Cancer Res* 1997; 57: 2619-2622.
36. SCHWEIGERER L.: Fibroblast Growth Factor and Angiogenesis. *Z Kardiol* 1989;78:12-15.
 37. AUVINEN M.I., SIHVO E.I., RUOHTULA T., SALMINEN J.T., KOIVISTOINEN A., SIIVOLA P., RONNHOLM R., RAMO J.O., BERGMAN M., SALO J.A.: Incipient Angiogenesis in Barrett's Epithelium and Lymphangiogenesis in Barrett's Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2971-2979.
 38. CROSSIN K.L.: Cell Adhesion Meolecules in Embryogenesis and Disease. *Ann N Acad Sci* 1991;615:172-186.
 39. TSELEPIS C., MORRIS C.D., WAKELIN D., HARDY R., PERRY I., LUONG Q.T., HARPER E., HARRISON R., ATTWOOD S.E., JANKOWSKI J.A.: Upregulation of the Oncogene C-myc in Barrett's Adenocarcinoma: Induction of C-myc by Acidified Bile Acid in Vitro, *Gut* 2003; 52: 174-180.
 40. KAWAKAMI K., BRABENDER J., LORD R.V., GROSHEN S., GREENWALD B.D., KRASNA M.J., YIN J., FLEISHER A.S., ABRAHAM J.M., BEER D.G., SIDRANSKY D., HUSS H.T., DEMEESTER T.R., EADS C., LAIRD P.W., ILSIN D.H., HARPOLE D., MOORE M.B., DANENBERG P.V., MELTZER S.J.: Hypermethylated APC DNA in Plasma and Prognosis of Patients with Oesophageal Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1805-1811.
 41. SOUZA R.F.: Molecular and Biologic Basis of Upper Gastrointestinal Malignancy Oesophageal Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11:257-272.
 42. WILSON K.T., FU S., RAMANUJAM K.S., MELTYER S.J.: Increased Expression of Inductible Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase-2 in Barrett's Oesophagus and Associated Adenocarcinomas, *Cancer Res* 1998; 58: 2929-2934.
 43. KAUR BS, TRIADAFILOPOULOS G.: Acid- and Bile- Induced PGE (2) Release and Hyperproliferation in Barrett's Oesophagus Are COX-2 and PKC-epsilon Dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: 327-334.
 44. TOY J.: Researchers Discover Genetic Tregger that Plays a Key Role in Cancer of the Esophagus, *Medical Research News*, Tuesday, 24 May 2005, www.newsmedical.net.
 45. COBBE S.C., SCOBIE G.C., POHLER E., HAYES J.D., KERNOHAN N.M., DILLON J.F.: Alteration of Gluthatione S-Transferase Levels in Barrett's Metaplasia Compared to Normal Oesophageal Epithelium, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 Jan;15(1):41-47.
 46. KORSMEYER S.J.: Bcl 2 Initiates a New Cathegory of Oncogenes Regulators of Death. *Blood* 1992; 80: 879-886.
 47. STAUNTON M.J., GAFFNEY E.F.: Apoptosis. Basic Concepts and Potential Significance in Human Cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 1998; 122:310-319
 48. LU Q.L., ABEL P., FOSTER C.S., LALANI E.N.: Bcl 2: Role in Epithelial Differentiation and Oncogenesis. *Human Pathol*, 1995; 8: 866-869.
 49. LASCAR R., FITZGERALD R.C., TRIADAFILOPOULOS G.: Can Decrease Loss of Expression of Intestinal Markers (Villin) Be Correlated with Development of Dysplasia or Adenocarcinoma? In: Giulli R. *Barrett's Oesophagus*, vol I: 387-389.
 50. KUMBLE S., FAJARDO L., OMARY M.B., TRIADAFILOPOULOS G.: Multifocal Heterogeneity in Villin and Ep-CAM Expression in Barrett's Esophagus. *Int J Cancer*, 1996; 66:48-54.
 51. DOLAN K., GARDE J., GOSNEY J., SISSONS M., WRIGHT T., KINGSNORTH A.N., WALKER S.J., SUTTON R., MELTZER S.J., FIELD J.K.: Alleotype Analysis of Oesophageal Adenocarcinoma: Loss of Heterozygoty Occurs at Multiple Sites. *Br J Cancer* 1998, 78: 950-957.
 52. BRITO M., FILIPE M.I., LINEHAN J., JANKOWSKI J.: Transforming Growth Factor α Expression in Gastro-Oesophageal in Gastro-Oesophageal Tumorigenesis May Reflect Altered Processing of the Precursor Peptide. *Int J Cancer* 1995, 60:27-

- 32.
53. MELTZER S.J., YIN J., MANIN B., RHYU M.G., COTTREL J., HUDSON E., REDD J.L., KRASNA M.J., ABRAHAM J.M., REID B.J.: Microsatellite Instability Occurs Frequently and in Both Diploid and Aneuploid Cell Populations of Barrett's Associated Esophageal Adenocarcinomas. *Cancer Res* 1994, 54: 3379-3382.
54. WANG S., SOUZA R.F., KONG D., YIN J., SMOLINSKI K.N., ZOU T.T., FRANK T., YOUNG J., FLANDERS K.C., SUGIMURA H., ABRAHAM J.M., MELTZER S.J.: Deficient Transforming Growth Factor β 1 Activation and Executive Insulin-Like Growth Factor II (IGFII) Expression in IGFII Receptor Mutant Tumors. *Cancer Res* 1997, 57:2543-2546.
55. ALBRECHT B., HAUSMANN M., ZITZELSBERGER H., STEIN H., SIEWERT J. R., HOPT U., LANGER R., HOFER H., WERNER M, WALCH A.: Array-Based Comparative Genomic Hybridization for the Detection of DNA Sequence Copy Number Changes in Barrett's Adenocarcinoma, *The Journal of Pathology*, July 2004, vol 203, no3: 780-788.

Cellular and Molecular Changes in Barrett's Oesophagus and the Molecular Pathway of Its Evolution to Oesophageal Adenocarcinoma

G. SARACI, O. PASCU

Summary

Oesophageal adenocarcinoma is the third most frequent localization among digestive cancers and the eighth most frequent malignant tumours, being an important cause of morbidity and mortality. As far as oesophageal adenocarcinoma is concerned there is a pre-malignant condition named the columnar lined oesophagus or Barrett's oesophagus, that must be followed-up and is subject to excision, according to the majority opinions existing in literature. During the transition from Barrett's oesophagus to adenocarcinoma, several molecular and genetic changes take place and these changes are prior to morphological changes, being markers for the evolutionary tendency and for the prognostic of already present lesions. Molecular and genetic changes are numerous, including suppression and activation of various genes, as well as the rising or diminishing levels of certain chemical substances or gene products. The majority of these changes are due to the mixed chronic persistent and recurrent oesophageal reflux, so we may conclude that controlling the gastro-oesophageal reflux is as important as the screening of columnar lined oesophagus.

Keywords: oesophageal adenocarcinoma, Barrett's oesophagus, metaplasia, dysplasia, carcinogenesis.

DIAGNOSTICUL RADIO-IMAGISTIC AL TUMORII CU CELULE GIGANTE

I. RAUS¹, I.R. NEGREA², S.A. SFRÂNGEU³

¹ Șef Departament Radiologie-Imagistică Medicală, Spitalul Militar, Cluj-Napoca

² Specialist radiologie-imagistică, doctorand U.M.F. „Iuliu Hațieganu”

³ Clinica Radiologie - Imagistică Medicală Cluj-Napoca, U.M.F. „Iuliu Hațieganu”

Rezumat

Tumora osoasă cu celule gigante afectează vârstele tinere, punând și în prezent probleme de diagnostic diferențial radio-imagistic. Radiografia standard, foarte utilă în diagnosticul localizărilor la nivelul scheletului apendicular, trebuie completată, în lumina noilor metode imagistice moderne, mai ales în cazul localizărilor vertebrale și la nivelul oaselor bazinului, cu examenul computertomografic, ce are rol și în planningul prechirurgical. Imagistica prin rezonanță magnetică desăvârșește diagnosticul prin posibilitatea de studiu tridimensional al tumorii, cu precizarea interesării părților moi și afectării articulare.

Cuvinte cheie: tumora osoasă cu mieloplaxă, diagnostic radio-imagistic.

Generalități

Tumora cu celule gigante, cunoscută și sub denumirea de tumoră cu mieloplaxă sau osteoclastom este o tumoră osoasă relativ rar întâlnită, caracterizată prin prezența celulelor gigante multinucleate. A fost descrisă pentru prima dată de Cooper în secolul XVIII, dar abia în anul 1940 Jaffe și Lichtenstein au definit tumora cu mieloplaxă mult mai strict, reușind s-o diferențieze net de alte tumori.

Această tumoră are caracter primar de obicei, dar poate apărea și ca o complicație rară a bolii Paget a osului (1). De obicei privită ca tumoră benignă, osteoclastomul are o evoluție clinică în general nedureroasă, dar poate recidiva local în 50% din cazuri după tratamentul chirurgical și poate metastaza în plămâni (2, 3).

Date demografice

Tumora cu mieloplaxă reprezintă cam 4-5% din tumorile osoase primare și aproximativ 18,2% din tumorile osoase benigne. Incidența e crescută la pacienții cu Paget osos, la care poate fi o complicație de tip malignizare (1). Tumora poate fi malignă în 5-10 % din cazuri, de obicei prin transformare secundară radioterapiei.

Deși afectează egal toate rasele, se constată o incidență crescută în rândul descendenților de origine asiatică chineză (4). În ceea ce privește repartitia pe sexe, se constată o afectare mai frecventă a femeilor (50-57%). Tumora apare tipic în scheletul matur, între 20 și 40 de ani, cu un vârf al frecvenței între 20 și 30 de ani. Scheletul imatur este afectat doar în 5,7% din cazuri (5, 6). Afectarea vertebrală este mai frecventă la tineri, cam 29% din aceste tumori apărând la pacienții cu vârsta sub 20 de ani.

Afectarea multicentrică, constatată în mai puțin de 1% din cazuri, caracterizează vârstele tinere, cu un vârf al frecvenței între 10 și 20 de ani.

Prezentare clinică

Deși are în general o evoluție asimptomatică, tumora cu mieloplaxă poate produce durere și tumefiere la nivelul segmentului afectat. Pot apărea fracturi patologice în 10% din cazuri (Fig.1). Localizarea vertebrală poate produce prin extensie intracanalară compresia cordonului medular.

METODE DE DIAGNOSTIC RADIO-IMAGISTIC

Radiografia standard

Caracteristicile radiografice principale ale tumorii cu mieloplaxă sunt localizarea, natura litică a leziunilor și absența reacțiilor reparatorii. Tipic, tumora are caracter expansiv, osteolitic, cu leziuni radiotransparente fără osteoscleroză

Este localizată predominant în oasele lungi (85%) și mai rar în oasele late (15%), cel mai frecvent (50% din cazuri) în jurul articulației genunchiului și humerusul proximal (Fig.2). (6, 7, 8).



Fig.1. Fractură patologică survenită pe fondul unei tumori cu mieloplaxă localizată în epifiza femurală distală



Fig.2. Localizare la nivelul humerusului.

Leziunea este radiotransparentă, localizată metafizar, cu aspect de “baloane de săpun”, care nu conțin calcifieri, fără scleroză marginală și fără reacție periostală (7). În 33-57 % din cazuri prezintă septuri în interior, dar acestea sunt mai degrabă expresia creșterii neuniforme a tumorii decât septuri reale.

Sub aspectul delimitării, poate fi difuz delimitată (Fig.3) sau mai bine delimitată (Fig.4), în funcție de gradul de agresivitate și perioada de evoluție. În medie dimensiunea tumorii este de 5-7 cm în momentul diagnosticului.

Majoritatea sunt eccentric, cu localizare subarticulară. Tumora își are originea la nivel metafizar, iar localizarea comună la nivel epifizar se datorează maturizării scheletale. Leziunile precoc pot fi solitare în regiunea metafizară. În acest caz diagnosticul este sugerat de o zonă de tranziție îngustă fără scleroză marginală. Lipsește reacția periostală, aspect caracteristic tumorii cu mieloplaxă (7, 8).

Gradul de confidență al radiografiei standard este destul de ridicat pentru localizările la nivelul scheletului apendicular, în schimb mult mai redusă în localizările vertebrale, unde nu poate fi diferențiată de alte tipuri tumorale. La nivelul coloanei vertebrale tumora se localizează în 5% din cazuri, cel mai frecvent la nivel sacrat, mai ales la pacienții tineri (9, 10). Interesează corpul vertebral și poate invada elementele posterioare. Poate produce colaps vertebral și compresia cordonului medular, mai ales când sunt interesate și elementele posterioare vertebrale.

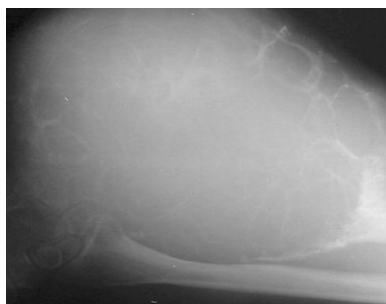


Fig.3. Tumoră cu mieloplaxe malignizată: distrucția corticalei, invazia părților moi.



Fig.4. Delimitare netă pe radiografie.

Unele variante ale osteosarcomului de tip teleangiectatic sau fibrogenic pot fi lipsite de calcificări, pot fi excentrice și se pot extinde subarticular, mimând o tumoră cu mieloplaxe.

Histiocitoamele fibroase maligne apar în grupe similare de vârstă și pot mima osteoclastomul. De asemenea tumorile brune din hiperparatiroidism intră și ele în diagnosticul diferențial radio-imagistic al tumorii cu mieloplaxe.

Condroblastoamele pot fi confundate cu tumora cu mieloplaxe datorită localizării subarticulare, dar prezența calcificărilor și localizarea mai mult epifizară decât metafizară susțin diagnosticul de condroblastom.

Chistul osos anevrismal, ce apare la tineri, intră și el în diagnosticul diferențial când este extins la corticala osoasă subarticulară, aproximativ 29% din acestea fiind însoțite de alte leziuni, din care 39% sunt tumori cu celule gigante (11).

Computertomografia (CT)

Este superioară radiografiei convenționale, în special în evaluarea cotexului, dar și a matricei tumorale.

Aspectul decelat la CT este în mare parte similar celui radiografic (11, 12) (Fig.5 și 6).

Distrucția corticalei și afectarea țesuturilor moi sunt mult mai bine apreciate prin această metodă, ca și nivelurile fluid-fluid, observate ocazional, dar care nu sunt specifice tumorii (7, 8).

Gradul de confidență al examinării CT este mare atunci când se iau în considerare și aspectele radiografice, CT singură neaducând prea multe elemente diagnostice în plus. Totuși, este foarte utilă în cazul localizărilor vertebrale (Fig.7 a și b) sau la nivelul pelvisului (Fig.8 a și b), localizări pentru care radiografia clasică are multiple neajunsuri în caracterizarea leziunii (9, 10). De asemenea, CT este utilă în planificarea actului chirurgical.



Fig.5. Tumoră cu mieloplaxe localizată subarticular la nivelul ulnei distale



Fig.6. Același caz, secțiune CT coronală.



Fig.7 a. Localizare vertebrală (radiografie).

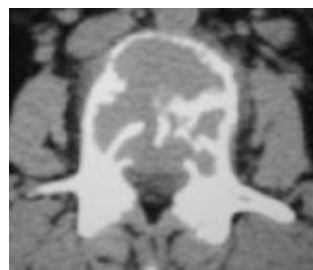


Fig.7 b. Aspect CT al aceluiași caz.



Fig.8a. Localizare pe aripa iliacă stângă (radiografie).

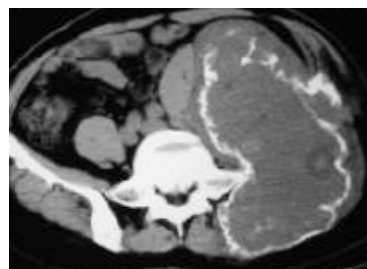


Fig.8b. Aspect CT al aceluiași caz.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

IRM este cea mai bună metodă de diagnostic imagistic, datorită rezoluției tisulare superioare și posibilității de a obține imagini multiplanare. Metoda permite de asemenea diferențierea masei tumorale extinse extraosos de masa musculară.

În secvența T1 tumora cu mieloplaxă prezintă un aspect caracteristic heterogen sau omogen ca și intensitate a semnalului. De obicei tumora prezintă un hiposemnal sau un semnal intermediar în T1, uneori arii de hipersemnal date de sângerările recente (13, 14). În secvența T2, ariile tumorale solide apar heterogene cu hiposemnal sau semnal intermediar (Fig.9). Aceste arii de hiposemnal pot fi exagerate ca intensitate în secvențele T2 SE și cele GRE datorită prezenței hemosiderinei (15). Hemosiderina este detectată în peste 63% din tumorile cu mieloplaxă, prezența ei fiind probabil rezultatul extravazării hematiilor cuplate cu funcția fagocitară a celulelor tumorale. Ariile chistice sunt frecvente și se traduc prin intens hipersemnal T2. Pot fi observate și niveluri fluid-fluid (Fig.10). Nu există de obicei edem peritumoral în absența fracturii. Postcontrast tumora captează inhomogen substanța paramagnetică.

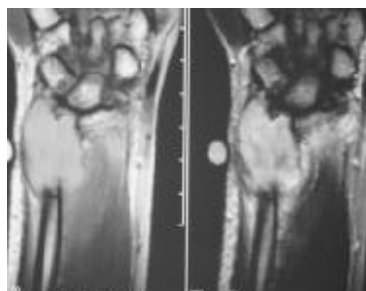


Fig.9. Secțiune coronală T2 a tumorii localizată în radiusul distal.

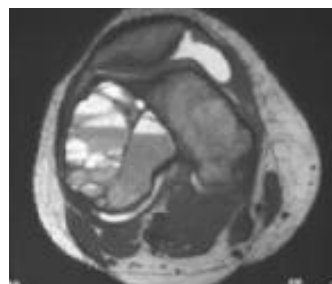


Fig.10. Secțiune axială T2 (localizare femur distal): niveluri fluid-fluid.

Gradul confidenței examinării prin rezonanță magnetică este ridicat în localizările la nivelul scheletului apendicular, însă, ca și în cazul CT, la nivel vertebral aspectul pretează la confuzii cu alte tumori, cum ar fi osteoblastomul, chistul osos anevrismal și determinările secundare vertebrale, care se pot prezenta cu același aspect imagistic.

IRM este foarte sensibilă în detectarea afectării țesuturilor moi, extensiei intraarticulare și a modificărilor măduvei osoase. Este cea mai bună metodă pentru aprecierea afectării subcondrale și extensiei la nivelul articulației adiacente (14). Acuratețea diagnosticului crește, ca și în cazul CT, atunci când se iau în considerare și aspectele radiografice (12).

Scintigrafia

Captarea traserului în cazul tumorilor cu celule gigante este de obicei difuză în toate fazele, iar gradul captării nu este în relație directă cu gradul de malignitate. Examinarea nu permite diferențierea de alte tipuri de tumori, captarea fiind nespecifică. Dealtfel, scintigrafia nu este necesară în evaluarea acestui tip de tumoră, exceptând cazurile în care se suspectează tipul multicentric (16, 17).

Angiografia

Nu se utilizează de obicei în evaluarea tumorii, deși neovascularizația este demonstrată în 80% din cazuri. Este utilă doar în aprecierea extinderii intra și extraosoase, în vederea întocmirii planului chirurgical, dar și aici IRM a înlocuit metoda cu succes (16, 18).

Concluzii

Deși considerată benignă, tumora cu celule gigante poate evolua spre malignizare, putând metastaza în plămân, dar și în alte organe. Aspectul radio-imagistic local al tumorii poate fi sugestiv pentru tipul benign sau malign, criteriul principal fiind integritatea corticalei.

Computer tomografia devine foarte utilă în caracterizarea tumorii localizată la nivel vertebral sau la nivelul oaselor bazinului.

În diagnosticul diferențial radio-imagistic al tumorii cu mieloplaxă intră osteosarcomul de tip teleangiectatic sau cel fibrogenic, condroblastomul, histiocitomul fibros malign, iar la nivel vertebral chistul osos anevrismal, osteoblastomul și determinările secundare vertebrale, care prezintă un aspect similar la examinarea CT și prin IRM.

IRM completează diagnosticul imagistic precizând interesarea părților moi peritumorale și afectarea articulară.

Scintigrafia, deși nespecifică, își păstrează utilitatea în depistarea cazurilor suspecte de tumori multicentrice, iar angiografia se mai practică doar selectiv în caracterizarea vascularizației tumorale înainte de actul chirurgical.

Bibliografie

1. GEBHART M, VANDEWEYER E, NEMEC E.: Paget's disease of bone complicated by giant cell tumor. *Clin Orthop*. Jul 1998;(352):187-93.
2. CAI G, RAMDALL R, GARCIA R, LEVINE P.: Pulmonary metastasis of giant cell tumor of the bone diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol*. Jun 2007; 35(6):358-62.
3. SIEBENROCK K.A, UNNIK.K., ROCK M.G.: Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. Jan 1998; 80(1):43-7.

4. SUNG HW, KUO D.P, SHU W.P, et al.: Giant-cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients. *J Bone Joint Surg Am.* Jun 1982; 64(5):755-61.
5. KRANSDORF M.J, SWEET DE, BUETOW P.C, et al.: Giant cell tumor in skeletally immature patients. *Radiology.* Jul 1992; 184(1):233-7.
6. BISCAGLIA R., BACCHINI P., BERTONI F.: Giant cell tumor of the bones of the hand and foot, in: *Cancer.* May 1, 2000; 88(9):2022-32.
7. PETCU S. & col: *Radiologie-imagistică medicală*, Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2001, 165.
8. GOLDENBERG R.R, CAMPBELL C.J., BONFIGLIO M.: Giant-cell tumor of bone. An analysis of two hundred and eighteen cases, in *J Bone Joint Surg Am.* Jun 1970; 52(4):619-64.
9. DAHLIN D.C.: Giant-cell tumor of vertebrae above the sacrum: a review of 31 cases, in : *Cancer.* Mar 1977; 39(3):1350-6.
10. SMITH J, WIXON D, WATSON RC.: Giant-cell tumor of the sacrum. Clinical and radiologic features in 13 patients, in *J Can Assoc Radiol.* Mar 1979; 30(1):34-9.
11. PARMAN L.M., MURPHEY M.D.: Alphabet soup: cystic lesions of bone, in: *Semin Musculoskelet Radiol.* 2000; 4(1):89-101.
12. POTTER H.G., SCHNEIDER R, GHELMAN B, et al.: Multiple giant cell tumors and Paget disease of bone: radiographic and clinical correlations. In *Radiology.* Jul 1991; 180(1):261-4.
13. GREENSPAN A: *Orthopedic Imaging, A Practical Approach*, 4th Edition, Lipincott Williams & Wilkins, 2004, 4, 664-668.
14. MEYERS S.P., YAW K, DEVANEY K.: Giant cell tumor of the thoracic spine: MR appearance. In: *AJNR Am J Neuroradiol.* May 1994; 15(5):962-4.
15. AOKI J, TANIKAWA H, ISHII K, et al.: MR findings indicative of hemosiderin in giant-cell tumor of bone: frequency, cause, and diagnostic significance. In *AJR Am J Roentgenol.* Jan 1996; 166(1):145-8.
16. MANASTER B.J, DOYLE A.J.: Giant cell tumors of bone. In: *Radiol Clin North Am.* Mar 1993; 31(2):299-323.
17. TAN B.S., DOUST B.D., MANSBERG V.J.: Multicentric giant cell tumour and pheochromocytoma. In: *Australas Radiol.* Aug 1996; 40(3):360-3.
18. PRANDO A., DE SANTOS L.A., WALLACE S., MURRAY J.A.: Angiography in giant-cell bone tumors. In: *Radiology,* Feb 1979; 130(2):323-31.

The radiologic and imaging diagnosis of the giant cell tumour in the bone

I. RAUS, I.R. NEGREA, S.A. SFRÂNGEU

Summary

Giant cell tumour in the bone occurs in young patients even at present raising radio-imaging differential diagnosis problems. Plain radiography although very useful in the diagnosis of the localisations in appendicular skeleton, it should be completed by modern imaging methods, especially in vertebral or pelvic bones, CT being important also in surgical planning. MRI completes the diagnosis by tridimensional study of the tumour, allowing the assessment of soft tissue and joint involvement.

Keywords: giant cell bone tumour, radio-imaging, diagnosis.

MODIFICĂRI ARTERIALE PERIFERICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ

MARIA OLINIC, D. OLINIC, S. LAZA, MIRELA STOIA,
N. OLINIC

Clinica Medicală I, Cluj-Napoca, România

Rezumat

Modificările arteriale periferice, morfologice, evaluate prin grosimea intimă-medie carotidiană (GIM), și funcționale, cu referire la disfuncția endotelială, evaluate prin vasodilatația mediată de flux (VMF), au fost investigate în hipertensiunea arterială (20 de pacienți, p), respectiv în insuficiența cardiacă, apărută în context hipertensiv (15 p) sau ischemic (15 p), prin raport cu un grup martor de pacienți fără boli cardiovasculare clinic manifeste.

Valorile GIM nu au diferit între cele trei grupuri de pacienți ($0,9 \pm 0,1$ mm), fiind însă semnificativ mai crescute ($p < 0,01$) față de cele ale grupului martor ($0,7 \pm 0,1$).

VMF a fost semnificativ mai scăzută ($p = 0,025$) la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă ($5,3 \pm 1,9$ %), prin comparație cu hipertensivii fără insuficiență cardiacă ($7,2 \pm 3,2$ %). Pacienții cu insuficiență cardiacă în context hipertensiv au avut o tendință de disfuncție endotelială mai severă comparativ cu p cu insuficiență cardiacă de natură ischemică, dar fără diferență statistic semnificativă a VMF între cele două grupuri (VMF în insuficiența cardiacă ischemică a fost de $6,3 \pm 1,8$ %, $p = 0,09$).

Diametrul de repaus al arterei humerale a fost semnificativ mai crescut la p cu insuficiență cardiacă pe fond hipertensiv, față de p hipertensivi ($4,5 \pm 0,5$ vs $3,7 \pm 0,4$, $p = 0,00001$), dar nu și față de p cu insuficiență cardiacă ischemică ($4,5 \pm 0,4$).

Nu a existat o corelație între GIM și VMF, pentru nici unul dintre grupurile de pacienți ($r = 0,4$, NS).

Studiul nostru susține deteriorarea semnificativ mai importantă a funcției vasodilatatorii arteriale dependente de endoteliu la pacienții care asociază insuficiența cardiacă hipertensiunii arteriale, comparativ cu pacienții care prezintă doar hipertensiune. Prezența și severitatea disfuncției endoteliale, la pacienții noștri hipertensivi cu/fără insuficiență cardiacă, nu a fost corelată cu variații ale grosimii intimă-medie.

Pacienții cu insuficiență cardiacă, pe fond hipertensiv sau ischemic, prezintă creșterea semnificativă a diametrului de repaus al arterei humerale, probabil în legătură cu supraîncărcarea volemică. Acest fapt ar putea condiționa disfuncția endotelială, exprimată prin reducerea vasodilatației mediate de flux.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, disfuncție endotelială, diametru arteră brahială, grosime intimă-medie.

Hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă sunt boli în a căror patogenie și fiziopatologie sunt implicate modificări morfologice și funcționale cardiace, dar și arteriale periferice. Acestea din urmă se referă la remodelarea peretelui arterial (1.2), la

creșterea rigidității arteriale (3,4), precum și la disfuncția endotelială (5-16).

Într-o lucrare anterioară (17), am arătat că rigiditatea peretelui arterial este semnificativ crescută doar în prezența hipertensiunii arteriale, nu și a insuficienței cardiace. Astfel, în hipertensiunea arterială am constatat o complianță arterială semnificativ mai mică, evaluată prin creșterea vitezei de propagare a undei pulsului. Prezența insuficienței cardiace, la pacienții hipertensivi, nu s-a asociat însă cu o scădere suplimentară a complianței arteriale. În același studiu, constatăm că insuficiența cardiacă secundară cardiopatiei ischemice nu s-a asociat cu o scădere semnificativă a complianței peretelui arterial, față de martorii fără boală cardio-vasculară clinic manifestă.

În hipertensiunea arterială, există date din literatură privind îngroșarea peretelui arterial, evaluată ecografic prin creșterea grosimii intimă-medie carotidiene, privind scăderea complianței peretelui arterial și implicit creșterea vitezei undei de propagare a pulsului, respectiv dovezi privitoare la disfuncția endotelială, evaluată prin scăderea vasodilatației mediate de flux (5-10, 18, 19). Nu este însă precizat în ce măsură aceste modificări arteriale periferice sunt intercondiționate sau independente.

În insuficiența cardiacă, este cunoscută prezența vasoconstricției arteriale periferice și există referiri privitoare la disfuncția endotelială. Aceste modificări ar putea explica adaptarea mai dificilă la efort a perfuziei tisulare. Disfuncția endotelială ar putea fi legată doar de boala pe fondul căreia apare insuficiența cardiacă. În ateroscleroză, substrat al cardiopatiei ischemice, dar și în hipertensiunea arterială, disfuncția endotelială, cu reducerea vasodilatației mediate de flux, este dovedită (20, 21).

Pe de altă parte, ar fi posibil ca accentuarea severității disfuncției endoteliale, la anumiți pacienți, să contribuie la precipitarea evoluției spre insuficiență cardiacă a acestora. Disfuncția endotelială a fost asociată cu disfuncția ventriculară stângă, astfel încât accentuarea disfuncției endoteliale, prin efectele sale asupra perfuziei tisulare și asupra funcției cardiace, ar putea fi considerată drept un factor eventual agravant și precipitant al evoluției spre insuficiență cardiacă.

În acest studiu, ne propunem să investigăm modificările arteriale periferice, morfologice (grosimea intimă-medie carotidiană) și funcționale (vasodilatația mediată de flux) din hipertensiunea arterială, asociată sau nu cu insuficiență cardiacă, precum și din insuficiența cardiacă apărută pe fondul cardiopatiei ischemice, prin comparație cu un lot martor fără boală cardiovasculară clinic manifestă. Scopul este de a caracteriza, în hipertensiunea arterială, amploarea acestor modificări arteriale periferice și eventualelor lor intercondiționare, precum și acela de a preciza relația dintre modificările arteriale periferice și prezența insuficienței cardiace.

Material și metodă

Modificările arteriale periferice au fost investigate la patru grupuri de subiecți, după cum urmează:

- 20 pacienți cu hipertensiune arterială esențială gradele II și III, simptomatică, dar fără simptome sau semne clinice de insuficiență cardiacă, 8 bărbați și 12 femei, cu vârsta medie 63 ± 9 ani (grup A);
- 15 pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă apărută în context hipertensiv (grup B), 7 bărbați și 8 femei, cu vârsta medie 67 ± 4 ani;
- 15 pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă de etiologie ischemică (grup C), 10 bărbați și 5 femei, cu vârsta medie 64 ± 12 ani, respectiv
- 15 pacienți martor, fără boală cardiovasculară (grup D), 8 bărbați și 7 femei, cu vârsta medie 62 ± 7 ani.

Pentru fiecare dintre grupurile de pacienți studiați, au fost investigate modificările morfologice arteriale periferice, prin măsurarea grosimii intimă-medie carotidiană, respectiv modificările funcționale legate de funcția endotelială, evaluată prin vasodilatația mediată de flux.

Grosimea intimă-medie carotidiană primitivă a fost explorată prin ecografie

carotidiană de mare rezoluție, cu sondă de 7-10 MHz. Intima și media peretelui arterial au o ecostructură similară, sub forma unui strat distinct în peretele arterial, bine delimitat față de lumenul arterial anecogen, respectiv mai puțin ecogen față de adventiție. Grosimea intimă-medie a fost calculată ca distanța dintre interfețele lumen/intimă-medie, respective intima-medie/adventiție. Măsurătoarea s-a efectuat la 2 cm înaintea bifurcației carotidiene. În locul măsurătorii, s-a avut în vedere ca grosimea intimă-medie să fie uniformă, cu un paralelism între ecoul intimei și cel al adventiției, evitând în acest fel măsurarea unor depuneri de aterosclerose. Au fost investigate ambele artere carotide primitive și a fost luată în considerare valoarea cea mai mare a grosimii intimă-medie.

Pentru evaluarea vasodilatației mediate de flux, endoteliu dependentă, a fost utilizată metoda pusă la punct de Celermajer și colab.(22, 23). Metoda constă în măsurarea diametrului arterei brahiale, prin ultrasonografie, înainte și după compresia produsă cu manșeta tensiometrului. Creșterea fluxului sanguin la nivelul vasului, după încetarea compresiei cu manșeta, determină o eliberare rapidă de oxid nitric la nivelul celulelor endoteliale și duce la o dilatare a peretelui arterial. Pacienții examinați s-au aflat într-o cameră menținută la temperatură constantă, în același moment al zilei. Pacientul este lăsat să se odihnească timp de 10 minute în poziție declivă, anterior începerii testului. Pentru realizarea examinării se utilizează ecograful dotat cu o sondă cu frecvență de 7-10 MHz (rezoluție de 0,1-0,2 mm). Artera brahială este urmărită în secțiune longitudinală. Diametrul arterei brahiale este măsurat între liniile "m" (interfața intimă-medie) folosind markeri ultrasonici (care permit o precizie de 0,1 mm), chiar dacă sunt observatori independenți. Artera brahială se măsoară la 5 cm de la bifurcație, la același nivel la toți pacienții. Diametrul și viteza fluxului sanguin sunt evaluate înainte și după compresiunea cu manșeta tensiometrului timp de 4,5-5 minute, la o tensiune arterială care să depășească cu 20-30 mmHg tensiunea arterială sistolică, măsurată inițial (anterior începerii testului) la nivelul brațului. După compresie se efectuează măsurători la 45, 60 și respectiv 90 secunde. Diametrul arterei brahiale revine la valoarea inițială după 120 secunde. Funcția endotelială de eliberare de oxid nitric a fost evaluată prin procentul de creștere a diametrului de repaus al arterei humerale, în urma vasodilatației secundare relaxării manșetei și exercitării stressului de forfecare asupra endoteliului.

A fost analizată statistic, folosind testul Student, diferența dintre grupurile de pacienți explorați, pentru fiecare dintre parametrii arteriali morfologici și funcționali investigați. A fost de asemenea evaluată prin calcul de regresie eventuala corelație dintre modificările diferiților parametri arteriali.

Rezultate

Grosimea intimă-medie a fost similară ($0,9 \pm 0,1$ mm) la grupurile de pacienți A- hipertensivi, B- hipertensivi cu insuficiență cardiacă și C – insuficiență cardiacă de cauză ischemică, fiind însă semnificativ mai mare ($p < 0,01$) față de grupul martor D ($0,7 \pm 0,1$ mm) (Fig. 1).

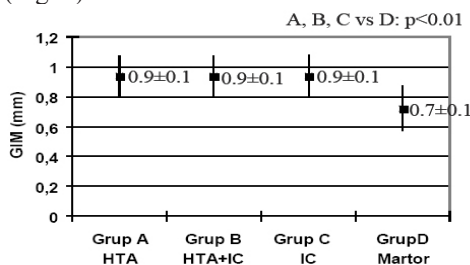


Fig. 1. Valorile grosimii intima-medie carotidiană (GIM) la pacienții hipertensivi (grup A), hipertensivi cu insuficiență cardiacă (grup B) și la cei cu insuficiență cardiacă de cauză ischemică (grup C), prin comparație cu grupul martor, de pacienți fără boli cardiovasculare clinic manifeste (grup D). GIM este similară la cele trei grupuri de pacienți și semnificativ crescută față de grupul martor.

Toate grupurile de pacienți au prezentat o reducere înalt semnificativă ($p < 0,001$) a vasodilatației mediate de flux, expresie a disfuncției endoteliale, comparativ cu lotul martor D, la care vasodilatația mediată de flux a fost de $11,5 \pm 2,1$ % (Fig. 2).

Disfuncția endotelială a fost mai severă, cu vasodilatație mediată de flux semnificativ mai scăzută ($p = 0,025$) la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă (grup B) ($5,3 \pm 1,9$ %), prin comparație cu hipertensivii fără insuficiență cardiacă ($7,2 \pm 3,2$ %) (grup A) (Fig. 2).

Pe de altă parte, disfuncția endotelială nu a diferit semnificativ ($p = 0,09$) în insuficiența cardiacă ischemică (VMF de $6,3 \pm 1,8$ %) (grup C) față de cea pe fond hipertensiv (VMF de $5,3 \pm 1,9$ %), (grup B) (Fig. 2).

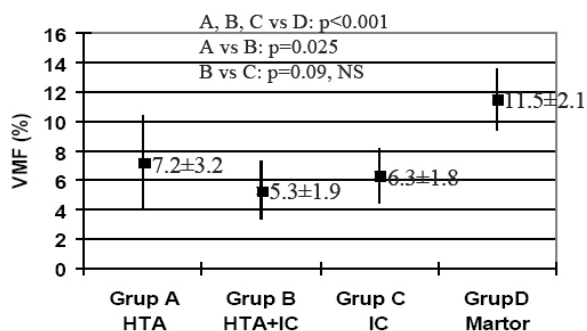


Fig. 2. Valorile vasodilatației humerale mediate de flux (VMF) la pacienții hipertensivi (grup A), hipertensivi cu insuficiență cardiacă (grup B) și la cei cu insuficiență cardiacă de cauză ischemică (grup C), respectiv la cei din grupul martor, fără boli cardiovasculare clinic manifeste (grup D). VMF este semnificativ mai mare în grupul martor, față de fiecare dintre primele trei grupuri de pacienți. Pe de altă parte, VMF este semnificativ mai scăzută la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă, față de hipertensivii fără insuficiență cardiacă, fără însă ca VMF să difere semnificativ între pacienții cu insuficiență cardiacă, de cauză hipertensivă ori ischemică.

Diametrul de repaus al arterei humerale a fost semnificativ mai crescut ($p = 0,00001$) la pacienții cu insuficiență cardiacă, hipertensivă sau ischemică ($4,5 \pm 0,5$ mm, grupurile A și B), față de pacienții hipertensivi fără insuficiență cardiacă ($3,7 \pm 0,4$ mm) (Fig. 3).

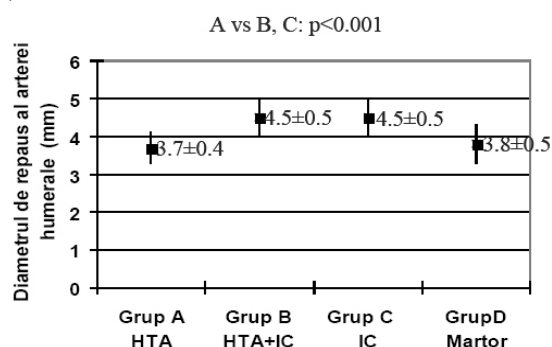


Fig. 3. Diametrul de repaus al arterei humerale la pacienții hipertensivi (grup A), hipertensivi cu insuficiență cardiacă (grup B) și la cei cu insuficiență cardiacă de cauză ischemică (grup C), respectiv la cei din grupul martor, fără boli cardiovasculare clinic manifeste (grup D). Artera humerală are un diametru semnificativ mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă, prin raport cu cei hipertensivi ori cu cei din grupul martor.

Analiza prin regresie, pentru fiecare dintre grupurile investigate, a relației dintre valorile grosimii intima-medie, respectiv vasodilatației mediate de flux, a arătat absența unei relații semnificative ($r = 0,4$, NS).

Discuții

Studiul actual evidențiază existența unor modificări arteriale periferice, morfologice și funcționale, în hipertensiunea arterială, precum și în insuficiența cardiacă secundară hipertensiunii arteriale sau cardiopatiei ischemice. Se aduc contribuții la mai buna înțelegere a mecanismelor fiziopatologice din aceste patologii și la modul în care pot fi utilizate tehnicile neinvazive de explorare arterială periferică pentru caracterizarea stadiului evolutiv al bolii.

Creșterea grosimii intimă-medie, la pacienții cu hipertensiune arterială, a fost constatată și de alte studii (18, 24) și este în principal expresia proliferării celulelor musculare din media peretelui arterial, fapt dovedit prin studii morfologice (25). În mai mică măsură, poate fi luată în considerare și posibilitatea accelerării procesului de ateroscleroză arterială, la pacienții hipertensivi, datorită prezenței disfuncției endoteliale, obiectivate prin reducerea vasodilatației mediate de flux (26).

Studiul actual arată că apariția insuficienței cardiace, în contextul hipertensiunii arteriale, nu se însoțește de creșterea grosimii intimă-medie, ceea ar putea fi interpretat fie prin aceea că severitatea hipertensiunii nu este mai mare la acei hipertensivi care manifestă insuficiență cardiacă, fie prin faptul că există o limită a remodelării peretelui arterial, chiar și în cazul unor hipertensiuni arteriale mai severe sau cu durată mai lungă de evoluție. Este greu de precizat în ce măsură severitatea și durata hipertensiunii arteriale influențează amploarea creșterii grosimii intimă-medie, așa cum se întâmplă în cazul progresiei hipertrofiei ventriculare stângi.

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă de cauză ischemică, îngroșarea intimă-medie se datorează aterosclerozei sistemice, prin urmare se face pe seama intimei, nu a mediei peretelui arterial, cum este cazul hipertensiunii arteriale (25). Studiul prezent arată că remodelarea arterială carotidiană evidențiată ecografic nu poate diferenția între hipertensiunea arterială sau insuficiența cardiacă ischemică. Prin amploarea sa, îngroșarea intimă-medie constatată la aceste categorii de pacienți este similară ca severitate cu cea regăsită, în alte studii ale grupului nostru, la pacienți coronarieni cu leziuni aterosclerotice mono- sau bi- tronculare (27-29). Deoarece ecografia arterială nu poate diferenția între grosimea intimei și cea a mediei, este necesară luarea în considerare a contextului patogenetic diferit din hipertensiunea arterială, respectiv cardiopatia ischemică, atunci când este interpretată grosimea intimă-medie.

În hipertensiunea arterială, studiul nostru a obiectivat disfuncția endotelială prin reducerea vasodilatației mediate de flux, constatare concordantă cu cea a altor cercetări (5-9). Cauza disfuncției endoteliale, la hipertensivi, este foarte probabil legată de chiar mecanismele patogenetice ale hipertensiunii arteriale, în care stimulii vasoconstrictori joacă un rol esențial, cu un dezechilibru evident față de mecanismele vasodilatatoare, între care și cel mediat de oxidul nitric endotelial. Referitor la severitatea acestei disfuncții endoteliale din hipertensiune, este de notat că, în experiența grupului nostru, ea este similară cu cea constatată la pacienții cu forme stabile ale aterosclerozei sistemice, de tipul angorului de efort sau claudicației intermitente (27).

În studiul actual, disfuncția endotelială a pacienților hipertensivi a fost similară cu cea a pacienților cu insuficiență cardiacă de cauză ischemică. La aceștia din urmă, ateroscleroza a fost favorizată de disfuncția endotelială, dar a și agravat-o, într-un cerc vicios.

Acest studiu constată ca un fapt foarte interesant că disfuncția endotelială a pacienților hipertensivi cu insuficiență cardiacă este semnificativ mai severă față de cea a hipertensivilor fără insuficiență cardiacă. Agravarea severității disfuncției endoteliale explică adaptarea vasodilatatorie și mai redusă la efort a perfuziei tisulare periferice la acei hipertensivi cu insuficiență cardiacă, de unde și apariția unora dintre semnele clinice de insuficiență cardiacă.

O explicație a severității mai mari a disfuncției endoteliale, la hipertensivi cu insuficiență cardiacă, ar putea fi legată de o eventuală mai mare intensitate a stimulilor

vasoconstrictori periferici, la acești pacienți. Studiul actual nu a investigat biologic această eventualitate.

Pe de altă parte însă, studiul actual argumentează un alt mecanism probabil responsabil pentru agravarea disfuncției endoteliale, la hipertensivul cu insuficiență cardiacă. Cercetarea noastră arată că diametrul de repaus al arterei humerale este semnificativ mai mare atunci când hipertensiunea arterială se asociază cu insuficiență cardiacă. Deși este cunoscută prezența retenției hidrosaline din insuficiența cardiacă, sediul predilect de manifestare este considerat cel al versantului venos al circulației. Studiul nostru arată însă că și diametrul arterelor periferice crește în cursul supraîncărcării volemice din insuficiența cardiacă. Deși amplitudinea dilatării vasculare este mai mică în teritoriul arterial decât în teritoriul venos, ea pare suficient de importantă încât să poată avea consecințe fiziopatologice importante. În fapt, alte studii au demonstrat că o anumită arteră reacționează mai puternic prin eliberare de oxid nitric și vasodilatație atunci când diametrul său este mai mic, și că acest răspuns vasodilatator scade pe măsura dilatării arterei (2, 8, 30). În acest fel, supraîncărcarea volemica sistemică, prin creșterea diametrului arterelor periferice, poate scădea în mod direct vasodilatația mediată de flux și implicit capacitatea de adaptare la efort a perfuziei tisulare.

Severitatea disfuncției endoteliale, la hipertensivul cu sau fără insuficiență cardiacă, nu este corelată, în studiul nostru, cu importanța îngroșării intimă-medie. Cele două tipuri de modificări arteriale periferice, morfologice și respectiv funcționale, au foarte probabil determinism și semnificații diferite. La pacienții hipertensivi fără insuficiență cardiacă, disfuncția endotelială are un determinism multiplu, deja discutat, și contribuie alături de alte mecanisme la instalarea și severitatea hipertensiunii arteriale. Mecanismele patogenetice ale hipertensiunii arteriale și probabil chiar și hipertensiunea arterială per se constituie factorii determinanți ai îngroșării intimă-medie arteriale periferice, dar studiul nostru arată că această modificare morfologică este totuși independentă ca severitate față de mărimea disfuncției endoteliale.

Concluzii

1. Grosimea intimă-medie carotidiană este semnificativ și similar crescută în hipertensiunea arterială cu/fără insuficiență cardiacă și în insuficiența cardiacă din cardiopatia ischemică, prin comparație cu martorii fără boli cardiovasculare clinic manifeste.
2. Disfuncția endotelială, exprimată prin reducerea vasodilatației mediate de flux în artera brahială, este semnificativă la pacienții hipertensivi și la cei cu insuficiență cardiacă de cauză hipertensivă ori ischemică, față de martorii fără boli cardiovasculare.
3. Hipertensivii cu insuficiență cardiacă au o disfuncție endotelială semnificativ mai exprimată față de cei fără insuficiență cardiacă.
4. Disfuncția endotelială a pacienților hipertensivi ori cu insuficiența cardiacă nu este corelată cu grosimea intimă-medie carotidiană.
5. Diametrul de repaus al arterei humerale este semnificativ crescut în insuficiența cardiacă de cauză hipertensivă ori ischemică, probabil prin supraîncărcare volemica.
6. Creșterea diametrului de repaus al arterei humerale, în insuficiența cardiacă, ar putea condiționa disfuncția endotelială a acestor pacienți, exprimată prin reducerea vasodilatației mediate de flux.

Bibliografie

1. FATHI R, HALUSKA B, ISBEL N, SHORT L, MARWICK TH.: The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43(4): 616-23

2. RYLISKYTEL, GHIADONIL, PLANTINGAY, JANAVICIENES, PETRULIONIENE Z, LAUCEVICIUS A, GINTAUTAS J.: High-frequency ultrasonographic imaging of the endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) in a brachial artery: normative ranges in a group of low CV risk subjects of different ages. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004, 47: 67-8.
3. TAO J, LIU DH, WANG LC, WANG JM, WANG Y, YANG Z, LOU ZF, TANG AL.: Arterial elasticity identified by pulse wave analysis and its relation to endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens.* 2007, 21(2):149-53.
4. NAKAMURA M, SUGAWARA S, ARAKAWA N, NAGANO M, SHIZUKA T, SHIMODA Y, SAKAI T, HIRAMORI K.: Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *J. Card Fail.* 2004, 10: 36-42
5. OLSEN MH, WACHTELL K, HERMANN KL, BELLA JN, DIGE-PETERSEN H, ROKKEDAL J, IBSEN H.: Left ventricular hypertrophy is associated with reduced vasodilatory capacity in the brachial artery in patients with longstanding hypertension. A LIFE substudy. *Int J Cardiol.* 1997, 61(2):165-9
6. MUIESAN ML, SALVETTI M, MONTEDURO C, CORBELLINI C, GUELFY D, RIZZONI D, CASTELLANO M, AGABITI-ROSEI E.: Flow-mediated dilatation of the brachial artery and left ventricular geometry in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2001, 19(3 Pt 2):641-7
7. PARK JB, CHARBONNEAU F, SCHIFFRIN EL.: Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens.* 2001 Mar, 19(3):415-20.
8. SAKA B, OFLAZ H, ERTEN N, BAHAT G, DURSUN M, PAMUKCU B, MERCANOGLU F, MERIC M, KARAN MA: Non-invasive evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005, 40(1): 61-71
9. LIND L.: Systolic and diastolic hypertension impair endothelial vasodilatory function in different types of vessels in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *J Hypertens.* 2006, 24(7):1319-27
10. BUUS NH, JØRGENSEN CG, MULVANY MJ, SØRENSEN KE.: Large and small artery endothelial function in patients with essential hypertension--effect of ACE inhibition and beta-blockade. *Blood Press.* 2007, 16(2): 106-13.
11. KATZ SD, BIASUCCI L, SABBA C, STROM JA, JONDEAU G, GALVAO M, SOLOMON S, NIKOLIC SD, FORMAN R, LEJEMTEL TH.: Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992, 19(5): 918-25
12. BANK AJ, LEE PC, KUBO SH.: Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity. *J Card Fail.* 2000, 6(1): 29-36.
13. NAKAMURA M, ARAKAWA N, YOSHIDA H, SAITOH S, KON H, HIRAMORI K.: Blunted peripheral vasodilatory response is a hallmark of progressive deterioration in mild to moderate congestive heart failure. *J Card Fail.* 2001, 7(1):38-44
14. KATZ SD, HRYNIEWICZ K, HRILJAC I, BALIDEMAJ K, DIMAYUGA C, HUDAIHED A, YASSKIY A.: Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005, 111(3): 310-4
15. FISCHER D, ROSSA S, LANDMESSER U, SPIEKERMANN S, ENGBERDING N, HORNIG B, DREXLER H.: Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J.* 2005, 26(1): 65-9.
16. HEITZER T, BALDUS S, VON KODOLITSCH Y, RUDOLPH V, MEINERTZ T.: Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005, 25(6):1174-9
17. OLINIC D, OLINIC MARIA, LAZA S., LENȚA DANIELA, ANTON F., ALBU C.,

- OLINIC N.: Arterial compliance in hypertension and heart failure. *Rom. J. Intern. Med.*, 2003, 41, 2, 113 – 124
18. ZIELINSKI T, DZIELINSKA Z, JANUSZEWICZ A, RYNKUN D, MAKOWIECKA CIESLA M, TYCZYNSKI P, PREJBISZ A, DEMKOW M, KADZIELA J, NARUSZEWICZ M, JANUSZEWICZ M, JURASZYNSKI Z, KOREWICKI J, RUZYLLLO W.: Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens.* 2007, 20(10), 1058-64
 19. MATSUI Y, EGUCHI K, ISHIKAWA J, HOSHIDE S, SHIMADA K, KARIO K.: Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens.* 2007, 20(4), 385-91
 20. FELMEDEN DC, BLANN AD, SPENCER CG, BEEVERS DG, LIP GY.: A comparison of flow-mediated dilatation and von Willebrand factor as markers of endothelial cell function in health and in hypertension: relationship to cardiovascular risk and effects of treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003, 5, 425-31
 21. YOSHIDA T, KAWANO H, MIYAMOTO S, MOTOYAMA T, FUKUSHIMA H, HIRAI N, OGAWA H.: Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. *Intern Med.* 2006, 45(9), 575-9
 22. CELERMAJER DS, SORENSEN KE, GOOCH VM, SPIEGELHALTER DJ, MILLER OI, SULLIVAN ID, LLOYD JK, DEANFIELD JE.: Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340, 1111-5
 23. BRACHIALARTERYREACTIVITYTASKFORCE: CORRETTIM.C., ANDERSON T.J., BENJAMIN E.J., CELERMAJER D., CHARBONNEAU F., CREAGER M.A., DEANFIELD J., DREXLER H., GERHARD-HERMAN M., HERRINGTON D., VALLANCE P., VITA J., VOGEL R.: Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery A Report of the International, *J Am Coll Cardiol* 2002, 39, 257–65
 24. MATSUI Y, EGUCHI K, ISHIKAWA J, HOSHIDE S, SHIMADA K, KARIO K.: Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens.* 2007, 20(4), 385-91
 25. SIMON A., LEVENSON J.: Intima-Media Thickness, a New Tool for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Risk. *Journal of Hypertension* 2002, 20(2), 159 –69
 26. BALLETSHOFFER BM, ROTTIG K, STOCK J, HARING HU: Indicators of incipient atherosclerosis: demonstration of endothelial dysfunction with high resolution ultrasound (article in german) *Ultraschall Med* 2003, 3, 153-61
 27. OLINIC D., MARIAN I., LAZA S., OLINIC N.: Flow mediated vasodilation in stable versus unstable atherosclerotic syndromes *Proceedings of the 14th Congress of the European Chapter of the International Union of Angiology.* Cologne (Germany), May 23 – 26, 2001, 113 – 118
 28. OLINIC D., MARIAN I., OLINIC N., MACHECOURT J., CARPENTIER P.: Carotid echography in acute coronary syndromes: high prevalence of hypo- and anechogenic carotid plaques in acute coronary syndromes. *Proceedings of the 14th Congress of the European Chapter of the International Union of Angiology.* Cologne (Germany), May 23 – 26, 2001, 121 – 127
 29. MARIAN I., OLINIC D., OLINIC N., MACHECOURT J., CARPENTIER P.: Ecografia carotidiană în sindroamele coronariene acute. Nota I – Corelația dintre grosimea intimă – medie și extinderea leziunilor coronariene apreciată angiografic. *Revista Română de Cardiologie* 2001, vol. XIV, 2, 82 – 87
 30. JENSEN-URSTAD K, JOHANSSON J.: Gender difference in age-related changes in vascular function.. *J Intern Med.* 2001, 250(1), 29-36

Arterial changes in patients with arterial hypertension and heart failure

MARIA OLINIC, D. OLINIC, S. LAZA, MIRELA STOIA, N. OLINIC

Summary

Changes in peripheral arteries, morphologic, reflected by carotid intima-media thickness (IMT), and functional, expressing endothelial dysfunction, evaluated by humeral artery flow mediated vasodilation (FMD), were investigated in arterial hypertension (20 patients, p) and in heart failure, in a hypertensive (15 p) or an ischaemic (15 p) context, as compared to a control group of 15 p without clinically manifest cardiovascular disease.

IMT did not differ between the three groups of patients (0.9 ± 0.1 mm) and was significantly ($p < 0.01$) higher as compared to the control group.

FMD was significantly lower ($p = 0.025$) in hypertensive patients with heart failure (5.3 ± 1.9 %), as compared to hypertensive patients without heart failure (7.2 ± 3.2 %). In patients with heart failure in a hypertensive context, a tendency towards a more severe endothelial dysfunction, as compared to patients with heart failure in a cardiac ischaemic context, was found; nevertheless, the difference between the two groups had no statistic significance: FMD in patients with heart failure in ischaemic heart disease was 6.3 ± 1.8 %, $p = 0.09$.

Basal brachial artery diameter was significantly increased in patients with heart failure in a hypertensive context, as compared to that in hypertensive patients (4.5 ± 0.5 vs 3.7 ± 0.4 mm, $p = 0.0001$); but no difference was found when this diameter was compared to the basal brachial artery diameter in patients with heart failure in ischaemic heart disease (4.5 ± 0.4 mm).

FMD was not correlated to IMT, in any of the three groups of patients ($r = 0.4$, NS).

This study shows that FMD is significantly lower in patients with heart failure associated to arterial hypertension than in patients having just arterial hypertension. The presence and severity of the endothelial dysfunction in hypertensives with/without heart failure was not correlated to the IMT.

Patients with heart failure, secondary to hypertension or ischemic heart disease, have an increased resting humeral artery diameter, probably related to volume overload. This could lead to endothelial dysfunction, expressed by the reduced FMD.

Keywords: hypertension, heart failure, endothelial dysfunction, humeral artery diameter, intima-media thickness.

CHISTUL HIDATIC HEPATIC LA COPIL – O ANALIZĂ A CAZURILOR INTERNATE ȘI TRATATE PE O PERIOADĂ DE 12 ANI ÎN CLINICA DE CHIRURGIE PEDIATRICĂ CLUJ-NAPOCA

B. FARKAS^{1,2}, ANCA BUDUȘAN ^{1,2}, ORDEANU C.²

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu-Hațieganu” Cluj-Napoca

² Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică Cluj-Napoca

Rezumat

Autorii prezintă rezultatele unui studiu retrospectiv, efectuat pe o perioadă de 12 ani (1995-2006), în Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică din Cluj-Napoca, având ca scop depistarea frecvenței, condițiilor de apariție și a modalităților diagnostice ale bolii hidatice hepatice la copil, tratamentul și complicațiile, parti-cularizând în Ardeal.

Studiul a cuprins un număr de 83 pacienți, internați și tratați în Clinica de Chirurgie Pediatrică Cluj-Napoca, în intervalul mai sus amintit, pacienți la care au fost urmărite și analizate date: epidemiologice, clinice și de laborator, frecvența bolii, asocierile morbide, metodele diagnostice, rezultatele tratamentului chirurgical, complicațiile postoperatorii, durata spitalizării. Rezultatele au fost satisfăcătoare, complicații puține, mortalitate nulă. Frecvența mare a bolii în țara noastră și evoluția ei asimptomatică, pe o durată mare de timp, justifică screeningul, prin ecografie abdominală la copii, în special la cei care provin din mediu cu factori de risc.

Cuvinte cheie: chist hidatic, chirurgie, copil.

Introducere

Boala hidatică, sau echinococoza, este o antropozoonoză produsă de forma larvară a *Echinococcus granulosus* și reprezintă, încă, o problemă de sănătate publică, în anumite regiuni geografice de pe glob, aflate în curs de dezvoltare, printre care, din păcate se numără și țara noastră, această boală având un important impact social și economic, prin costurile crescute ale tratamentului său. Pe de altă parte, însă, prevenirea apariției acestei boli este ușoară, prin măsuri simple de igienă, în timp ce tratamentul este dificil și costisitor, pe măsură ce boala evoluează, putând produce complicații, cu morbiditate importantă sau chiar deces.

Boala poate avea o evoluție variabilă, putând evolua asimptomatic, pentru mulți ani. Frecvent, simptomatologia este produsă de o complicație – ruptura chistului, suprainfecție, reacții imunologice, care produc diverse manifestări alergice, până la șoc anafilactic, dar poate fi și o descoperire întâmplătoare, cu ocazia explorărilor pentru altă patologie, sau a controalelor medicale de rutină. Diagnosticul paraclinic se bazează pe teste imunologice, examinări de laborator, dar mai ales pe examinările ecografice, radiologice, tomografie computerizată, care permit o vizualizare a formațiunilor chistice, localizarea acestora și identificarea unora din complicațiile existente.

Forma adultă a *E. granulosus* trăiește în intestinul subțire al câinilor – gazda

definitivă - și produce ouă, care ajung în fecalele animalului. Acestea pot fi ingerate, accidental, de gazde intermediare – oi, vaci, cai, oameni, ceea ce face ca embrionii să fie eliberați în duodenul acestora și de aici să ajungă în circulația portală, prin care, sunt transportați la ficat, acest organ fiind cel mai frecvent afectat de boală, majoritatea embrionilor hexacanți, din care se vor dezvolta chistele hidatice, oprindu-se la acest nivel (50-90% din localizări). Totuși, unii embrioni vor ajunge mai departe, în circulație, producând boala hidatică la nivelul altor organe (plămân, creier, oase, rinichi, etc). La nivelul ficatului, chistele cresc cu aproximativ 1 cm în primele 6 luni și 2-3 cm în fiecare an, în funcție de rezistența organismului-gazdă și de localizare. La acest nivel pot rămâne asimptomatice, un număr mare de ani, iar în cazuri foarte rare, s-a descris involuția lor spontană. În lipsa tratamentului, chistele cresc progresiv în dimensiuni, formând fistule în organele adiacente sau rupându-se în peritoneu. Chistele mature produc vezicule-fiice, care constituie un factor important de recurență a bolii, după tratamentul chirurgical (1, 2, 3).

Deși tratamentul medical cu mebendazol/albendazol a fost raportat ca eficient în unele cazuri, tratamentul chirurgical rămâne de elecție pentru acești pacienți. Se cunosc mai multe tehnici operatorii, care urmăresc îndepărtarea chistului, tehnici aplicabile pe cale clasică sau laparoscopică și tratarea cavității reziduale. Alegerea metodei de tratament depinde de comorbidități asociate, numărul și localizarea chistelor și de experiența chirurgului (4, 5).

Acest studiu urmărește analiza unui număr de 83 pacienți internați pentru boală hidatică hepatică și operați în Clinica Chirurgie și Ortopedie Pediatrică Cluj-Napoca, într-un interval de 12 ani.

Material și metodă

Analiza retrospectivă, a pacienților internați în Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică din Cluj-Napoca, a evidențiat un număr de 37.493 copii spitalizați, între ianuarie 1995 și decembrie 2006 (cu o medie de 3124 internați/an), dintre care 83 au fost pentru boală hidatică hepatică, ceea ce a reprezentat 0.0221%.

Majoritatea (64 cazuri) au fost diagnosticate în alte servicii spitalicești iar la restul de 19 cazuri, diagnosticul a fost stabilit în Clinica de Chirurgie Pediatrică Cluj-Napoca. Cazurile au fost studiate în ceea ce privește: vârsta, sexul, mediul de proveniență și durata dintre apariția simptomatologiei și stabilirea diagnosticului.

Diagnosticul de chist hidatic hepatic s-a formulat pe baza: anamnezei, examenului clinic, examinărilor imagistice. Examinările paraclinice imagistice utilizate au fost radiografia abdominală simplă s-a efectuat la 35 de pacienți, radiografia toracică care s-a efectuat la toate cazurile pentru depistarea localizării pulmonare a chistului hidatic. Ecografia abdominală, metodă de elecție în diagnosticul chistului hidatic hepatic, a fost utilizată atât preoperator, ca mijloc diagnostic, dar și postoperator, în urmărirea evoluției pacientului la intervale de timp bine stabilite, pentru urmărirea cavității restante și depistarea recidivelor.

Diagnosticul de boală hidatică a fost stabilit pe baza datelor clinice combinate cu rezultatele examinărilor paraclinice. La toți bolnavii din lotul studiat s-au efectuat probe biologice, VSH, tablou sanguin, număr de leucocite. Intradermoreacția Casoni s-a efectuat la 11 cazuri.

Tratamentul chirurgical, efectuat la toți pacienții a constatat din: chistectomii ideale, perichistectomii Lagrot și chistotomii.

S-a apreciat dimensiunea și numărul chistelor preoperator, recidiva chistului și rata mortalității. În evaluarea rezultatelor s-au urmărit: complicațiile postoperatorii, durata medie de spitalizare, evoluția în timp a bolnavilor.

Cazurile au fost urmărite clinic și ecografic pe o durată de trei ani.

Rezultate

În funcție de vârstă, pacienții au fost împărțiți în: grupa 0-6 ani, copii mici - preșcolari (24% - 20 cazuri), școlari cu vârsta între 7 și 10 ani (29% - 24 cazuri) și adolescenți 11-16 ani (47% - 39 cazuri). Media de vârstă pe toate cazurile a fost de 9.75 ani.

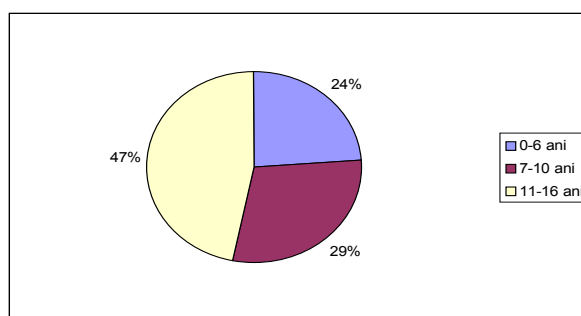


Fig. 1. Repartiția cazurilor pe grupe de vârstă

Din cei 83 de pacienți, 45 au fost fete, (54.21%), iar 38 băieți (45.78%), frecvența mai mare a bolii în mediul rural – 58 cazuri (70%).

În majoritatea cazurilor (42), simptomatologia de debut a fost nespecifică (dureri abdominale, grețuri, erupții alergice, subfebrilități) sau prin depistarea unei formațiuni abdominale tumorale (5 cazuri), în timp ce în altele chistul hidatic hepatic a fost descoperit întâmplător cu ocazia unui traumatism abdominal (5 cazuri) sau prin efectuarea unei examinări ecografice a abdomenului pentru altă afecțiune (10 cazuri).

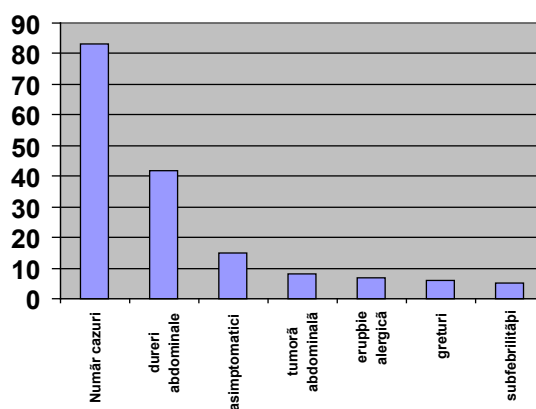


Fig. 2. Simptomatologia de debut la cazurile studiate

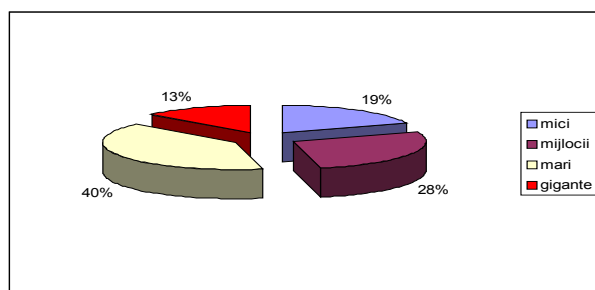
Intervalul de timp de la apariția primelor simptome și până la stabilirea diagnosticului a variat între 1-14 luni, cu o medie de 2-6 luni.

Cei 83 de pacienți s-au prezentat pentru un număr de 105 chiste hidatice hepatice, 11 dintre ei (reprezentând 13.25%) având chiste hepatice multiple, alți 16 având localizări asociate:

Tabel I. Localizarea chistelor hidatice

Chiste hidatice multiple	11 cazuri	13,25%
Chist hidatic pulmonar	12 cazuri	14,46%
Chist hidatic peritoneal	2 cazuri	2,41%
Chist hidatic cerebral	1 caz	1,20%
Chist hidatic splenic	1 caz	1,20%

Cei 83 pacienți au prezentat 105 chiste hidatice hepatice, 88 (83.80%) localizate în lobul drept, 17 (16.19%) în lobul stâng. După dimensiune, chistele au fost împărțite în: mici (mai puțin de 4 cm – 20 cazuri – 19,04%), mijlocii (4-6 cm – 29 cazuri – 27,61%), mari (6-10 cm – 42 cazuri – 40,00%) și gigante (care depășesc 10 cm – 14 cazuri – 13,33%).

**Fig. 3.** Distribuția chistelor hidatice hepatice după mărime

Tratamentul chirurgical a fost precedat de cel medicamentos cu albendazol în 37 cazuri. În două cazuri, care prezentau chiste unice hepatice de dimensiuni reduse (mai puțin de 2 cm), localizate profund, în parenchimul hepatic, s-a înregistrat remisia completă după tratamentul cu albendazol.

Calea de abord aleasă, a fost mediană în 58 cazuri (69.87%), iar cea subcostală în 22 cazuri (26.5%), 3 pacienți fiind operați pe cale laparoscopică. Tehnicile chirurgicale utilizate au fost cele uzuale: chistotomia, care urmărește, după evacuarea lichidului prin puncție și îndepărtarea membranei proligeră; perichistectomia Lagrot în care este îndepărtat o parte din țesutul adiacent și din chist și chistectomia „ideală”, care constă din îndepărtarea în totalitate a tumorii chistice.

Tabel II. Tehnicile chirurgicale utilizate la copiii cu chist hidatic hepatic

Chistectomii ideale	8 (7.61%)
Perichistectomii Lagrot	80 (76.19%)
Chistotomii	17 (16.19%)

În cazuistica studiată s-au înregistrat 9 complicații: o fistulă biliară cu debit moderat, un caz de abces hepatic, un abces pulmonar de lob inferior drept, un caz de hidatidoză secundară (epiploică), o recidivă a chistului hidatic hepatic, două supurații la nivelul plăgilor operatorii și 2 cazuri de granulom de fir. Tratamentul specific, individualizat, al complicațiilor a dus la rezolvarea acestora. Mortalitatea prin chist hidatic hepatic a fost nulă.

Durata de spitalizare a fost în medie de 16,42 zile, marea majoritate a pacienților având o spitalizare între 6 și 20 zile (85.3%).

Tabel III. Durata de spitalizare a copiilor operați cu diagnostic chist hidatic

Număr zile de spitalizare	Număr pacienți	procent
6-20	76	85.3
21-30	9	10.1
31-45	4	4.4

În ceea ce privește evoluția în timp a bolnavilor, s-a procedat la urmărirea lor periodică atât ecografic cât și prin teste biologice de laborator. S-a constatat, că la câteva zile, după intervenția chirurgicală, cavitatea reziduală a scăzut la aproximativ 50% din diametrul preoperator. Acest lucru este explicat prin elasticitatea crescută a țesutului hepatic la copii. Chistele de dimensiuni mai reduse (mai puțin de 70-80 mm) preoperator au avut o evoluție rapid favorabilă spre micșorare.

Controalele periodice, după externare, s-au făcut la intervale variate de timp, bolnavii nerespectând programarea și intervalele la care au fost chemați, o parte din aceștia pierzându-se din evidențele noastre (27 de bolnavi).

Dintre bolnavii monitorizați, la cei care s-au prezentat la control la un interval mai mare de timp, (3-4 ani) am putut remarca faptul că, indiferent de mărimea inițială a chistului, ficatul prezenta o imagine ecografică normală.

Recidiva de chist hidatic hepatic s-a înregistrat la o pacientă operată laparoscopic după un an, la care reintervenția după 4 luni a dus la vindecarea cazului.

Discuții

Cele 83 de cazuri cu chist hidatic hepatic – 0,22% din internările pe o durată de 10 ani nu reprezintă situația reală a incidenței chistului hidatic hepatic la copil în aria noastră geografică, deoarece un număr de bolnavi au fost tratați în alte servicii de chirurgie. Pacienții au avut vârsta între 0-16 ani, media de vârstă a fost de 9,75 ani, diferența între cele 2 sexe fiind ne semnificativă.

Frecvența crescută a bolii la pacienții din mediul rural (70%) se explică prin existența oieritului și a altor profesii specifice, care implică creșterea și sacrificarea animalelor, gradul redus de cultură, educație sanitară în acest mediu.

În stadiul incipient, pretumoral, semnele clinice sunt minime, aceste semne, ale unui sindrom dispeptic biliar (grețuri, vărsături, dureri abdominale) au fost prezente la majoritatea bolnavilor, la unii dintre ei asociindu-se și manifestări alergice cutanate. Manifestările clinice au fost similare celor descrise în literatură (6, 7, 8).

Testele de laborator hematologice efectuate au avut o sensibilitate redusă: 14 bolnavi au avut leucocitoză (16.8%), eozinofilie cu valori între 16 și 29% a fost evidențiată la 9 pacienți (11%), VSH crescut la 17 pacienți din lotul studiat (20.5%). 3 pacienți au înregistrat probe hepatice anormale, cu mențiunea că unul dintre ei avea hepatită cronică. Datorită valorii sale diagnostice reduse și a reacțiilor fals negative, testul cutanat Casoni a fost abandonat încă din 1980, dar în lotul studiat a fost pozitiv la 3 din cei 11 pacienți testați.

Ecografia abdominală s-a dovedit cea mai utilă metodă pentru diagnosticul bolii hidatice hepatice și urmărirea pacienților în perioada postoperatorie (9, 10, 11).

Cea mai utilizată metodă tehnică chirurgicală a fost perichistectomia Lagrot, care conservă parțial țesutul parenchimos hepatic adiacent; din păcate, această tehnică este limitată de localizările profunde ale chistelor la nivelul parenchimului hepatic (12, 13, 14, 15, 16). Chistectomia ideală s-a practicat la chistele hidatice hepatice pediculate localizate pe marginea inferioară a ficatului și plonjate în cavitatea peritoneală (17, 18, 19, 20).

În acești ani, în Clinica Chirurgie și Ortopedie Pediatrică Cluj s-a introdus tratamentul chistului hidatic hepatic pe cale laparoscopică, efectuându-se un număr de 4 intervenții pe această cale, una din ele necesitând conversie la metoda clasică de laparotomie mediană (21, 22).

Echinococoza este endemică în țara noastră, ca și în alte zone geografice de pe glob, și afectează deopotrivă adulți și copii. Cea mai frecventă localizare este cea hepatică, preponderent în lobul drept. Asocierea hidatidozei hepatice cu alte localizări face necesară investigarea amănunțită a acestor pacienți, la nivel pulmonar, cerebral, etc. (23, 24, 25).

Deși boala poate avea o evoluție îndelungată, multe cazuri sunt asimptomatice și constituie o descoperire întâmplătoare.

Din păcate, deși tomografia computerizată ar trebui să reprezinte o rutină, condițiile economice în care spitalele din România își desfășoară activitatea, fac această investigație mai puțin accesibilă și rămâne de rezervă pentru cazurile complicate, localizările multiple, recidivele sau la pacienții la care diagnosticul diferențial este dificil.

Cel mai folosit agent medicamentos în tratamentul hidatidozei hepatice este albendazolul, pe care îl recomandăm ca și adjuvant pre- și postoperator (cura începe cu 4 zile înainte de intervenție și durează încă o lună după operație) (26, 27).

La pacienții cu chist hidatic hepatic cu localizări și în alte organe, tratamentul chirurgical s-a efectuat în etape, prioritate având chistul hidatic cerebral, urmat de cel pulmonar și de cel hepatic.

În comparație cu pacienții adulți, la copii, datorită caracteristicilor morfo-funcționale ale țesutului hepatic, evoluția este favorabilă, complicațiile puține (ruperea în căile biliare principale, angiocolita, sindromul de migrare, icterul colestatic, ciroza) iar mortalitatea apareapă nulă (28).

Concluzii

1. Manifestările clinice ale copiilor cu chist hidatic hepatic, au fost nespecifice (dureri abdominale, grețuri, vărsături, subfebrilități). De aceea, pacienții care se prezintă pentru dureri abdominale în hipocondrul și flancul drept, grețuri și vărsături, și care provin din zone endemice pentru această boală, trebuie investigați ecografic și suspecți de existența unui chist hidatic hepatic.
2. Dimensiunile mari ale chistelor, (la 67,5% din cazuri) demonstrează evoluția îndelungată a bolii și deci existența unui interval mare în care infecția cu *E. granulosus* ar fi putut fi depistată.
3. Ecografia abdominală rămâne cel mai util instrument diagnostic, datorită lipsei de invazivitate și posibilității de a preciza numărul, localizarea și dimensiunile chistelor, date importante în stabilirea conduitei terapeutice chirurgicale.
4. Tratamentul chirurgical rămâne de bază, având ca și scop eradicarea parazitului, prevenirea diseminării intraoperatorii și drenarea cavității reziduale, preservarea țesutului hepatic indemn, la copii, perichistectomia Lagrot fiind metodă de elecție.
5. Tratamentul chirurgical efectuat pe cale laparoscopică rămâne o alternativă pentru chistele superficiale, cu abord facil și la pacienții obezi. Limitele metodei laparoscopice au fost de ordin tehnic prin dificultatea izolării complete a chistului de restul organelor învecinate.
6. Nu s-a înregistrat nici un deces. Complicații postoperatorii (o fistulă biliară cu debit moderat, un caz de abces hepatic, un abces pulmonar, un caz de hidatidoză secundară epiploică, o recidivă a chistului hidatic hepatic, 2 supurații la nivelul plăgilor operatorii și 2 cazuri de granulom de fir) s-au înregistrat la 9 cazuri (10,84%) și au evoluat favorabil sub tratament.
7. Incidența crescută a localizării chistului hidatic extrahepatic la 16 cazuri (19,27%) – impune explorarea complexă și completă a fiecărui caz.

Bibliografie

1. COROIU Z.: Frecvența infecțiilor populațiilor umane și de animale domestice din Transilvania cu larve de *Echinococcus granulosus* și *Taenia Sollium*, *Teză de doctorat*, Cluj – Napoca 1998
2. ZANC V.: *Parazitologie clinică*. Cestodoze, Trematodoze, Ed. Sincron, 2001, 108 – 154
3. ELSHAZLY A.M., AWAD S.E., HEGAZY M.A., MOHAMMAD K.A., MORSY T.A.: Echinococcosis granulosus/hydatidosis an endemic zoonotic disease in Egypt, *J Egypt Soc Parasitol.* 2007 Aug;37(2):609-22
4. LAZĂR L., CĂPĂȚÎNĂ A.: Clinical and parasitologic specifics of echinococcosis in children and teenagers: 68 cases, *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol.* 2005 Jan-Jun;50(1-2):17-25
5. VOROS D., KALAVDOURIS A., GOULIAMOS A., et al.: The real incidence of extracapsular (satellite) cysts of liver echinococcus, *HPB Surgery* 11(4) : 249 – 52, 1999
6. CELEBI F., BALIC A.A., SALMAN A.B., OREN D.: Hydatid disease in childhood, *Pediatr. Surg. Int* 2002 sept: 18 (5-6): 417-9
7. LARRIEU E., DEL CARPIO M., SALVITTI J.C., MERCAPIDE C., SUSTERSIC J., PANOMARENKO H., COSTA M., BIGATTI R., LABANCHI J., HERRERO E., CANTONI G., PEREZ A., ODRIOZOLA M.: Ultrasonographic diagnosis and medical treatment of human cystic echinococcosis in asymptomatic school age carriers: 5 years of follow-up, *Acta Trop.* 2004 Jun;91(1):5-13
8. MAMISHI S., SAGHEB S., POURAKBARI B.: Hydatid disease in Iranian children, *J Microbiol Immunol Infect.* 2007 Oct;40(5):428-31
9. INAN N., ARSLAN A., AKANSEL G., ANIK Y., SARISOY H.T., CIFTCI E., DEMIRCI A.: Diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of simple and hydatid cysts of the liver, *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Nov;189(5):1031-6
10. ERDEM L.O., ERDEM C.Z., KARLIOGUZ K., UNER C.: Radiologic aspects of abdominal hydatidosis in children: a study of 31 cases in Turkey, *Clin Imaging.* 2004 May-Jun;28(3):196-200
11. KILIMCIOĞLU A.A., OZKOL M., BAYINDIR P., GIRGINKARDEŞLER N., OŞTAN I., OK U.Z.: The value of ultrasonography alone in screening surveys of cystic echinococcosis in children in Turkey, *Parasitol Int.* 2006 Dec;55(4):273-5. Epub 2006 Aug 22
12. MAVRIDIS G., LIVADITIE., CHRISTOPOULOS-GEROULANOS G.: Management of hydatidosis in children. Twenty-one year experience, *Eur J. Pediatr Surg.*, 2007 Dec; 17 (6) : 400-3.
13. ALMATAR A.: Cercetări clinico-experimentale în chistul hidatic hepatic, *Teză de doctorat* Cluj-Napoca, 1999.
14. BURLUID., ROȘCA M.: *Chirurgia chistului hidatic hepatic*, Ed. Medicală București 1977
15. OZACMAK I.D., EKIZ F., OZMEN V., ISIK A.: Management of residual cavity after partial cystectomy for hepatic hydatidosis: comparison of omentoplasty with external drainage. *Eur. J. Surg* 2000 Sept; 166 (9): 696-9
16. DZIRI C., PAQUET JC, HAY JM, FINGERHUT A., MSAKA S., ZEITOUN C.: Omentoplasty in the prevention of deep abdominal complication after surgery for hydatid disease of the liver. *Journal of the American College of Surgeons* 1999 MAR 188 (3): 281-9,
17. ZAOUCHE A., HAOUET K., JOUINI M.: Management of liver hydatid cysts with a large biliocystic fistula, *World Journal of Surgery* 2001, ian, 25(1) : 28 – 39.
18. GAHUKAMBLE D.B., KHAMAGE A.S., GAHUKAMBLE L.D.: Outcome of minimal surgery for hydatid cysts of the liver in children with reference to postoperative

- billiary leakage. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2000 Jun, 20 (2): 147-51.
19. KAYAALP C., SENGUL N., AKOGLU M.: Importance of cyst content in hydatid liver surgery, *Arch Surg* 2002 Feb; 137 (2): 159-63.
20. PARAIA I.: *Chistul hidatic hepatic*, Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj – Napoca, 2000.
21. MAAZOUN K., MEKKI M., CHIOUKH FZ., SAHNOUN L., KSIA A., JOUINI R., JALLOULI M., KRICHENE I., BELGGITH M., NOURI A.: Laparoscopic treatment of hydatid cyst of the liver in children. A report on 34 cases, *J Pediatr Surg*. 2007 Oct; 42 (10): 1683-6.
22. FURCEA L., POP F., IANCU C., BALA O., RADU H., GRAUR F., TOMUȘ C., VLAD L.: Laparoscopic surgery of hepatic hydatid cyst at the 3rd Surgical Clinic, Cluj-Napoca, *Chirurgia (Bucur)*. 2007 Jan-Feb;102(1):31-6
23. BARDAC O.D.: *Clasic și modern în chistul hidatic hepatic*, Ed. “Mira Design”, Sibiu 2002
24. TÜRKYILMAZ Z., SÖNMEZ K., KARABULUT R., DEMIROGULLARI B., GÖL H., BASAKLAR A.C., KALE N.: Conservative surgery for treatment of hydatid cysts in children, *World J Surg*. 2004 Jun;28(6):597-601
25. ALIEV M.A., SULTANALIEV T.A.: Optimization of diagnosis and methods of liver resection in alveolar echinococcosis, *Khirurgiia*, 1999, (5) : 11-4
26. HADAD M.C., HUWAIJA S.H., MONRAD F.H. et al.: Adjuvant therapy in the treatment of complications following surgery for hepatic echinococcal cysts, *Cardiovascular and Interfunctional Radiology*, 2000, sept.-oct, 23 (5) : 406 – 9.
27. TODOROV T., VUTOVA K., DONEV S., IVANOV A., KATZAROV K., TAKOV D.: The types and timing of the degenerative changes seen in the cysts during and after benzimidazole treatment of cystic echinococcosis, *Ann Trop Med Parasitol*. 2005 Oct;99(7):649-59
28. DARADKEH S., EL-MUHTASEB H., FARAH G., SROUJIEH A.S., ABU-KHALAF M.: Predictors of morbidity and mortality in the surgical management of hydatid cyst of the liver, *Langenbecks Arch Surg*. 2007 Jan;392(1):35-9.

Hydatid liver disease in children – a 12 years retrospective in Pediatric Surgical Clinic of Cluj-Napoca

B. FARKAS, ANCA BUDUȘAN, ORDEANU C.

Summary

Human hydatid disease or echinococcosis, caused by the larval form of *Echinococcus granulosus* has a worldwide distribution and is endemic in many countries in the Mediterranean region, the Middle and Far East and South America and Romania too.

The purpose of this paper is to present our experience in treatment of hydatid hepatic cyst in children. We review the files of 83 patients admitted and surgically treated between 1995 and 2006 in our clinic. We analysed frequency of the disease, clinical presentation, diagnosis, treatment and complications in our group of study. High frequency of the disease and long-time evolution make us believe that this could be the subject for a population screening for early diagnosis and treatment.

Keywords: hydatid, children, surgery.

EVALUAREA VALORILOR LIPIDICE PLASMATICE LA PACIENȚII CORONARIENI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

LUCICA AGOSTON-COLDEA¹, D. ZDRENGHEA², DANA POP²,
MIRELA CEBANU², L.D. RUSU¹, RALUCA PAIS¹, ADRIANA ALBU¹,
TEODORA MOCAN³

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”,
Departamentul de Medicină Internă, Cluj-Napoca

¹ Clinica Medicală II, Cluj-Napoca

² Clinica Cardiologie Recuperare, Cluj-Napoca

³ Clinica Medicală III, Cluj-Napoca

Rezumat

Obiectivele studiului: Mai multe studii au arătat că asocierea dintre nivelul plasmatic scăzut de colesterolul și insuficiența cardiacă ischemică crește riscul de evenimente cardiovasculare. În consecință, am evaluat profilul lipidic și dislipidemia la pacienții cu diferite tipuri de cardiopatie ischemică cu și fără insuficiență cardiacă, precum și corelația dintre fracțiunile lipidice și riscul cardiovascular.

Material și metodă: S-a realizat un studiu retrospectiv în care au fost incluși 760 pacienți cu cardiopatie ischemică. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri în funcție de prezența sau absența insuficienței cardiace. Au fost evaluați parametrii demografici, factorii de risc cardiovascular, fracțiunile lipidice și terapia hipolipemiantă utilizând metode de statistică descriptivă și interferențială. Corelația dintre fracțiunile lipidice plasmatic și evenimentele cardiovasculare s-a evaluat utilizând metoda regresiei logistice.

Rezultate: Prevalența dislipidemiei a fost redusă la pacienții coronarieni cu insuficiență cardiacă (81.82%) comparativ cu pacienții coronarieni fără insuficiență cardiacă (89.32%). Valorile medii ale fracțiunilor lipidice plasmatic au fost mai mici la pacienții cu cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă. De asemenea, valorile medii ale fracțiunilor lipidice au avut o tendință de scădere în paralel cu creșterea severității claselor funcționale NYHA. În analiza univariată, după ajustarea pentru vârstă, fiecare fracțiune lipidică a fost asociată cu riscul cardiovascular. După ajustarea pentru alți factori de risc cardiovascular s-a constatat că doar colesterolul total <200 mg/dL a fost asociat cu riscul cardiovascular (OR 1.01; 95%CI 0.96-1.06). Restul fracțiunilor lipidice nu au fost asociate cu creșterea riscului cardiovascular în analiza multivariată.

Concluzii: În studiul nostru prevalența dislipidemiei la pacienții coronarieni cu insuficiență cardiacă a fost ridicată. Profilul lipidic al pacienților cu insuficiență cardiacă este marcat de reducerea semnificativă a valorilor plasmatic lipidice în comparație cu pacienții fără insuficiență cardiacă. Nivelul plasmatic scăzut al colesterolului total poate fi considerat ca un nou factor de risc pentru pacienții cu insuficiență cardiacă.

Cuvinte cheie: dislipidemie; cardiopatie ischemică; insuficiență cardiacă; terapie hipolipemiantă.

Introducere

Asocierea dintre nivelul plasmatic ridicat al colesterolului total (CT) și cardiopatia ischemică a fost stabilită prin studii epidemiologice observaționale și intervenționale [1-6]. Lipidele plasmatic sunt factori de risc majori implicați în dezvoltarea și evoluția

cardiopatiei ischemice și totodată în creșterea mortalității prin cardiopatie ischemică [7-8]. Cardiopatia ischemică este cea mai importantă cauză de insuficiență cardiacă la populația peste 75 ani, reprezentând 52% din etiologia acesteia [9-10]. Unii factori de risc ca: extinderea infarctului miocardic, activitatea neurohormonală, reacția inflamatorie, patența arterei coronariene în relație cu infarctul miocardic și remodelarea miocardică influențează progresia bolii coronariene ischemice spre stadiul de insuficiență cardiacă [10]. Creșterea CT și a LDL-Colesterolului (LDL-C) plasmatic, reprezintă factori cerți de risc pentru dezvoltarea și progresia cardiopatiei ischemice [8], fără ca această constatare să fie valabilă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă [11].

Dacă în studiul Framingham s-a constatat că nivelul plasmatic înalt al CT este un factor de risc important pentru dezvoltarea insuficienței cardiace [8], studii recente discută tot mai mult despre asocierea dintre reducerea excesivă a fracțiunilor lipidice plasmatice și riscul de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă [12-13].

Pe de altă parte, studii retrospective și prospective sugerează că terapia cu statine în doze mici previne dezvoltarea insuficienței cardiace, ca urmare a îmbunătățirii funcției endoteliale, inhibării activității neurohormonale, reducerii inflamației și prevenirii remodelării ventriculare [10] [14] [15].

Pornind de la aceste premise, ne-am propus să studiem profilul lipidic și prevalența dislipidemiei la pacienții coronarieni cu și fără insuficiență cardiacă, precum și relația dintre fracțiunile lipidice plasmatice și riscul de evenimente cardiovasculare.

Material și metodă

Pacienții: Am realizat un studiu retrospectiv în care au fost incluși 760 pacienți (bărbați și femei), cu diferite tipuri de cardiopatie ischemică cu și respectiv fără insuficiență cardiacă. Pacienții au fost internați în Clinica de Cardiologie Recuperare și în Clinica Medicală II, Cluj-Napoca în perioada 1 ianuarie 2003 – 31 decembrie 2004. Evaluarea acestora s-a efectuat pe baza datelor extrase din foile de observație clinică. Diagnosticul tipurilor de cardiopatie ischemică (ischemie miocardică silențioasă, angină pectorală stabilă de efort, angină pectorală instabilă și infarct miocardic) s-a stabilit în acord cu criteriile internaționale [16] [17] pe baza examenului clinic, electrocardiografic (de repaus, de efort sau prin monitorizare Holter), ecocardiografic și angiografic. Diagnosticul de insuficiență cardiacă s-a stabilit pe baza criteriilor clinice (utilizând clasele funcționale New York Heart Association (NYHA) II-IV) și a criteriilor ecocardiografice (fracția de ejeție (FE) a ventriculului stâng <40%) în conformitate cu ghidurile de specialitate [18]. Din studiu s-au exclus pacienții care au suferit evenimente cardiovasculare majore pe parcursul internării; cei cu antecedente de boli hepatice și renale cronice; neoplazii; infecții acute și intervenții chirurgicale mai recente de 2 luni.

Parametrii analizați: Am analizat caracteristicile demografice și prevalența factorilor de risc cardiovascular (antecedente familiale de cardiopatie ischemică la vârstă tânără, hipertensiune arterială (HTA), diabet zaharat (DZ), obezitate, dislipidemie, fumat). Antecedentele familiale de cardiopatie ischemică au fost definite ca istoricul prematur de boală coronariană ischemică la rudele de gradul întâi (bărbați <55 de ani și femei <65 de ani). Valoarea tensiunii arteriale a fost considerată ca media a două determinări succesive la interval de 5 minute, în condiții de repaus, înregistrate la internarea pacienților. HTA și diabetul zaharat au fost definite conform criteriilor internaționale [19] [20]. Obezitatea a fost definită după indexul de masă corporală (IMC). Un IMC între 25-29 kg/(m)² a definit subiectul ca supraponderal, iar un IMC de 30 kg/(m)² a definit obezitatea [21]. Fumatul activ a fost definit ca fumatul a cel puțin o țigară pe zi în ultimele două luni.

S-a dozat CT, LDL-C, HDL-Colesterolul (HDL-C), și trigliceridele (TG) din plasma heparinizată, în condiții bazale, prin metoda colorimetrică cu ajutorul analizorului Roche/Hitachi 911. Non-HDL-Colesterolul (non-HDL-C) a fost calculat ca diferența între valoarea CT (mg/dL) și valoarea HDL-C (mg/dL) [22]. Pentru caracterizarea dislipidemiei am utilizat clasificarea NCEP-ATP III 2002, modificată în 2004 [23]. Am considerat ca

dislipidemie prezența singulară sau asociată a CT>200 mg/dL, HDL-C<40 mg/dL, LDL-C>100 mg/dL, non-HDL-C>130 mg/dL, TG>150 mg/dL.

Analiza statistică: Am utilizat mai multe metode statistice: indici de dispersie și centralitate (medie, mediană, deviația standard); tabele de frecvență; testele: Chi square, Fisher (pentru 2 variabile calitative); testele: Student, Mann-Whitney, ANOVA (pentru o variabilă calitativă și una cantitativă); facilități grafice conforme cu analizele efectuate. Analiza statistică univariată a fost realizată cu Epi-info în versiunea 6, iar regresia logistică multiplă a fost realizată cu Statistical Package for the Social Sciences, versiunea 6.01. Analiza multivariată prin regresie logistică a fost practică după ajustarea pentru principalii parametri cunoscuți: vârstă, sex, factori de risc cardiovascular. Toți markerii studiați au fost introduși în regresia logistică multiplă și dichotomizați. S-au comparat cele două grupuri: cu și fără insuficiență cardiacă. Rezultatele au fost considerate semnificative statistic dacă $p < 0.05$.

Rezultate

Din totalul pacienților luați în studiu, la 699 (91.97%) s-a efectuat ecografia cardiacă. La 78.40% dintre pacienții la care s-a practicat ecocardiografia s-a constatat că FE a fost mai mare de 40%. Cardiopatia ischemică în stadiul de insuficiență cardiacă a fost diagnosticată la 151 de pacienți (21.60%). Majoritatea pacienților coronarieni cu insuficiență cardiacă au avut infarct miocardic vechi (66.72%).

Caracteristicile pacienților cu și fără insuficiență cardiacă din acest studiu sunt redate în tabelul I. Vârsta medie a fost similară la pacienții cu și fără insuficiență cardiacă. Prevalența bărbaților cu insuficiență cardiacă a fost mai mare (52.18%) decât cea a femeilor (47.82%), deși în grupul total femeile au predominat (57.90%). Factorii de risc cardiovascular non-lipidici au avut o prevalență mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă. Obezitatea a fost întâlnită într-un procent de 21.71% la pacienții fără insuficiență cardiacă, dar procentul a crescut semnificativ la pacienții cu insuficiență cardiacă până la 27.41%. Fumatul, ca și factor de risc cardiovascular major și modificabil, a fost prezent la 44.74% dintre pacienți. Analiza fumatului efectuată pe subgrupul pacienților cu insuficiență cardiacă relevă un procent semnificativ mai mare față de cel al pacienților fără insuficiență cardiacă. Prevalența diabetului zaharat a fost de 26.82% la pacienții fără insuficiență cardiacă, și într-un procent crescut (38.47%) la cei cu insuficiență cardiacă. Prevalența HTA a fost ridicată la pacienții cu și fără insuficiență cardiacă dar fără diferențe semnificative statistic.

Tabelul I: Caracteristicile pacienților luați în studiu

Parametri	Pacienți cu și fără insuficiență cardiacă (1)	Pacienți fără insuficiență cardiacă (2)	Pacienți cu insuficiență cardiacă (3)	p-value între 2 și 3
Număr pacienți	760	548	151	<0.05
Vârsta (ani)	55.09±10.75	55.89±10.55	59.07±11.88	NS
Bărbați, n (%)	320 (42.10)	216 (39.41)	109 (52.18)	<0.05
Indice de masă corporală (IMC) (kg/m ²)	28.41 ±5.85	28.09 ±5.85	30.41±5.38	<0.05
Antecedente familiale de CI, n (%)	149 (19.60)	93 (16.96)	37 (24.50)	<0.05
Obezitate (IMC>30 kg/m ²), n (%)	152 (23.54)	129 (21.71)	41 (27.41)	<0.05
Fumat, n (%)	340 (44.74)	223 (40.69)	72 (47.64)	<0.05
Diabet zaharat, n (%)	220 (28.95)	147 (26.82)	58 (38.47)	<0.05
Hipertensiunea arterială, n (%)	519 (68.28)	344 (62.77)	103 (68.21)	NS
Colesterol total (mg/dL)	204.44±43.07	207.14±44.31	192.93±39.31	<0.05
LDL-Colesterol (mg/dL)	132.69±34.77	134.92±37.44	124.53±35.42	<0.05
HDL-Colesterol (mg/dL)	38.72±10.02	39.98±10.45	35.95±12.49	<0.05
Non-HDL-Colesterol (mg/dL)	164.72±39.9	167.15±42.08	155.98±33.84	<0.05
Trigliceride (mg/dL)	156.81±70.84	158.01±70.91	155.53±73.93	NS
TC/HDL-C	5.44±1.43	5.32±1.43	5.59±1.62	<0.05

Valorile numerice sunt exprimate fie ca medie±deviație standard, fie ca mediană (interquartile range), în funcție de normalitatea distribuției

Valorile medii ale fracțiunilor lipidice plasmatice au fost mai mici la pacienții cu insuficiență cardiacă decât la pacienții fără insuficiență cardiacă (Tabelul I). Analiza CT precum și analiza separată pe fracțiunile de colesterol - LDL-C, HDL-C - a evidențiat, diferențe semnificative între prevalența la pacienții cu și fără insuficiență cardiacă. Valorile plasmatice ale TG au fost mai mari decât valoarea considerată normală de NCEP-ATP III, dar fără diferențe semnificative la pacienții cu și fără insuficiență cardiacă.

În studiul nostru, terapia hipolipemiantă a fost administrată la 47.97% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică.

Distribuția în funcție de sex a relevat diferențe semnificative, cu valori medii ale lipidelor mai mari la femeile cu insuficiență cardiacă față de valorile medii lipidice la bărbați (Figura 1).

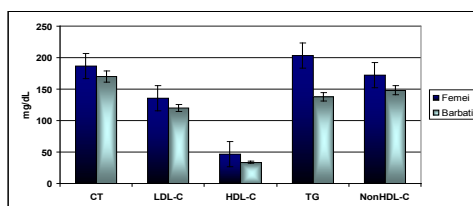


Fig. 1: Distribuția valorilor plasmatice lipidice în funcție de sex la pacienții cu insuficiență cardiacă

Valorile medii ale fracțiunilor lipidice au avut o tendință de scădere în paralel cu creșterea severității clasei funcționale NYHA (Tabelul II).

Tabelul II: Valorile plasmatice ale fracțiunilor lipidice la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică în funcție de clasele funcționale NYHA

Clasele funcționale NYHA ale insuficienței cardiace, (n) (%)	NYHA II (n=36) (23.8%)	NYHA III (n=84) (55.6%)	NYHA IV (n=31) (20.5%)	p-value între clasa NYHA II și IV
Colesterol total (mg/dL)	191.25±43.07	180.77±49.84	178.13±53.63	<0.05
LDL-Colesterol (mg/dL)	132.69±33.87	127.27±31.44	124.53±35.42	NS
HDL-Colesterol (mg/dL)	39.12±10.02	38.98±10.45	35.52±11.92	<0.05
Non-HDL-Colesterol (mg/dL)	158.72±39.9	152.51±52.08	149.78±39.84	NS
Trigliceride (mg/dL)	156.81±70.84	142.08±70.91	147.58±75.93	NS
TC/HDL-C	5.43±1.23	5.27±1.39	4.97±1.52	<0.05

Valorile numerice sunt exprimate ca medie±deviație standard

Analiza profilului lipidic la fiecare pacient inclus în studiu, utilizând valorile de referință furnizate de NCEP-ATP III, a permis stabilirea prevalenței dislipidemiei (Tabelul III). Aceasta a fost de 89.32% la pacienții fără insuficiență cardiacă și de 81.82% la cei cu insuficiență cardiacă, fără să atingă pragul de semnificație statistică. În ceea ce privește hipercolesterolemia, s-au înregistrat diferențe semnificative între pacienții cu și fără insuficiență cardiacă (33.33% vs. 52.73%). În schimb, prevalența hiper-LDL-C nu a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților cu și fără insuficiență cardiacă (86.67% vs. 78.82%). Prevalența HDL-C scăzut a fost semnificativ mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă (66.67% vs. 56.36%). Prevalența hipertrigliceridemiei la pacienții cu și fără insuficiență cardiacă a fost similară (47.27% vs. 46.67%).

Pentru analiza regresiei logistice, pacienții au fost stratificați în grupe de valori, în funcție de valorile plasmatice ale CT. În analiza univariată după ajustarea pentru vârstă, fiecare fracțiune lipidică plasmatică a fost asociată cu riscul cardiovascular. După ajustarea pentru alți factori de risc cardiovascular, s-a constatat că doar valorile plasmatice ale CT<200 mg/dl sunt asociate cu riscul cardiovascular (OR 1.01; 95%CI 0.96-1.06; p<0.05). Restul fracțiunilor lipidice nu au fost asociate cu riscul cardiovascular în analiza multivariată.

Tabelul III: Prevalența fracțiunilor lipidice plasmatice la pacienții cu și fără insuficiență

Prevalența dislipidemiei	Pacienți fără insuficiență cardiacă	Pacienți cu insuficiență cardiacă	p-value
Prevalența globală a dislipidemiei	89.32%	81.82%	NS
Colesterol total (>200 mg/dL)	52.73%	33.33%	<0.05
LDL-Colesterol (>100 mg/dL)	86.67%	78.82%	NS
HDL-Colesterol (<40 mg/dL)	56.36%	66.67%	<0.05
Non-HDL-Colesterol (>130 mg/dL)	81.83%	76.58%	NS
Trigliceride (>150 mg/dL)	47.27%	46.67%	NS
CT/HDL-C >4.5	80.01%	76.36%	<0.05

Discuții

În studiul nostru prevalența dislipidemiei la coronarienii cu insuficiență cardiacă a fost mai redusă față de cea pacienților cu funcție sistolică conservată. Hipercolesterolemia la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost semnificativ mai redusă față de cea a pacienților fără insuficiență cardiacă, ceea ce vine să confirme datele raportate în alte studii [9] [12] [24]. Prevalența dislipidemiei la analiza separată a fracțiunilor de colesterol a prezentat o diferență semnificativă la pacienții cu și fără insuficiență cardiacă doar pentru HDL-C. Date similare s-au obținut și în alte studii [24].

Profilul lipidic la pacienții cu insuficiență cardiacă este caracterizat prin valori plasmatice mai scăzute ale fracțiunilor lipidice față de a pacienților fără insuficiență cardiacă. În studiul nostru valorile lipidelor plasmatice au fost corelate pozitiv cu severitatea insuficienței cardiace, valorile cele mai scăzute înregistrându-se la pacienții încadrați în clasa funcțională NYHA IV, fapt confirmat și de alte studii [11] [12] [13].

În unele studii s-a raportat că nivelul plasmatic scăzut de CT crește mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată [25]. Horwich et al., a utilizat metoda ROC analizând aria de sub curbă pentru evaluarea CT plasmatic în predicția mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă, găsind o valoare cut-off a CT de 4.9 mmol/L (190 mg/dL) [26]. Similar, Rauchhaus et al. raportează o valoare cut-off a CT predictivă pentru mortalitate de 5.2 mmol/L (200 mg/dL) și arată că șansa de supraviețuire crește cu aproximativ 25% pentru fiecare creștere a CT cu 1 mmol/L peste valoarea cut-off (riscul relativ=0.75, 95%CI 0.63–0.90) [12]. Acest fenomen de „reverse epidemiology” nu este unic pentru CT, un fenomen asemănător înregistrându-se pentru HTA și obezitate [27].

Primele date epidemiologice ale studiului Framingham au arătat că dislipidemia este un factor de risc cardiovascular important pentru dezvoltarea insuficienței cardiace [9]. Analiza ulterioară a datelor din acest studiu a relevat că asocierea dintre CT plasmatic și mortalitatea generală a fost pozitivă la pacienți în vârstă de 40 de ani, neglijabilă între 50-70 de ani și negativă la pacienți de 80 de ani [28]. În acest context este important de notat că incidența și prevalența insuficienței cardiace crește cu vârsta, fapt constatat și în studiul nostru în care aproape 80% din pacienți au avut peste 65 de ani.

Pe de altă parte, un studiu recent [29] a raportat că valorile scăzute ale CT plasmatic la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă reprezintă un predictor moderat de insuficiență cardiacă în analiza univariată, cu pierderea semnificației în analiza multivariată. Acest fapt s-a constatat și în studiul nostru, în care valorile plasmatice ale CT au fost asociate semnificativ cu riscul de evenimente cardiovasculare.

Nivelul plasmatic scăzut al CT poate marca un epifenomen în stadiul tardiv de insuficiență cardiacă, prin reducerea capacității de sinteză hepatică a CT. Ipoteza endotoxinelor intestinale oferă o explicație plauzibilă pentru relația dintre CT plasmatic și insuficiența cardiacă. Astfel, nivelul înalt de CT a fost asociat cu beneficii la pacienții cu insuficiență cardiacă datorită abilității CT de a modula imunitatea inflamatorie [30] [31]. Din contră, nivelul scăzut de CT plasmatic se asociază cu creșterea concentrației receptorului solubil de TNF, fiind un predictor important pentru mortalitate, independent de masa corporală, peak-ul consumului de oxigen și nivelul plasmatic de citokine. Astfel, în studiul SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) concentrația plasmatică de TNF- α a fost corelată cu exacerbară insuficienței cardiace, iar valorile înalte ale TNF- α

au fost un factor de risc independent de mortalitate [32].

Scăderea fracțiunilor lipidice plasmatice se asociază cu creșterea nivelurilor plasmatice de citokine și cu un prognostic negativ [33]. Acest efect se datorează unei concentrații ridicate de endotoxine intestinale ce sunt incluse de lipoproteine în miceli și menținute astfel în soluție. Când concentrația lor depășește capacitatea LDL-C și HDL-C de legare, ele rămân libere, se leagă de monocite și antrenează o reacție inflamatorie prin eliberarea de citokine. Dat fiind faptul că în insuficiența cardiacă mucoasa intestinală este edematoasă și își pierde capacitatea de barieră pentru endotoxine, acumularea acestora poate duce la o reacție inflamatorie severă, chiar letală [12] [26]. Oricum, nu este cunoscut dacă această relație este cauzală și directă și nu este clar definit dacă lipoproteinele sunt singurele implicate în acest context. Pe de altă parte, în insuficiența cardiacă severă reducerea fluxului hepatic și scăderea sintezei de colesterol duc la scăderea CT circulant, cu prognostic negativ.

În studiul nostru, HDL-C plasmatic a fost mai scăzut la pacienții cu insuficiență cardiacă. Date asemănătoare au fost găsite într-un alt studiu recent la pacienți cu transplant cardiac, unde scăderea plasmatică a HDL-C a reprezentat un predictor puternic de agravare a insuficienței cardiace [34]. Acest fapt sugerează că HDL-C trebuie să fie a doua țintă terapeutică, după LDL-C, în tratamentul dislipidemie la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Optimal Trial In Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) a studiat relația între lipoproteine și clasele funcționale NYHA ale insuficienței cardiace [35]. Nivelul plasmatic de LDL-C a fost mai scăzut la pacienții din clasele Killip III și IV, probabil datorită fazei acute post-infarct miocardic. La 6 luni patternul s-a schimbat, LDL-C a crescut proporțional cu severitatea insuficienței cardiace, iar la 1 an, LDL-C a fost mai mare la cei din clasa NYHA III și IV. În același timp, HDL-C a fost mai scăzut în clasa funcțională IV decât în clasa I. Într-un alt studiu s-a arătat că pacienții cu insuficiență cardiacă și nivele crescute de LDL-C, HDL-C, TG au o supraviețuire mai îndelungată, iar cei cu nivelele ale CT sub 190-200 mg/dL au un risc de mortalitate de 1.5–3 ori mai mare față de cei cu nivele ce depășesc această valoare [12].

O problemă majoră la pacienții cu insuficiență cardiacă și dislipidemie o reprezintă tratamentul hipolipemiant. Datele din literatură arată că 1/3 dintre pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică urmează tratament cu statine, fapt confirmat și de studiul nostru în care aproape jumătate din pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică au fost tratați cu hipolipemianți. Recomandările actuale pentru terapia cu statine nu includ nici un consens cu privire la pacienții cu insuficiență cardiacă, ci doar evaluează avantajele și dezavantajele terapiei cu statine la acești pacienți [36].

Analiza datelor din studiul 4S a arătat că aproximativ 2% din populația studiului au dezvoltat insuficiență cardiacă. Acest studiu a permis evaluarea efectului statinelor în prevenția și progresia insuficienței cardiace, constatând că prevalența insuficienței cardiace a fost cu 20% mai mică în grupul tratat cu simvastatin comparativ cu placebo. Riscul relativ de mortalitate sub simvastatin a fost de 28% la cei fără insuficiență cardiacă față de 19% la cei cu insuficiență cardiacă, demonstrând eficacitatea statinelor la cei cu insuficiență cardiacă [37].

Utilitatea statinelor în insuficiența cardiacă rezultă din efectele pleiotrope, independent de reducerea colesterolului. Prin inhibarea proteinei G, statinele intervin în transducția semnalului în celulele miocardice, ceea ce antrenează o diminuare a sintezei de NADPH-oxidază, enzimă cheie în stimularea hipertrofiei miocardice și în formarea radicalilor liberi. În plus, statinele au un efect favorabil pe funcția endotelială NO-dependentă și prin activarea superoxid dismutazei, antioxidant important ce determină creșterea numărului de celule progenitoare endoteliale, pe funcția ventriculului stâng și în fibroza interstițială [38].

Reticența cu privire la utilizarea hipolipemianților în insuficiența cardiacă este fondată pe observația conform căreia nivele înalte de CT, LDL-C și TG sunt corelate cu o

prevalență mai redusă a mortalității, independent de starea de nutriție, vârstă, tratamentul utilizat, severitatea și etiologia insuficienței cardiace. Acest efect protector al CT a fost explicat prin ipoteza endotoxin-lipoproteică. Cu toate acestea, s-a arătat că la pacienții cu insuficiență cardiacă, statinele trebuie prescrise în doze reduse pentru efectul lor pleiotropic, fără însă a scădea excesiv colesterolemia [39].

La pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică și valori plasmatice crescute ale LDL-C se impune tratamentul cu statine, pe când la cei cu valori normale ale lipidelor, utilizarea statinelor rămâne opțională. La pacienții cu și fără insuficiență cardiacă, reducerea absolută a mortalității a fost importantă sub tratament cu statine. Nu se cunoaște dacă efectul statinelor este specific la pacienții cu cardiopatie ischemică, sau dacă se poate extinde și la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică, dat fiind răspunsul endotelial, inflamator și de creștere a HDL-C.

Efectele pleiotrope ale statinelor asupra mortalității la pacienții coronarieni cu insuficiență cardiacă au fost evaluate în studiile GISSI-HF și CORONA [40-42]. În studiul GISSI-HF a fost modificat favorabil prognosticul pacienților simptomatici cu insuficiență cardiacă sub tratament cu statine [40]. În studiul CORONA la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată sau severă, s-au obținut efecte favorabile asupra nivelului plasmatic de lipide (reducerea LDL-C și TG, cu creșterea HDL-C), dar fără a se obține reducerea evenimentelor cardiovasculare și/sau a mortalității [42].

În concluzie, în studiul de față prevalența dislipidemiei la pacienții coronarieni cu insuficiență cardiacă a fost ridicată. Profilul lipidic la pacienții cu insuficiență cardiacă este caracterizat prin reducerea semnificativă a valorilor plasmatice lipidice, în comparație cu pacienții fără insuficiență cardiacă. Nivelul plasmatic scăzut de colesterolul total poate fi considerat ca factor de risc pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Această constatare indică necesitatea evaluării profilului lipidic la toți pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică în vederea ameliorării conduitei terapeutice.

Bibliografie

1. CASTELLI W.P., GARRISON R.J., WILSON P.W., ABBOTT R.D., KALOUSDIAN S., KANNEL W.B.: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*, 1986, 256, 2835-2838.
2. SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344, 1383-1389.
3. THE LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1349-1357.
4. CANNON C.P., BRAUNWALD E., MCCABE C.H., RADER D.J., ROULEAU J.L., BELDER R., JOYAL S.V., HILL K.A., PFEFFER M.A., SKENE A.M.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 1495-1504.
5. PEDERSEN T.R., FAERGEMAN O., KASTELEIN J.J.P., OLSSON A.G., TIKKANEN M.J., HOLME I., LARSEN M.L., BENDIKSEN F.S., LINDAHL C., SZAREK M., TSAI J.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005, 294, 2437-2445.
6. LAROSA J.C., GRUNDY S.M., WATERS D.D., SHEAR C., BARTER P., FRUCHART J.C., GOTTO A.M., GRETEN H., KASTELEIN J.J., SHEPHERD J.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. The Treating to New Targets (TNT) Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 1425-1435.
7. FONAROW G.C., HORWICH T.B.: Cholesterol and mortality in heart failure: the

- bad gone good? *J. Am. Coll. Cardiol*, 2003, 42, 1941-1943.
8. KANNEL W.B.: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart. Fail. Rev*, 2000, 5, 167-173.
 9. FOX K.F., COWIE M.R., WOOD D.A., COATS A.J.S., GIBBS J.S.R., UNDERWOOD S.R., TURNER R.M., POOLE-WILSON P.A., DAVIES S.W., SUTTON G.C.: Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur. Heart. J*, 2001, 22, 228-236.
 10. KJEKSHUS J.K. Statins should be used in patients with heart failure. *Curr. Control. Trials. Cardiovasc. Med*, 2001, 2, 268-270.
 11. VELAVAN P., LOH P.H., CLARK A., CLELAND J.G.F.: The cholesterol paradox in heart failure. *Congest. Heart Fail*, 2007, 13, 336-341.
 12. RAUCHHAUS M., CLARK A.L., DOEHNER W., DAVOS C., BOLGER A., SHARMA R., COATS A.J.S., ANKER S.D.: The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2003, 42, 1933-1940.
 13. RICHARTZ B.M., RADOVANCEVIC B., FRAZIER O., VAUGHN W.K., TAEGTMEYER H.: Low serum cholesterol levels predict high perioperative mortality in patients supported by a left-ventricular assist system. *Cardiology*, 1998, 89, 184-188.
 14. KHUSH K.K., WATERS D.D.: Effects of statin therapy on the development and progression of heart failure: mechanisms and clinical trials. *J. Card. Fail*, 2006, 12, 664-674.
 15. TOUSOULIS D., CHARAKIDA M., STEFANADI E., SIASOS G., LATSIOS G., STEFANADIS C.: Statins in heart failure. Beyond the lipid lowering effect. *Int. J. Cardio*, 2007, 115, 144-150.
 16. GIBBONS R.J., ABRAMS J., CHATTERJEE K., DALEY J., DEEDWANIA P.C., DOUGLAS J.S., FERGUSON T.B. JR., FIHN S.D., FRAKER T.D. JR., GARDIN J.M., O'ROURKE R.A.: ACC/AHA guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. *Circulation*, 2003, 107, 149-158.
 17. ANTMAN E.M., ANBE D.T., ARMSTRONG P.W., BATES E.R., GREEN L.A., HAND M., HOCHMAN J.S., KRUMHOLZ H.M., KUSHNER F.G., LAMAS G.A., MULLANY C.J., ORNATO J.P., PEARLE D.L., SLOAN M.A., SMITH S.C. JR.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*, 2004, 110, 82-292.
 18. SWEDBERG C.K., CLELAND J., DARGIE H., DREXLER H., FOLLATH F., KOMAJDA M., TAVAZZI L., SMISETH A.O.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*, 2005, 26, 1115-1140.
 19. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*, 2003, 21, 1011-1053.
 20. The American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2006, 29, S43-S48.
 21. POIRIER P., GILES T.D., BRAY G.A., HONG Y., STERN Y.S., PI-SUNYER F.X., ECKEL R.H.: Obesity and cardiovascular disease - pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 2006, 113, 898-918.
 22. GRUNDY S.M., BECKER D., CLARK L.T.: National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National

- Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002, 106, 3143-3421.
23. GRUNDY S.M., CLEEMAN J.I., MERZ N.B., BREWER H.B., CLARK L.T., HUNNINGHAKE B.D., PASTERNAK R.C., SMITH S.C., STONE N.J.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, 110, 227-293.
 24. POP D., ZDRENGHEA D., CALIN A., GUSETU G., BRICEA M.: Dislipidemia in insuficienta cardiaca. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat*, 2005, 109, 34-38.
 25. CHRIST M., KLIMA T., GRIMM W., MUELLER H.H., MAISCH B.: Prognostic significance of serum cholesterol levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J*, 2006, 27, 691-699.
 26. HORWICH T.B., HAMILTON M.A., MACLELLAN W.R., FONAROW G.C.: Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J. Card. Fail*, 2002, 8, 216-224.
 27. KALANTAR-ZADEH K., BLOCK G., HORWICH T., FONAROW G.C.: Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2004, 43, 1439-1444.
 28. KRONMAL R.A.: Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch. Intern Med*, 1993, 153, 1065-1073.
 29. CHRIST M., KLIMA T., GRIMM W., MUELLER H.H., MAISCH B.: Prognostic significance of serum cholesterol levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J*, 2006, 27, 691-699.
 30. RAUCHHAUS M., KOLOCZEK V., HANS-DIETER V., KEMP M., NIEBAUER J., FRANCIS D.P., COATS A.J.S., ANKER S.D.: Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. *Int. J. Cardiol*, 2000; 76, 125-133.
 31. RAUCHHAUS M., COATS A.J.S., ANKER S.D.: The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet*, 2000, 356, 930-933.
 32. DASS R., DRAZNER M.H., YANCY C.W., STEVENSON L.W., GERSH B.J., DRIES D.L.: **Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial.** *Am. Heart. J*, 2004, 148, 883-888.
 33. NIEBAUER J., VOLK H.D., KEMP M., DOMINGUEZ M., SCHUMANN R.R., RAUCHHAUS M., POOLE-WILSON P.A., COATS A.J., ANKER S.D.: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet*, 1999, 353, 1838-1842.
 34. AKHLAGHI F., JACKSON C.H., PARAMESHWAR J., SHARPLES L.D., TRULL A.K.: Risk factors for the development and progression of dyslipidaemia after heart transplantation. *Transplantation*, 2002, 73, 1258-1264.
 35. KONSTAM M.A., NEATON J.D., POOLE-WILSON P.A., PITT B., SEGAL R., SHARMA D., DASBACH E.J., CARIDES G.W., DICKSTEIN K., RIEGGER G., JOHN CAMMA., MARTINEZ F.A., BRADSTREET D.C., IKEDA L.S., SANTORO E.P.: Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). *Am. Heart J*, 2005, 150, 123-131.
 36. BANACH M., DROŹDŹ J., OKONSKI P., RYSZ J.: Immunological aspects of the statins' function in patients with heart failure: a report from the annual conference of ESC – Heart Failure 2005. *Cell. Molec. Immuno*, 2005, 2, 433-437.
 37. KJEKSHUS J.K., PEDERSEN T.R., OLSSON A.G., FAERGEMAN O., PYORÄLÄ K.: The effects of simvastatin on the incidence of heart failure with coronary heart

- disease. *J. Card. Fail*, 1997, 3, 249-254.
38. LAKOUMENTS J.A., DIMITROULAT G., AGGELI K.I., HARBIS P.K.: Cholesterol levels and the benefit of statins in heart failure. *Hell. J. Cardiol*, 2005, 46, 226-231.
39. ANKER S.D., VON HAEHLING S.: Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*, 2004, 90, 464-470.
40. TAVAZZI L., TOGNONI G., FRANZOSI M.G.: Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail*, 2004, 6, 635-641.
41. KJEKSHUS J., DUNSELMAN P., BLIDESKOG M.: A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur. J. Heart Fail*, 2005, 7, 1059-1069.
42. KJEKSHUS J., APETREI E., BARRIOS V., BÖHM M., CLELAND G.J., CORNEL J.H., DUNSELMAN P.: Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med*, 2007, 357, 2248-2261.

The evaluation of the plasma lipid values in the patients with coronary heart disease and heart failure

**LUCICA AGOSTON-COLDEA, D. ZDRENGHEA, DANA POP,
MIRELA CEBANU, L.D. RUSU, RALUCA PAIS, ADRIANA ALBU,
TEODORA MOCAN**

Summary

Objectives: Several studies showed that association between the plasmatic level of cholesterol and ischemic heart failure, increase the risk of cardiovascular events. Thus, we have evaluated the lipid profile and dyslipidaemia in patients with various types of coronary heart disease with and without heart failure and the correlation between lipid fractions and cardiovascular risk.

Methods: We realized a prospective study in which were included 760 patients (men and women) with coronary heart disease. The patients were divided in two groups according to the presence or absence of coronary heart disease. Using methods of descriptive and inferential methods we assessed the demographical parameters, the cardiovascular risk factors, lipid fractions and the lipid-lowering therapy. Using the method of logistic regression the correlation between lipid fractions and cardiovascular events was assessed.

Results: The prevalence of dyslipidaemia was less in patients with heart failure (81.82%) beside the patients with only coronary heart disease (89.32%). The mean values of the plasmatic lipid fractions were decreased in patients with coronary heart disease and cardiac failure. Also, the mean values of lipid fractions inversely correlated with NYHA functional class. In univariate analysis after the adjustment for age, each lipid fraction was associated with cardiovascular risk but after the adjustment for other cardiovascular risk factors, only total cholesterol <200 mg/dL was associated with the cardiovascular risk (OR 1.01; 95%CI 0.96-1.06). **The other lipid fractions were not associated with cardiovascular risk in multivariate analysis.**

Conclusions: In our study the prevalence of dyslipidaemia in patients with heart failure was high. The lipid profile of the patients with coronary heart disease is marked by the significant decrease of lipid plasmatic levels in comparison with those of the patients without heart failure. The low plasmatic level of total cholesterol can be considered as a risk factor for heart failure patients.

Keywords: dyslipidaemia; coronary heart disease; heart failure; lipid-lowering therapy.

COMPORTAMENTUL UNOR PARAMETRI DE STRES OXIDATIV, LA BOLNAVII CU ANGINĂ PECTORALĂ, ÎN FUNCȚIE DE FACTORII DE RISC TRADIȚIONALI ASOCIAȚI

ROXANA CHIORESCU¹, S. BLAGA¹, LUMINIȚA VIDA SIMITI¹,
ANCA CRISTEA¹, ȘOIMIȚA SUCIU², ADRIANA MUREȘAN²,
NICOLETA DECEA²

¹ Clinica Medicală I, U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

² Catedra de Fiziologie, U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

Rezumat

Scopul studiului a fost evaluarea comportamentului unor parametri de stres oxidativ la bolnavii cu angină pectorală și stabilirea legăturii existente între stresul oxidativ și numărul factorilor de risc cardiovasculari asociați.

Au fost luați în studiu 40 de bolnavi cu angină pectorală instabilă (API) și 40 de bolnavi cu angină pectorală stabilă (APS), internați în Clinica Medicală I Cluj-Napoca, în perioada 1 ianuarie 2005 – 1 iulie 2006, precum și 10 subiecți sănătoși. Diagnosticul anginei pectorale s-a stabilit conform criteriilor actuale ale Societății Europene de Cardiologie. Evaluarea cazuisticii studiate a cuprins pe lângă identificarea factorilor de risc tradiționali și comportamentul unor markeri de stres oxidativ: malondialdehida liberă (MDA), peroxizii lipidici (PL), proteinele carbonilate (PC) și capacitatea de donor de hydrogen a plasmiei (DH%).

Bolnavii cu API și APS au prezentat valori semnificativ statistic mai crescute ale MDA și PL, comparativ cu lotul martor. PL au prezentat valori semnificativ statistic mai mari la bolnavii cu API, comparativ cu cei cu APS (2,8 vs 2,1 nmol/ml) și o corelație directă cu numărul factorilor de risc cardiovasculari, la ambele categorii de bolnavi cu angină pectorală.

Bolnavii cu angină pectorală prezintă o creștere a valorilor unor markeri de stres oxidativ mai exprimată în cazul celor cu API. Valorile PL se corelează direct cu numărul factorilor de risc cardiovasculari la bolnavii cu angină pectorală atât instabilă, cât și stabilă.

Cuvinte cheie: angină pectorală instabilă și stabilă, factori de risc cardiovasculari, stres oxidativ.

Introducere

Ateroscleroza - boală imun inflamatorie, fibroproliferativă, ce afectează cu precădere vasele de calibru mediu și mare - cuprinde ca secvențe cheie de inițiere și progresie, intervenția factorilor de risc, ce determină apariția disfuncției endoteliale, disfuncție care prin intermediul unor triggeri reprezentați de scăderea nivelului oxidului nitric și creșterea nivelului radicalilor liberi de oxigen și a LDL-colesterolului oxidat declanșează cascada inflamatorie (1,2). Intervenția nivelului crescut al moleculelor

de adeziune la cascada inflamatorie determină instabilitatea plăcii. Dovezile clinice ale acestui concept sunt reprezentate de creșterea nivelului circulant a unor markeri de inflamație și stres oxidativ (3,4).

Obiective

Plecând de la considerentele de mai sus ne-am propus să analizăm comportamentul unor parametri de stres oxidativ, la bolnavii cu angină pectorală instabilă și stabilă (API, APS), în funcție de factorii de risc cardiovasculari tradiționali asociați.

Material și metode

Au fost luați în studiu 40 de bolnavi cu API (25 bărbați, 15 femei), cu vârsta medie $60 \pm 10,68$ ani, 40 de bolnavi cu APS (27 bărbați, 13 femei), asemănători din punctul de vedere al vârstei (vârsta medie $58,92 \pm 9,52$ ani), distribuției pe sexe (27 bărbați, 13 femei), precum și un lot martor de 10 subiecți sănătoși (6 bărbați, 4 femei), cu vârsta medie $58,92 \pm 9,20$ ani.

Criteriul obligatoriu pentru încadrarea în lotul bolnavilor cu API l-a constituit prezența - actuală sau anamnestică - a durerii toracice cu caracter de angină pectorală de repaus, la clasele Braunwald II și III, respectiv de efort, de novo, la subiectul încadrat în clasa Braunwald I. Toți bolnavii cu API au fost supuși protocolului actual de diagnostic și tratament, conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie (5).

S-au analizat, la internarea bolnavilor, nivelele de troponină I și CPK, cu semnificație de markeri de necroză miocardică pentru excluderea infarctului miocardic (definit obligatoriu prin creșteri ale troponinei). Recoltările de troponină s-au repetat la 8-12 ore pe parcursul primei zile de spitalizare sau după ultima criză de angor, fiind excluși din lot pacienții care prezentau valori pozitive ale troponinei. Valorile troponinei cardiace specifice au fost definite în raport cu valoarea grupului de control utilizat de Laboratorul Clinicii Medicale I Cluj-Napoca și au fost determinate prin chemiluminescență - Immulite, sensibilitatea metodei permițând identificarea valorilor $> 0,2$ ng/ml.

Au fost încadrați, în lotul bolnavilor cu APS, bolnavii cu durere toracică retrosternală de efort, survenind la același nivel al efortului.

Pornind de la interrelația inflamație - stres oxidativ și rolul major jucat în procesul de destabilizare a plăcii aterosclerotice, prin dezvoltarea aterotrombozei, cu precipitarea tabloului clinic de API, am evaluat comportamentul unor parametri de stres oxidativ, comparativ la bolnavii cu API și APS: peroxizii lipidici (PL) și malondialdehida liberă (MDA) determinați prin metoda Satoh, valorile fiind exprimate în nmol/ml. Proteinele carbonilate (PC) au fost exprimate în nmol/mg proteine. Capacitatea antioxidantă a plasmei a fost estimată determinând capacitatea de donare de hidrogen (DH%) a plasmei în prezența 1,1-difenil-picrilhidrazil (metoda Janasewska). Rezultatele au fost exprimate în % de neutralizare a radicalilor liberi.

În cadrul ambelor loturi de bolnavi (API și APS) am analizat prezența următorilor factori de risc tradiționali: vârsta (la femei > 55 ani, la bărbați peste 45 ani), sexul (masculin), nivelul colesterolului (LDL-colesterol > 190 mg/dl, HDL-colesterol < 40 mg/dl la bărbați și < 50 mg/dl la femei), nivelul trigliceridelor > 150 mg/dl, precum și prezența HTA $> 140/90$ mmHg, diabetului zaharat, fumatului, obezității abdominale (circumferința taliei > 94 cm la bărbați și > 80 cm la femei) (6,7,8,9,10,11).

Analiza statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul testului Student (t). Datele au fost exprimate ca și medie aritmetică $\pm$ deviație standard.

Rezultate

Distribuția pe sexe a fost asemănătoare la bolnavii cu API și APS. În ambele

loturi a predominat sexul masculin. Bolnavii cu API au prezentat mai mulți factori de risc comparativ cu cei cu APS, dar diferența nu a fost semnificativ statistică (tabel 1).

Creșterea valorilor MDA este semnificativă față de martori, atât la bolnavii cu API cât și cu APS ($p=0,002$, respectiv $p=0,005$), fără diferențe semnificative între cele două loturi ($p=0,3$) (fig 1).

PL prezintă valori semnificativ statistice mai mari la bolnavii cu API comparativ cu bolnavii cu APS ($p=0,047$). Diferențele înregistrate între bolnavii cu API, respectiv APS, sunt înalt semnificativ statistic față de lotul martor ($p=0,002$, respectiv $p=0,01$) (fig2).

Determinând valorile PC nu am obținut diferențe semnificativ statistic între cele 3 loturi.

DH% este mai scăzută la bolnavii cu API și APS comparativ cu lotul martor, dar diferențele nu sunt semnificative statistic.

Valorile PL (mai crescute la bolnavii cu API) se corelează semnificativ statistic cu numărul factorilor de risc tradiționali, atât la bolnavii cu API ($p=0,03$), cât și la cei cu APS ($p=0,04$) (fig.3).

Discuții

Stresul oxidativ are un rol important în ateroscleroză, fiind implicat în toate etapele aterogenezei. Radicalii liberi ai oxigenului au un rol fiziologic în organism fiind implicați în metabolismul acidului arahidonic, funcțiile microsomale, fosforilarea oxidativă din mitocondrii, fagocitoză, reacțiile imune, reproducere și dezvoltare embriologică. Efectele negative ale speciilor reactive ale oxigenului se exercită atunci când se exagerează producerea lor, sau când sistemele defensive sunt depășite, instalându-se stresul oxidativ (12). Stresul oxidativ este implicat în apariția disfuncției endoteliale, care presupune pierderea funcției vasodilatatorii, anticoagulante și antiinflamatorii a endoteliului (13). Creșterea valorilor MDA și a PL la bolnavii cu API și APS, comparativ cu lotul martor, susțin acest concept.

Oxidarea LDL-colesterolului presupune un șir de reacții de peroxidare lipidică, declanșate de radicalii liberi. Un stimul potent în generarea speciilor reactive de oxigen este reprezentat de angiotensina II (14, 15). Radicalii liberi participă nu numai la oxidarea LDL-colesterolului, dar și la declanșarea mecanismelor inflamatorii și a apoptozei. LDL-colesterolul oxidat va declanșa un răspuns de tip inflamator implicat în patogeniza aterosclerozei (1). În studiul nostru PL și MDA prezintă valori semnificativ statistic mai mari, atât la bolnavii cu APS cât și API (în special), fapt care nu se înregistrează la PC. PL prezintă valori semnificativ statistic mai mari la bolnavii cu API, comparativ cu bolnavii cu APS, ceea ce sugerează o legătură a acestora cu instabilitatea plăcii de aterom și cu fenomenele protrombotice.

Factorii de risc care agresează endoteliul și determină disfuncție endotelială sunt factorii de risc pentru ateroscleroză (2,17,18,19). Legătura care există între stresul oxidativ și factorii de risc cardiovasculari este susținută de corelația existentă între numărul factorilor de risc cardiovasculari și valorile PL, atât la bolnavii cu API cât și APS.

Concluzii

1. Bolnavii cu angină pectorală evoluează cu modificări ale unor parametri de stres oxidativ.
2. Valorile MDA sunt semnificativ crescute față de martori, atât la bolnavii cu API cât și cu APS, fără diferențe semnificative între cele două loturi.
3. PL, crescut semnificativ față de martori, în ambele loturi, prezintă valori mai înalte, semnificativ statistic, la bolnavii cu API versus APS.

4. Valorile PL, la bolnavii cu angină pectorală, se corelează, semnificativ statistic, cu numărul factorilor de risc ai cardiopatiei ischemice.
5. Capacitatea antioxidantă a plasmiei este scăzută, moderat, la ambele loturi de bolnavi cu angină pectorală.
6. Modificarea unor parametri de stres oxidativ la bolnavii cu angină pectorală, reprezintă un suport conceptual și practic, de suplimentare a terapiei farmacologice actuale, convenționale, cu medicație antistres oxidativ.

Determinările de troponină la bolnavii studiați au fost efectuate prin amabilitatea Doamnei Biolog Dr. Anca Cristea, căreia îi aducem mulțumirile noastre și pe această cale.

Determinările parametrilor de stres oxidativ s-au realizat prin amabilitatea Catedrei de Fiziologie. Aducem mulțumirile noastre și pe această cale D-nei Prof. Dr. Adina Mureșan, D-nei Conf. Dr. Șoimița Suciu și D-nei Nicoleta Decea, chimist.

Bibliografie

1. VINTILĂ V.: Ateroscleroza - baza patologiei cardiovasculare ischemice, *Cardio.ro*, martie 2005; nr.1:21-24
2. KITAMOTOS., EGASHIRAK.: Endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis, *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.*, 2004 Mar ; 4(1):13-22.
3. GLIGOR E., OSSIAN V., BODIZS G.: Celulele endoteliale circulante, markeri ai leziunii vasculare în sindroamele coronariene acute, *Revista Română de Cardiologie*, 2004; vol XIX, suplimentul A: 46-48
4. PAOLETTI R., GOTTO A.M. JR, HAJJAR D.P.: Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy, *Circulation*, 2004 Jun 15; 109(23 Suppl 1): III20-6.
5. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. *Eur Heart Journal*, 2007, 28, 1598-1660
6. DE BACKER G., AMBROSIO E., BORCH-JOHENSEN K., et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur.J. Cardiovasc. Prevention Rehab.* 2003; 10 (Suppl): S1-S78
7. Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III), *J. Am. Med. Assoc.*, 2001, 285, 2486-2497.
8. WOOD D.A.: Guidelines on cardiovascular risk assessment and management, *European Heart Journal Supplements*; November 2005, volume 7 supplement L : L5-L10
9. PHILIP W., JAMES T.: Obesity management: the cardiovascular benefits, *European Heart Journal Supplements*, November 2005; volume 7 supplement I: L3-5
10. GINGHINĂ C., ENACHE R.: Dislipidemia și riscul cardiovascular: de la factorii clasici la noile fracțiuni lipidice, *Stetoscop*, mai 2006, nr. 50: 20-23
11. ANTENELLI R.: Stratus-US trial: Rimonabant in smoking cessation, *JACC* mai 2006; vol 1:9-25
12. FRUCHART J.C., NIERMAN M.C., STROES E.S.: New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment, *Circulation*. 2004 Jun 15;109 (23 Suppl):III 15-9.
13. CİNTEZĂ M. , MĂRGULESCU A.D.: Disfuncția endotelială – de la fiziologie la tratament, *Cardio.ro*, martie 2005; nr.1:30-33
14. DOUGHAN A.K., HARRISON D.G., DIKALOV S.I.: Molecular Mechanisms of Angiotensin II Mediated Mitochondrial Dysfunction. Linking Mitochondrial

- Oxidative Damage and Vascular Endothelial Dysfunction, *Circ Res.* 2007 Dec 20;
15. HU C., DANDAPATA A., CHEN J., LIU Y., HERMONAT P.L., CAREY R.M., MEHTA J.L.: Over-expression of angiotensin II type 2 receptor (agtr2) reduces atherogenesis and modulates LOX-1, endothelial nitric oxide synthase and heme-oxygenase-1 expression, *Atherosclerosis.* 2007 Dec 18
16. CİNTEZĂ M., VINTILĂ V.: Riscul cardiovascular, *Cardio.ro*, martie 2005, nr.1: 12-1850
17. ZALBA G., FORTUÑO A., SAN JOSÉ G., MORENO M.U., BELOQUI O., DÍEZ J.: Oxidative stress, endothelial dysfunction and cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 24 Suppl 1:24-9. E pub 2007 Nov 1
18. SERDAR Z., YEŞİLBURSA D., DIRICAN M., SARANDÖL E., SERDAR A.: Sialic acid and oxidizability of lipid and proteins and antioxidant status in patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Funct.* 2007 Nov-Dec; 25(6):655-64.
19. NOVO S., AMOROSO G.: Preclinical atherosclerosis increases global cardiovascular risk, *E-Journal*, vol. 6, 6 nov. 2007

Behavior of some oxidative stress parameters in patients with angina pectoris depending on associated traditional risk factors

ROXANA CHIORESCU, S. BLAGA, LUMINIȚA VIDA SIMITI, ANCA CRISTEA, ȘOIMIȚA SUCIU, ADRIANA MUREȘAN, NICOLETA DECEA

Summary

The aim of the study was to evaluate the behavior of some oxidative stress parameters in patients with angina pectoris and to establish a relationship between oxidative stress and the number of associated cardiovascular risk factors.

The study included 40 patients with unstable angina pectoris (UAP) and 40 patients with stable angina pectoris (SAP) admitted to the Medical Clinic I Cluj-Napoca in the period 1st January 2005 – 1st July 2006, as well as 10 healthy subjects. The diagnosis of angina pectoris was made based on the current criteria of the European Society of Cardiology. The assessment of the studied cases included, in addition to the identification of traditional risk factors, the behavior of some oxidative stress markers: malondialdehyde (MDA), lipid peroxides (LP), carbonylated proteins (CP) and hydrogen donor capacity of plasma (HD%).

Patients with UAP and SAP had statistically significantly higher MDA and LP values compared to the control group. LP values were statistically significantly higher in patients with UAP compared to those with SAP (2,8 vs 2,1 nmol/ml) and were directly correlated with the number of cardiovascular risk factors in both categories of patients with angina pectoris.

Patients with angina pectoris show an increase in the values of some oxidative stress markers, which is more marked in the case of patients with UAP. LP values are directly correlated with the number of cardiovascular risk factors in patients with both unstable and stable angina pectoris.

Keywords: unstable and stable angina pectoris, cardiovascular risk factors, oxidative stress.

NON ORGAN SPECIFIC AUTO-ANTIBODIES IN HEPATITIS C PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

M. AL NAJDAWI, N. MIRON, V. CRISTEA

Department of Clinical Immunopathology, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj
Napoca

Summary

Non-Organ-Specific Autoantibodies (NOSAs) are frequently found in patients with Hepatitis C Virus (HCV) chronic infection. We evaluated the prevalence and the clinical impact of NOSAs in a series of HCV-infected patients undergoing hemodialysis from Cluj-Napoca dialysis unit. We studied 29 consecutive anti-HCV positive patients (18 males, 11 females, mean age 54 ± 12 years). Serum from each patient was qualitatively assayed for human autoantibodies of IgG class to 15 different antigens: nRNP, Sm, SS-A, Ro52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP B, PCNA, dsDNA, Nucleosomes, Histone, Ribosomal P-protein and AMA-M2.

We found that the prevalence of NOSAs (mainly the Extractable Nuclear Antigen antibodies ENA) was significantly high in HCV positive subjects undergoing hemodialysis compared to other subjects in other studies done on HCV positive patients, and their presence was significantly associated with the duration of the virus infection ($P < 0.05$), but there is no significant association between these autoantibodies and female gender or age. In conclusion, our results outline a correlation between HCV infection and the induction of anti- ENA antibodies in HCV patients undergoing hemodialysis.

Keywords: hepatitis C virus; Autoimmunity; anti-ENA antibodies; Non-Organ-Specific Autoantibodies (NOSAs).

Introduction

Hepatitis C Virus (HCV) is one of the most prevalent hepatotropic viruses worldwide. It used to be endemic among the dialysis population. 10 – 60% of these patients are HCV positive (1-3). This population of patients poses particular diagnostic and therapeutic challenges because HCV may be a cause of chronic renal disease. Moreover, specific therapeutic issues arise relating to chronic renal insufficiency and potential problems with immunomodulatory therapies in the post-renal transplant patient (4, 5).

More and more descriptive information have been accumulated regarding the persistence of HCV and more accurate and sensitive testing techniques have made it clear that extrahepatic disease manifestations may provide subtle complications of chronic infection. These extrahepatic manifestations of HCV infection include both autoimmune phenomena and frank autoimmune and/or rheumatic diseases.

Several autoantibodies following HCV infection have been described: anti-nuclear antibodies (ANA), anti-smooth muscle antibodies (ASMA), and anti-liver–kidney microsome antibodies (LKM-1) (6). A few studies have investigated the presence of anti-extractable nuclear antigens (ENA) antibodies in chronic liver diseases, and very few specifically in chronic hepatitis C cases.

In this study we investigated the prevalence and the possible clinical relevance of NOSAs in patients undergoing maintenance hemodialysis infected with the hepatitis C virus. Since there were many studies performed on NOSAs occurrence in patients with HCV chronic infection (7-13), and very little is known about autoantibody prevalence in hemodialytic HCV positive subjects.

Material and methods

Patients:

Blood samples were collected from 32 anti-HCV positive patients with different nephro-diagnosis (21 males, 11 females, and mean age 54 ± 12 years) undergoing hemodialysis. Patients admitted to the dialysis unit of Cluj-Napoca in the period of May 2007, with a mean duration of hemodialysis of 9 ± 6 years and of HCV infection of 4 ± 2 years [Table 1].

We excluded patient's positive for hepatitis B and/or immunodeficiency viruses, drug addicts, alcohol abusers, individuals with hepatocellular carcinoma and patients with an autoimmune diseases family history from the study.

Serum samples from each patient were stored at -80°C for subsequent serological analyses. The study protocol was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki and informed consent was obtained in every case.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study population.

Sex	Number of Patients
Male	21
Female	11
	Mean $\pm$ SD years
Age	54 ± 12
Duration of dialysis	9 ± 6
Duration of HCV infection	4 ± 2
Diagnosis	Number of Patients
Renal polycystosis	5
Chronic pyelonephritis	6
Renal insufficiency	8
Diabetic Nephropathy	3
Glomerulonephritis	10

Research procedure:

All serum samples were thawed and screened for hepatitis C anti-body, hepatitis B (surface and envelop) antigens, hepatitis B core antibody and Anti-Nuclear Antibody (ANA). All positive ANA samples were tested for typing using ANA profile typing.

1) Hepatitis C screening test:

By using an immunometric assay, based on the ELISA technique for detecting HCV antibody [DiaSorin S.A.].

2) Hepatitis B screening test:

By using a chemiluminescent sandwich method for detecting (HBV surface and envelop antigens), and (HBV core antibody) [ROCHE].

3) ANA screening test:

By using an enzyme immunoassay for qualitative detection of IgG auto-antinuclear antibodies [AESKU.DIAGNOSTICS].

4) ANA profile testing (ENA antibodies and other NOSAs):

Patient sera were qualitatively assayed for human autoantibodies of IgG class to 15 different antigens: anti Extractable Nuclear Anti-bodies (RNP, Sm, Jo-1, Scl-70, PM-Scl, Ro-52, SS-A, and SS-B), CENP B, PCNA, dsDNA, Nucleosomes, histone, ribosomal P-protein and AMA-M2 according to the recommendation of the test strip

provider [EUROIMMUN], and the results were evaluated by a special scanner provided by EUROIMMUN.

5) Statistical analysis:

Data was analyzed utilizing the SPSS computer program (kolmogorov-smirnov, Chi-square, fisher's exact test).

Results

HCV and HBV screening:

All positive HBV subjects were rejected from the study (3 males) and the remaining 29 subjects were confirmed for the presence of hepatitis C virus antibody.

ANA screening: (fig 1)

Autoantibodies were detected in 21 patients (72%) (14 males and 7 females) whereas the 8 remaining patients (28%) were negative ($P < 0.05$); without any significant difference neither between ANA positive males 77% and females 64%, nor between different nephrodiagnosis types.

According to the duration of hepatitis C infection, the patients were divided into two groups: one group with less than 3- year duration of HCV infection, and the other group more than 3-year duration of HCV infection. We found that only 5/11 patients (45%) with a 3 years duration or less were positive, whereas 16/18 patients (90%) with a duration of more than 3 years were positive ($P < 0.05$).

Moreover, according to the age distribution, patients were divided into above and under the mean age of the study population. We found that 12/15 patients who were above 55 years old (80%) were positive, whereas only 9/14 patients who were less than 55 years old (64%) were positive, but without any significant difference between these two groups.

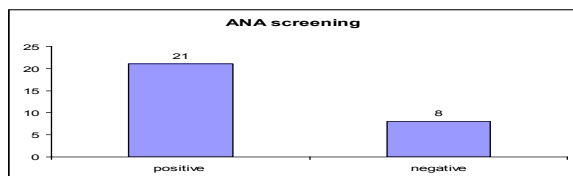


Fig 1. ANA screening results in subjects with hepatitis C undergoing hemodialysis.

ANA profile:

Ro-52 and SS-B were the most prevalent antibodies, since they were found, respectively, in 81% ($P < 0.001$) and 33% ($P < 0.001$) ANA positive patients. Five subjects (17%) showed double reactivity for Ro-52 and SS-A. CENP B antibody was detected in 4 patients; dsDNA and AMA-M2 were found only in two cases, whereas the antibodies (SS-A, Scl-70 and histone) were separately found in just one case. Finally no one has any reactivity against the following anti bodies: nRNP, Sm, PM-Scl, PCNA, Nucleosomes and Ribosomal P protein. (Figure 2)

And if we collect just the anti-ENA antibodies (Scl-70, Ro-52, SS-A, and SS-B) together, we will find that 66% of our population patients were anti-ENA antibodies positive ($P < 0.001$).

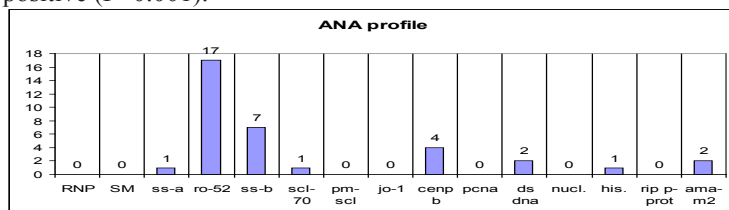


Fig 2. ANA profile in ANA positive patients.

Discussion

Immune-mediated manifestations associated with hepatitis C virus infection have been studied extensively. No correlation between HCV and anti-ENA antibodies (mainly anti-SSA, anti-Ro-52, and anti-SSB) was found in the majority of the reports. For example, Verbaan et al (14) did not find anti-ENA antibodies in 21 Swedish patients with chronic hepatitis C. On the other hand, the report of Garcia Carrasco et al (15) documented a high prevalence of anti-SSA and anti-SSB antibodies in 13 patients with both primary Sjögren's syndrome and HCV infection.

In our study we found 72% anti-ANA, and 66% anti-ENA antibody-positive subjects (specifically Ro-52 in 81% and anti-SSB in 33%; see Results) which is higher than any study done on chronic HCV patients. We used, as a screening test, a highly sensitive ELISA system that is not specific for each single antigen, and we confirmed the positive results with an immunoblotting test that is highly specific towards each NOSA.

False positivities due either to hypergammaglobulinemia, rheumatoid factors, or cryoglobulinemia are not reported by the manufacturer.

Consequently, we found a strong correlation between HCV infection mainly in patients with more than 3-year duration of chronic infection and the presence of anti-ENA antibodies, specifically anti-Ro-52 and anti-SSB.

The role of HCV in the induction of sicca syndrome is another interesting field of investigation. Haddad et al (16) reported, in patients with chronic HCV infection, a 57% occurrence of focal Sialadenitis (16 of 28 subjects, 10 of whom had xerostomia also), but did not search for anti-ENA antibodies. Pawlotsky et al (13) documented lymphocytic capillaritis in 49% of a group of patients with chronic hepatitis C, and, among these, lymphocytic sialadenitis in the 14%, and looked only for anti-SSA antibodies, without finding them. None of these two studies searched for an association between HCV infection, sicca syndrome, and the presence of anti-ENA antibodies.

In conclusion, our results differ from those of Jorgensen et al in the fact that they found anti-ENA antibodies, in particular anti-SSA antibodies, in only one case among the 12 subjects with HCV infection and sicca syndrome studied (17). Our data also differ from those of Verbaan et al, who did not find anti-ENA antibodies in a Swedish population with chronic hepatitis C (14). On the other hand, our results are in accordance with those of Garcia-Carrasco et al and Lobreglio et al (18), who studied Mediterranean population groups.

These discrepancies can be attributed to different infecting viral genotypes or to genetic and environmental diversities among the populations, as documented in oral lichen planus cases, occurring frequently in association with HCV infection in Mediterranean populations (19) and rarely in Anglo-Saxon patients (20). Furthermore, these discrepancies indicate that patients undergoing hemodialysis infected with HCV are special cases with a more complicated immune status even if they were not considered immunosuppressed patients but can be considered with a modified immune status mainly because of the huge imbalance between Th1 and Th2 resulted from the dialysis procedure (21).

Finally, we did not find any substantial differences in the prevalence of anti-ENA antibodies in different nephro-diagnosis types or different genders.

Conclusion

Our paper discusses the correlation between HCV infection and the inducing anti-ENA antibodies, specifically anti-Ro-52 and anti-SSB. It must be noted that while anti-ENA antibody positivity could lead to connective tissue disease misdiagnosis, anti-ENA antibody positivity in HCV infection could represent the first step towards the development of a connective tissue disease, and this must be kept in mind before renal transplant in these patients.

References

1. CONWAY M., CATTERALL A.P., BROWN E.A.: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in dialysis patients and transplant recipients with possible routes of transmission, *Nephrol Dial Transplant*, 1992, 7, 1226-9.
2. HARDY N.M., SANDRONI S., DANIELSON S., WILSON W.J.: Antibody to hepatitis C virus increases with time on hemodialysis, *Clin Nephrol*, 1992, 38, 44-8.
3. LIN D.Y., LIN H.H., HUANG C.C., LIAW Y.F.: High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in Taiwan, *Am J Kidney Dis*, 1993, 21, 288-91.
4. PEREIRA B.J.G., LEVEY A.S.: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation, *Kidney Int*, 1997, 51, 981 – 999.
5. MORALES J.M., CAMPISTOL J.M., ANDRES A., RODICIO J.L.: Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1997, 6, 511 – 515.
6. LENZI M., BELLENTANI S., SACCOCCIO G., MURATORI P., MASUTTI F., MURATORI L., et al.: Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: A nested case-control study of the Dionysos cohort, *Gut*, 1999, 45, 435-441.
7. OBERMARMAYER-STRAUB P., MANNS M.P.: Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations, *J Autoimmun*, 2001, 16, 275-285.
8. WONG V.S., EGNER W., ELSEY T., BROWN D., ALEXANDER G.J.: Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection, *Clin Exp Immunol*, 1996, 109, 25-31.
9. NAGASAKA A., TAKAHASHI T., SASAKI T., TAKIMOTO K., MIYASHITA K., NAKAMURA M., et al.: Cryoglobulinemia in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection: host genetic and virological study, *J Med Virol*, 2001, 65, 52-57.
10. JOHNSON J.R., GRETCH D.R., YAMABE H., HART J., BACCHI C.E., HARTWELL P., et al.: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection, *N Engl J Med*, 1993, 328, 465-470.
11. LENZI M., BELLENTANI S., SACCOCCIO G., MURATORI P., MASUTTI F., MURATORI L., et al.: Prevalence of nonorgan-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the Dionysos cohort, *Gut*, 1999, 45, 435-441.
12. CASSANI F., CATALETA M., VALENTINI P., MURATORI P., GIOSTRA F., FRANCESCONI R., MURATORI L., et al.: Serum autoantibodies in chronic hepatitis c: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile, *Hepatology*, 1997, 26, 561-566.
13. PAWLOTSKY J.M., BEN YAHIA M., ANDRÉ C., VOISIN M.C., INTRATOR L., ROUDOT-THORAVALL F., et al.: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study, *Hepatology*, 1994, 19, 841-848.
14. VERBAAN H., CARLSON J., ERIKSSON S., LARSSON A., LIEDHOLM R., MANTHORPE R., et al.: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients, *J Intern Med*, 1999, 245, 127-132.
15. GARCIA-CARRASCO M., RAMOS M., CERVERA R., FONT J., VIDAL J., MUNOZ F.J., et al.: Hepatitis C virus infection in "primary" Sjögren's Syndrome: Prevalence and clinical significance in a series of 90 patients, *Ann Rheum Dis*, 1997, 56, 173-175.
16. HADDAD J., DENY P., MUNZ-GOTHEIL C., AMBROSINI J.C., TRINCHET J.C., PATERON D., et al.: Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease, *Lancet*, 1992, 339, 321-323.
17. JORGENSEN C., LEGOUFFE M.C., PERNEY P., COSTE J., TISSOT B., SEGARRA C., et al.: Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection, *Arthritis Rheum*,

- 1996, 39, 1166–1171.
18. LOBREGGIO G., SALERNO L., CIULLO A.: SSA/SSB autoantibodies in patients with chronic HCV liver disease, *J Hepatol*, 1993, 17, 32. (abstract)
19. LODI G., CARROZZO M., HALLETT R., D'AMICO E., PIATTELLI A., TEO C.G., et al.: HCV genotypes in Italian patients with HCV-related oral lichen planus, *J Oral Pathol Med*, 1997, 26, 381–394.
20. INGAFU M., PORTER S.R., SCULLY C., TEO C.G.: No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1998, 25, 65–66.
21. URBAN S., MARTINA S., MICHAEL H., HARALD K., HANS K., MATTHIAS G.: T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in hemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15, 1217–1223.

Autoanticorpii fără specificitate de organ la pacienții în curs de hemodializă

M. AL NAJDAWI, N. MIRON, V. CRISTEA

Rezumat

Autoanticorpii fără specificitate de organ (NOSAs non-organ specific autoantibodies) sunt prezenți adesea la pacienții cu infecție cronică cu virusul hepatitei C. Am evaluat prevalența și impactul clinic al NOSAs la o serie de pacienți infectați cronic cu acest virus, care urmează în prezent hemodializă într-o clinică de profil din Cluj Napoca. Au fost luați în studiu 29 de pacienți cu anticorpi anti-HCV prezenți (18 bărbați, 11 femei, vârsta medie 54 ± 12 ani). Serul de la fiecare pacient a fost testat calitativ în ce privește prezența anticorpilor de clasă IgG față de 15 antigene: nRNP, Sm, SS-A, Ro52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP B, PCNA, dsDNA, nucleosomi, histone, proteina P ribozomală și AMA-M2.

Rezultatele acestei evaluări arată că prevalența NOSAs, și în special a subtipului ENA (anticorpi față de antigenul nuclear extractabil), este semnificativ mai crescută la pacienții infectați cronic cu virusul hepatitei C care sunt în curs de hemodializă, față de alți pacienți din alte studii, infectați cu același virus, dar care nu urmează hemodializă. Prezența acestor anticorpi se corelează semnificativ cu durata infecției virale ($p < 0,05$), fără să putem pune în evidență o corelație a nivelurilor de autoanticorpi cu vârsta și sexul pacienților. În concluzie, rezultatele noastre reliefează un rol specific pentru virusul hepatitei C în apariția anticorpilor anti-ENA, în special la pacienții infectați cronic cu virusul hepatitei C, care urmează și hemodializă.

Cuvinte cheie: virusul hepatitei C, autoimunitate, anticorpi anti-ENA, autoanticorpi fără specificitate de organ.

RISCU CARDIOVASCULAR ÎN FUNCȚIE DE PREZENȚA TULBURĂRILOR DE GLICOREGLARE

LĂCRĂMIOARA ANA MOLDOVAN¹, N. HÂNCU²

¹Spitalul Militar Cluj- Napoca

²Centrul Clinic de Diabet Cluj- Napoca

Rezumat

Introducere: Morbiditatea și mortalitatea de cauză cardiovasculară sunt de 2-4 ori mai frecvente la pacienții cu diabet zaharat; factorii de risc cardiovascular sunt frecvent întâlniți la persoanele cu sindrom metabolic, care prezintă un risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 și a bolilor cardiovasculare, principala cauză de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, fiind justificat interesul pentru prevenție și depistare activă a acestor afecțiuni în populația generală.

Obiective: Identificarea factorilor de risc cardiovascular; studierea modului de asociere a acestora; cuantificarea riscului cardiovascular; evidențierea diferențelor de risc cardiovascular la grupe de persoane cu și fără tulburări de glicoreglare.

Metode: Studiu transversal, descriptiv-analitic, desfășurat între anii 2005-2007, efectuat pe un lot reprezentativ de 455 persoane adulte cu vârsta mai mare de 20 ani din mediul militar din Cluj, cu sau fără antecedente personale de boală cardiovasculară, sindrom metabolic, diabet zaharat tip 2. S-au măsurat tensiunea arterială, parametrii antropometrici, s-au determinat glicemia, profilul lipidic, creatinina, ASAT, ALAT, acidul uric, scorul de insulinorezistență IRIS II. S-a notat istoria personală și familială de boli cardiometabolice; s-a precizat statutul de fumător; s-a stabilit prezența taliei hipertensive și s-a efectuat diagnosticul sindromului metabolic pe baza criteriilor Federației Internaționale de Diabet 2005; s-au analizat obiectivele terapeutice privind nivelul LDL colesterolului (conform recomandărilor din Ghidurile Europene pentru prevenția bolilor cardiovasculare 2003 și 2007); **s-a cuantificat riscul cardiovascular pe baza diagramei EURO '98, a scorului Framingham și a sistemului SCORE.** Datele au fost analizate în programul SPSS; **s-a folosit un nivel de semnificație $p=0,05$.**

Rezultate: În lotul studiat, majoritatea au fost bărbați, cu domiciliu predominant urban, majoritatea etnie români; pe măsura apariției tulburărilor de glicoreglare a crescut semnificativ ponderea persoanelor prezentând factori de risc cardiovascular, iar odată cu creșterea duratei tulburărilor de glicoreglare, a crescut numărul factorilor de risc asociați. Factorii de risc cei mai întâlniți au fost, în ordine, fumatul, hipertensiunea arterială și HDL-colesterol scăzut la persoanele fără tulburări de glicoreglare, iar hipertensiunea arterială, vârsta și fumatul la persoanele cu glicemie bazală modificată și cu diabet zaharat cu vechimea sub 1 an; hipertensiunea arterială, vârsta, HDL-colesterol scăzut, au fost cei mai întâlniți factori de risc, singuri sau în asociere, în grupul persoanelor cu diabet zaharat cu vechimea peste 1 an; nivelul LDL colesterolului peste obiectivele terapeutice a fost asociat cu mai mulți factori de risc la persoanele cu tulburări de glicoreglare. La persoanele care prezintă talie hipertensivă, sindrom metabolic și insulinorezistență, riscul cardiovascular a fost semnificativ mai crescut.

Concluzii: Factorii de risc predominanți sunt fumatul, hipertensiunea arterială, vârsta și HDL-colesterol scăzut; hipertensiunea arterială este comună tuturor grupurilor studiate. Prevalența tuturor factorilor de risc coronarieni a fost mai mare la

persoanele cu tulburări de glicoreglare.

Cuvinte cheie: *risc cardiovascular, factori de risc cardiovascular, tulburări de glicoreglare, sindrom metabolic, insulinorezistență.*

Introducere

Boala cardiovasculară este principala cauză de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. Morbiditatea și mortalitatea de cauză cardiovasculară sunt de 2-4 ori mai frecvente la pacienții cu diabet zaharat. Sindromul metabolic determină un risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 și a bolilor cardiovasculare aterosclerotice, care au o frecvență crescută în populația generală. Cercetările privind sindromul metabolic evidențiază o prevalență care variază de la 15% în țările europene până la valori de 21-33% în Statele Unite ale Americii, în funcție de rasă^(1,2). Se estimează că, la nivel mondial, un sfert din populația adultă prezintă sindrom metabolic.⁽³⁾ Persoanele cu sindrom metabolic prezintă un risc de două ori mai mare de a deceda prin boală cardiovasculară și de trei ori mai mare de a suferi un eveniment cardiovascular.⁽⁴⁾ Riscul de a dezvolta diabet zaharat este de cinci ori mai mare la persoanele cu sindrom metabolic.⁽⁵⁾ Sindromul metabolic a fost definit inițial de Reaven în 1988 ca o asociere de stări patologice cu cauze și mecanisme comune, concretizate în factori de risc cardiovascular și care determină un risc cardiovascular crescut, rezultat al efectului exponențial al acestora în producerea aterogenezei. Fiecare componentă a sindromului metabolic conferă risc de moarte de cauză cardiovasculară, dar riscul este mai pronunțat când numărul acestora crește sau când este prezent sindromul metabolic.^(1,6)

Etiopatogenia sindromului metabolic rămâne o provocare pentru experții în domeniu, dar insulinorezistența, corelată cu obezitatea abdominală, sunt considerate elementele principale, mecanismele genetice de producere fiind multiple și insuficient cunoscute.⁽⁶⁻⁸⁾ Factorii de risc dobândiți ai insulinorezistenței, cu variații în funcție de rasă și grupuri etnice sunt: alimentația dezechilibrată - hipercalorică, sedentarismul, obezitatea abdominală, alcoolul, fumatul, stresul sau inadaptarea la stres, înaintarea în vârstă, sarcina, greutatea mică la naștere, unele medicamente, factori hormonal, hiperglicemia, lipotoxicitatea.^(6,9-14) Numeroase studii au urmărit să identifice factorii de risc cardiovascular și să stabilească corelații între stilul de viață și factorii psihosociali, economici și patologia metabolică și cardiovasculară în populația generală. Printre acestea se numără EUROASPIRE, INTERHEART, SAN ANTONIO, NHANES, WHITEHALL, FRAMINGHAM OFFSPRING COHORT, care au demonstrat influența componentelor stilului de viață asupra patologiei cardiometabolice.⁽¹²⁻¹⁶⁾

Prevalența crescută și agresivitatea afecțiunilor cardiometabolice justifică interesul crescând pe plan mondial pentru prevenție și depistare activă, în special în populația cu risc crescut, și tratament intensiv, ceea ce implică resurse umane și financiare deosebite dar cu un raport cost/ eficiență favorabil pe termen lung.⁽¹¹⁾

Obiectivele studiului

- Identificarea factorilor de risc cardiovascular și cuantificarea riscului cardiovascular;
- Studiarea modului de asociere între diferiți factori de risc cardiovascular;
- Evidențierea diferențelor în ceea ce privește nivelul riscului cardiovascular la grupe de persoane cu și fără tulburări de glicoreglare, la grupe cu și fără sindrom metabolic și în funcție de prezența sau absența insulinorezistenței.

Material și metodă

Tipul studiului: Studiu epidemiologic transversal, descriptiv- analitic. Populația țintă a fost considerată populația adultă cu vârsta mai mare sau egală cu 20 ani care este sau a fost angajată în mediul militar din Cluj. Formula de eșantionare folosită a fost găsită

prin căutare pe site- ul <http://www.raosoft.com/samplesize.html>. ; metoda de eşantionare a fost selecţia arbitrară (convenience samples).

Prin această formulă, pentru o populaţie ţintă de aproximativ 3000 persoane, mărimea eşantionului este de minim 341 persoane; au fost incluse în studiu 455 persoane între anii 2005- 2007. Lotul s-a împărţit în 4 grupuri în funcţie de prezenţa sau absenţa tulburărilor de glicoreglare şi s-au analizat datele pentru lotul întreg şi separat pentru aceste grupe.

grupul 1 - fără tulburări de glicoreglare(glicemie<100 mg%)

grupul 2 - cu glicemie bazală modificată (diagnostic: 2 glicemii a jeun 100-110 mg%)

grupul 3a - cu diabet zaharat cu vechime sub 1 an (diagnostic: 2 glicemii a jeun ≥ 126 mg%)

grupul 3b - cu diabet zaharat cu vechimea peste 1 an.

S- au notat factorii majori de risc cardiovasculari (frev) conform Ghidului ATP

III - Adult Treatment Panel după cum urmează:

V- vârstă ≥ 45 ani la bărbaţi şi ≥ 55 ani la femei

F- starea de fumător

T- hipertensiunea arterială (TA $\geq 140/90$ mmHg sau tratament hipotensor)

H- HDL-colesterol < 40mg%

A- antecedente familiale de boală cardiacă coronariană (BCC) precoce la rude de gradul I de sex masculin < 55 ani şi sex feminin < 65 ani.

S-a considerat nivelul ţintă al LDL-colesterol < 100mg% la persoanele cu diabet zaharat sau boli cardiovasculare şi < 115mg% la persoanele care nu prezintă această patologie, conform Ghidurilor Europene pentru Prevenţia Bolilor Cardiovasculare 2003 şi 2007.

Criterii de includere în studiu

- persoane adulte de ambele sexe, nediagnosticate anterior cu boli metabolice şi/ sau cardiovasculare, cu vârsta peste 20 ani care au dorit să participe la screeningul populaţional în mediul militar, care au lucrat sau lucrează în mediul militar;

- persoane diagnosticate cu dislipidemie/ obezitate/ tulburări de glicoreglare/ diabet zaharat/ hipertensiune arterială, aflate în evidenţa Cabinetului de Diabet Zaharat al Spitalului Militar Cluj-Napoca sau cele care au fost trimise la consultaţie cu suspiciune sau diagnostic de dislipidemie/ obezitate/ tulburări de glicoreglare/ diabet zaharat/ hipertensiune arterială.

- S-au măsurat tensiunea arterială după 5 minute de poziţie şezândă, greutatea şi înălţimea cu ajutorul cântarului cu tijă, circumferinţa abdominală cu panglica gradată în cm, procentul de ţesut adipos din organism (cu aparat Omron BF 302, funcţionând pe baza analizei impedanţei bioelectrice), care s-a exprimat procentual.

- S-a recoltat, a jeun, sânge venos prin puncţie, pentru determinarea glicemiei, colesterolului total, trigliceridelor, creatininei, ASAT, ALAT, acidului uric(mg/dl). S-au calculat raportul trigliceride/ HDL colesterol, LDL colesterol (mg/dl) = colesterol total- HDL colesterol-trigliceride/5 (formula Friedwald); şi s-a estimat gradul de insulinorezistenţă cu ajutorul scorului de insulinorezistenţă IRIS II; s-a evaluat prezenta taliei hipertensive (asocierea circumferinţei abdominale ≥ 94 cm la bărbaţi şi ≥ 80 cm la femei cu valori tensionale de peste 130/85 mm Hg).

- S-a notat istoria personală şi familială de boli cardiometabolice; s-a precizat statutul de fumător.

- S-a stabilit diagnosticul sindromului metabolic, fiind utilizate criteriile de diagnostic conform Federaţiei Internaţionale de Diabet 2005, care se bazează pe

minim 3 din următoarele 5 criterii: circumferința taliei ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei, tensiunea arterială $\geq 130/85$ mmHg sau tratament hipotensor, glicemia bazală din plasma venoasă ≥ 100 mg/dl, HDL colesterol < 50 mg/dl la femei și < 40 mg/dl la bărbați, trigliceride ≥ 150 mg/dl sau tratament hipolipemiant.

- S-a cuantificat riscul cardiovascular pe baza diagramei EURO '98, a scorului Framingham și a sistemului SCORE (aceste estimări includ în calcul factorii de risc cardiovascular- vârsta, sexul, fumatul, colesterolul total, HDL colesterolul, tensiunea arterială).

În cazul în care au fost depistate anumite aspecte patologice, participanții au primit recomandările terapeutice corespunzătoare.

Datele au fost introduse și analizate în programul SPSS;

S-a folosit un nivel de semnificație = 0,05.

Rezultate

În lotul studiat de 455 persoane, majoritatea au fost bărbați, cu domiciliu predominant urban, majoritatea etnie români. Cele patru grupe de studiu au fost:

grupul 1 - fără tulburări de glicoreglare- 192 persoane

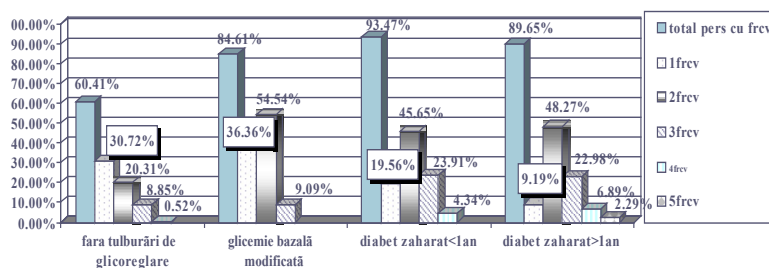
grupul 2 - cu glicemie bazală modificată- 130 persoane

grupul 3a - cu diabet zaharat cu vechime sub 1 an- 46 persoane

grupul 3b - cu diabet zaharat cu vechimea peste 1 an- 87 persoane.

În fig.1. sunt redate prevalența persoanelor prezentând factori de risc din totalul persoanelor din fiecare grup și ponderea numărului de factori de risc cardiovascular asociați în fiecare grup. Se observă că, pe măsura apariției tulburărilor de glicoreglare crește ponderea persoanelor prezentând factori de risc cardiovascular, iar odată cu creșterea duratei tulburărilor de glicoreglare, crește numărul factorilor de risc asociați. ($p < 0.05$)

Fig.1. Prevalența factorilor de risc cardiovascular în funcție de prezenta tulburărilor de glicoreglare



frec = factori de risc cardiovascular

Grupul 1- grupul persoanelor fără tulburări de glicoreglare- 192 persoane (42.19 % din total); 85.4% bărbați (28 femei și 164 bărbați); 33.33% cu sindrom metabolic (64 persoane - toți bărbați); vârsta medie 39.00 ani; DS -8.538; 40.1% fumători; 92.2% activi profesional; 116 persoane (60.41%) au prezentat cel puțin 1 factor de risc cardiovascular;

În acest grup, ponderea cea mai mare ca și factor de risc unic a fost reprezentată de fumat (52.54%), urmat de hipertensiunea arterială (32.20%), vârsta (8.47%) și în final HDL-colesterol scăzut (6.77%). Majoritatea persoanelor fumătoare au fost normoponderale și aproximativ jumătate au avut procentul de grăsime corporală sub 20% ($p < 0.05$).

La asocierea a doi factori de risc, pe primele trei locuri s-au situat fumatul- HDL colesterol scăzut, hipertensiunea arterială- HDL colesterol scăzut, hipertensiunea

arterială- vârsta crescută (28.2%, 23.07%, 17.94%), iar cu prevalența cea mai scăzută (2.56%, $p < 0.05$) a fost asocierea vârsta crescută- HDL colesterol scăzut.

În cazul persoanelor cu asociere de trei factori de risc cardiovascular au prevalat asocierile fumat-hipertensiune arterială- HDL- colesterol scăzut (35.29%) și fumat-hipertensiune arterială- vârsta crescută (29.41%), iar pe ultimul loc s-a situat asocierea fumat-hipertensiune arterială-istorie familială de boli cardiovasculare (5.88%, $p < 0.05$).

Ponderea asocierii a patru factori de risc cardiovascular a fost semnificativ scăzută ($p < 0.05$) în acest grup față de persoanele cu diabet zaharat, 0.86% din subiecții cu factori de risc prezentând asociere de fumat- hipertensiune arterială- vârsta crescută- HDL- colesterol scăzut.

Pe măsura creșterii vârstei și asocierii factorilor de risc la fumat, s-a observat scăderea procentului persoanelor cu IMC normal și procent de masă grasă sub 20% și creșterea procentului persoanelor prezentând talie hipertensivă și sindrom metabolic, dar aceste tendințe nu sunt la fel de marcate ca în cazul altor asocieri de doi sau mai mulți factori de risc cardiovascular.

Grupul 2 - grupul persoanelor cu glicemie bazală modificată -130 persoane (28.57% din total); 92.30% bărbați (10 femei și 120 bărbați); 75.38% (98 persoane- 4 femei și 94 bărbați) cu sindrom metabolic; vârsta medie 52.2308 ani, DS 11.3589; fumători 25.38%; 53.8% activi profesional; 110 persoane (84. 61%) au prezentat cel puțin 1 factor de risc cardiovascular.

La persoanele prezentând un singur factor de risc (40 persoane- 36.36% din persoanele prezentând factori de risc cardiovascular), peste două treimi (70%) a reprezentat ponderea vârstei crescute, restul fiind fumători.

Persoanele prezentând asociere de hipertensiune arterială-vârsta crescută au predominat la asocierea a doi factori de risc (50% cazuri, $p < 0.05$), iar cu prevalență mai scăzută la egalitate au fost asocierile fumat- vârsta crescută și hipertensiune arterială-istorie familială de boli cardiovasculare (25% cazuri).

În cazul persoanelor cu asociere de trei factori de risc cardiovascular, pe primul loc (40%cazuri) s- a situat combinația vârsta crescută -hipertensiune arterială-istorie familială de boli cardiovasculare și prevalența a fost egală la asocierile fumat-hipertensiune arterială- vârsta crescută (30% cazuri).

S-a observat că ponderea fumatului scade pe măsura apariției tulburărilor de glicoreglare; de asemenea, odată cu apariția acestora crește procentul pacienților cu greutatea, circumferința abdominală și procentul de grăsime corporală peste normal, la fel și ponderea persoanelor cu sindrom metabolic și talie hipertensivă ($p < 0.05$).

În acest grup nu a existat asociere de mai mult de trei factori de risc cardiovascular.

Grupul 3a - grupul persoanelor cu diabet zaharat cu vechimea < 1 an- 46 persoane (10.10% din total); 91.30% bărbați (4 femei și 42 bărbați); 93.47% cu sindrom metabolic- 43 persoane (3 femei și 40 bărbați); vârsta medie 53.7826 ani, DS 11.1613; fumători 28.3%; 37% activi profesional; 93.47% persoane au prezentat minim un factor de risc cardiovascular. *La persoanele având un singur factor de risc cardiovascular (20.93% din cei cu factori de risc cardiovascular), ponderea acestora a fost hipertensiunea arterială (44.44%), urmată de vârsta crescută (33.33%) și fumat la egalitate cu antecedentele heredocolaterale de boală cardiovasculară (11.11%).*

Asocierea de vârstă crescută-hipertensiune arterială (52.38% cazuri) a prevalat semnificativ ($p < 0.05$), comparativ cu asocierile vârstă crescută - fumat (14.28% cazuri) hipertensiune arterială-antecedente heredocolaterale de boală cardiovasculară (14.28% cazuri), vârsta crescută - HDL colesterol scăzut (4.76%)

La tripla asociere s-au situat la egalitate vârsta crescută-hipertensiunea arterială-antecedente heredocolaterale de boală cardiovasculară, vârsta crescută- hipertensiunea

arterială-HDL colesterol scăzut și vârsta crescută-hipertensiunea arterială-fumat (27.27% cazuri).

4.65% din persoanele cu diabet zaharat cu vechimea sub 1 an au prezentat asociere de patru factori de risc cardiovascular (vârsta crescută - hipertensiunea arterială-HDL colesterol scăzut- fumat).

Și în acest grup s-a observat că până la asocierea de doi factori de risc cardiovascular, persoanele fumatoare sunt într-un procent semnificativ ($p < 0.05$) mai mic supraponderale. La peste doi factori de risc asociați această relație devine nesemnificativă.

Grupul 3b - grupul persoanelor cu diabet zaharat cu vechimea > 1 an- 87 persoane (19.12% din total); 98.85% bărbați (1 femeie și 86 bărbați); 89.65% cu sindrom metabolic- 78 persoane (1 femeie și 77 bărbați); vârsta medie 62.3448 ani, DS 12.0569; fumători 21.8%; 14.9% activi profesional; 89.65% cu cel puțin 1 factor de risc cardiovascular. Vârsta crescută, HDL colesterol scăzut și hipertensiunea arterială au fost principalii factorii de risc prezenți separat în acest grup.

Vârsta crescută - hipertensiunea arterială a fost asocierea predominantă de doi factori de risc cardiovascular (92.85% cazuri, $p < 0.05$).

În grupul prezentând asociați trei factori de risc, combinația cea mai frecventă a fost vârsta crescută - hipertensiunea arterială - HDLcolesterol scăzut (35% cazuri) și cea mai puțin întâlnită asocierea hipertensiunea arterială - fumat - antecedente heredocolaterale de boală cardiovasculară (5% cazuri).

La patru factori de risc asociați au predominat asocierile vârsta crescută - fumat - hipertensiunea arterială - HDL colesterol scăzut și vârsta crescută - hipertensiunea arterială - fumat - antecedente heredocolaterale de boală cardiovasculară (33.33% cazuri).

Dintre persoanele prezentând factori de risc, 2.29% persoane au prezentat asocierea tuturor celor cinci factori de risc cardiovascular luați în studiu (vârsta crescută - fumat - hipertensiunea arterială - HDL colesterol scăzut - antecedente heredocolaterale de boală cardiovasculară).

În tabelul 1 s-a evidențiat ponderea persoanelor din fiecare grup care îndeplinesc obiectivele terapeutice privind nivelul LDL colesterolului (conform recomandărilor din Ghidurile Europene pentru prevenția bolilor cardiovasculare 2003 și 2007) ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ pentru fiecare dintre cele patru grupe de subiecți. Se observă creșterea nivelului mediu al LDL colesterolului la persoanele cu glicemie bazală modificată și scăderea acestuia la persoanele cu diabet zaharat, dar în tabelul 2 se evidențiază faptul că asocierile unui nivel al LDL colesterolului peste obiectivele terapeutice se asociază cu mai mulți factori de risc cardiovascular pe măsura apariției și progresiei tulburărilor de glicoreglare.

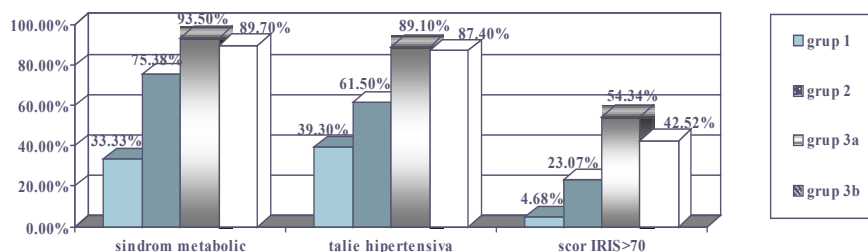
Tabel 1. Ponderea persoanelor care îndeplinesc obiectivele terapeutice privind nivelul LDL colesterolului

Nivelul LDL colesterol	fără tulburări de glicoreglare	glicemie bazală modificată	diabet zaharat cu vechimea < 1 an	diabet zaharat cu vechimea > 1 an
LDL colesterol mediu și deviația standard (mg%)	130.4447 (46.1012)	155.9333 (54.7456)	121.0111 (41.1731)	101.0400 (41.2665)
% (nr.) de subiecți care ating nivelul țintă al LDL colesterolului	27.60(53)	7.69(10)	26.08(12)	49.42(43)

Tabel 2. Ponderea persoanelor care prezintă asocieri ale altor factori de risc cardiovascular cu un nivel al LDL colesterol mai mare decât obiectivele terapeutice

Asocieri cu alți frcv (% și nr. persoane)	fără tulburări de glicoreglare	glicemie bazală modificată	diabet zaharat cu vechimea < 1 an	diabet zaharat cu vechimea < 1 an
1 frcv	13.02 (25)	15.38 (20)	8.69 (4)	8.04 (7)
2 frcv	10.41 (20)	30.76 (40)	32.60 (15)	19.54 (17)
3 frcv	7.29 (14)	15.38 (20)	8.69 (4)	8.04 (7)
4 frcv	0.52 (1)			5.74 (5)
5 frcv				1.14 (1)

Fig.2. Prevalența sindromului metabolic, a taliei hipertensive și a scorului IRIS de insulinorezistență >70

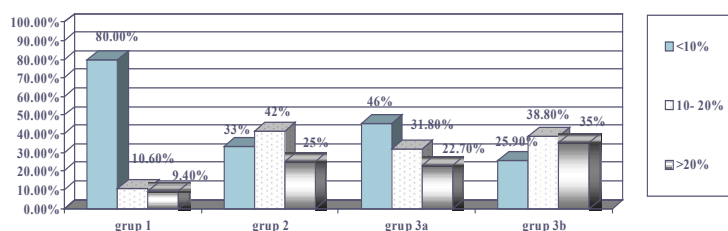


Prevalența sindromului metabolic în întreg lotul studiat a fost de 62.19%; prevalența crește semnificativ ($p < 0.05$) pe măsura apariției tulburărilor de glicoreglare (peste 30% la persoanele fără tulburări de glicoreglare și peste 80% la cele prezentând diabet zaharat) (fig.2.)

Circumferința abdominală este unanim acceptată în prezent ca și marker clinic al insulinorezistenței, fiind unul din parametrii care participă la definiția sindromului metabolic. De asemenea, s-a remarcat asocierea frecventă a obezității abdominale cu hipertensiunea arterială, fapt care a dus la apariția termenului de “talie hipertensivă” - asocierea circumferinței abdominale ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei cu valori tensionale de peste 130/85 mm Hg. Există recomandări ca circumferința taliei să înlocuiască indicele de masă corporală ca și marker clinic de apreciere a obezității.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Prevalența taliei hipertensive la întreg lotul studiat a fost de 59.2%. Procentul pacienților cu talie hipertensivă crește semnificativ ($p < 0.05$) încă din stadiile incipiente ale tulburărilor de glicoreglare (fig.2.)

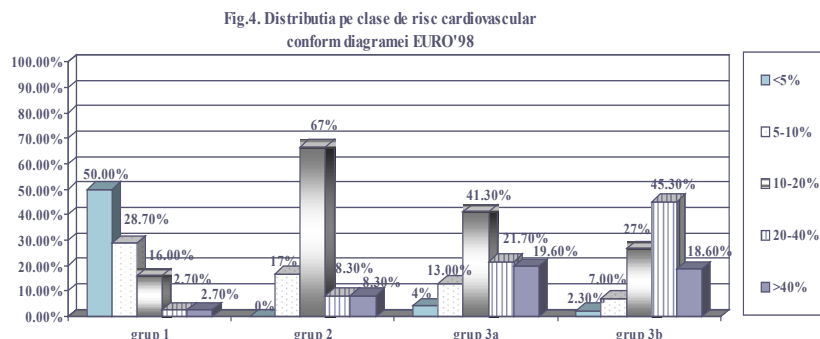
Fig.3. Repartiția pe nivele de risc cardiovascular conform Scorului Framingham



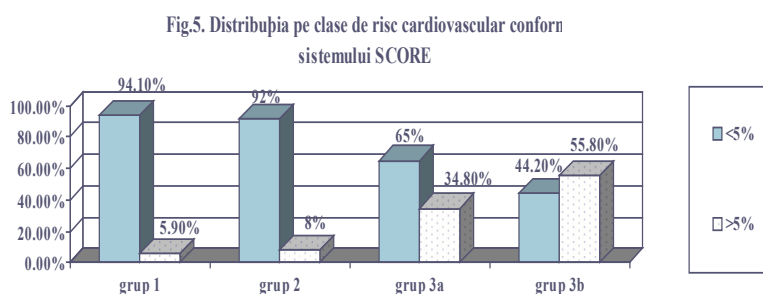
Scorul de insulinorezistență IRIS II reprezintă un algoritm de identificare a insulinorezistenței la pacienții cu diabet zaharat, incluzând în calcul următorii parametri clinico - biologici: tensiunea arterială, indicele de masă corporală, valorile glicemiei, trigliceridelor și HDL-colesterolului, pragul pentru definirea insulinorezistenței fiind o valoare de minim 70, care a fost întâlnită la 21.8% persoane din lotul studiat (s-a utilizat scorul IRIS și la persoanele fără tulburări de glicoreglare și cele cu glicemie bazală modificată). În fig.2. se observă prevalența insulinorezistenței la grupurile studiate, care este semnificativ mai mare ($p < 0.05$) la persoanele cu diabet zaharat, și în special la nou depistați.

Scorul Framingham estimează, pe baza unui punctaj obținut în funcție de prezența și valorile factorilor de risc cardiovascular, riscul de boală cardiacă coronariană

la 10 ani (fig.3.evidențiază riscul pentru cele patru grupe studiate).



Riscul EURO' 98 - estimează pe baza unor diagrame care cuprind vârsta, sexul, fumatul, nivelul colesterolului total și al tensiunii arteriale sistolice, separat pentru pacienți diabetici/nediabetici, riscul unei persoane de a dezvolta o boală cardiovasculară, clasele de risc fiind: risc scăzut < 5%, risc la graniță 5 - 10%, risc moderat 10 - 20%, risc crescut 20 - 40%, risc foarte crescut >40%. Persoanele cu boli cardiovasculare aterosclerotice sunt încadrate în categoria de risc crescut; în fig.4. se observă că ponderea persoanelor aflate în clasele de risc crescut crește pe măsura apariției tulburărilor de glicoreglare. Analizând global lotul studiat, 28.6% dintre persoane prezintă risc cardiovascular crescut > 20%.



Sistemul SCORE estimează riscul de evenimente cardiovasculare fatale, riscul crescut fiind prezent la un scor $\geq 5\%$.⁽²²⁾ (riscul evidențiat pe grupe de pacienți în fig.5); în total au existat 21.8% persoane cu scor $\geq 5\%$.

Indiferent de sistemul de cuantificare a riscului cardiovascular, acesta a fost semnificativ mai mare ($p < 0.05$) la persoanele cu tulburări de glicoreglare, cu sindrom metabolic și la persoanele prezentând insulinorezistență.

Discuții

Rezultatele acestui studiu sunt o parte dintr- un studiu mai amplu privind prevalența sindromului metabolic, nivelul riscului cardiovascular și corelațiile acestora cu stilul de viață și factorii psihosociali, acestea din urmă depășind cadrul lucrării de față; s- a plecat de la premiza că în mediul militar există un stil de viață specific și un nivel ridicat al stresului la locul de muncă.

Prevalența tuturor factorilor de risc coronarieni a fost mai mare la persoanele cu tulburări de glicoreglare și în special la persoanele în stadiul inițial al diabetului zaharat, dar asocierile de peste trei factori de risc cresc odată cu durata diabetului zaharat; de asemenea, rezultatele acestui studiu arată o prevalență crescută a sindromului metabolic la populația fără tulburări de glicoreglare, dublă față de prevalența raportată în alte studii

în populația generală.⁽¹⁾

Procentul mai mic, per ansamblu al persoanelor prezentând factorii de risc în grupul cu durata diabetului zaharat peste 1 an poate fi explicat prin faptul că în grupul cuprinzând pacienții cu diabet zaharat cu vechimea bolii sub 1 an au fost incluși toți pacienții, inclusiv la momentul depistării și au fost înregistrate datele clinico- biologice la acel moment, înaintea începerii tratamentului vizând diabetul zaharat și bolile asociate, deci adresate factorilor de risc cardiovascular și rezultatele studiului sugerează că pacienții sunt complianți cu recomandările medicale; nu s-au găsit date în literatură pentru comparație cu privire la acest aspect.

Este posibil ca această prevalență a sindromului metabolic și ponderea persoanelor cu risc cardiovascular crescut să fie supradimensionată și din cauza faptului că includerea pacienților în studiu s-a bazat pe metoda participării voluntare a subiecților; de asemenea, datorită utilizării glicemiei prag de 100mg% ca și criteriu de diagnostic al sindromului metabolic (și nu 110mg% ca în alte definiții), care crește prevalența acestuia și datorită faptului că 57.8% dintre persoanele participante la studiu prezintă tulburări de glicoreglare, caz în care prevalența sindromului metabolic depășește 50%.⁽²³⁻²⁴⁾

Raportat la numărul total de pacienți din mediul militar, aflați în evidența Spitalului Militar, grupul persoanelor cu diabet zaharat luat în studiu a îndeplinit criteriile de reprezentativitate din punct de vedere al mărimii (calculat prin aceeași formulă de eșantionare pentru lotul total), dar nu a fost cunoscut cu exactitate numărul total al persoanelor cu tulburări de glicoreglare din mediul militar, care sunt aflați în evidența altor cabinete de diabet, sau care nu sunt înregistrați.

Studiul prezentat poate aduce o imagine suplimentară asupra nivelului riscului cardiovascular populațional, rezultatele prezentate fiind în mare măsură concordante cu cele din literatură⁽²⁵⁻²⁶⁾; sunt necesare cercetări suplimentare pe diferite categorii populaționale, unul dintre criterii fiind cel al profesiei, știut fiind faptul că unele profesii implică un nivel mai ridicat al stresului psihic; studiul INTERHEART⁽¹²⁻¹⁴⁾ a demonstrat că relația stress - risc crescut de infarct miocardic este valabilă indiferent de regiunea geografică și etnie, fiind cauza a 22% din totalul evenimentelor **coronariene acute**; în consecință, deși prioritățile pot fi diferite datorită diferențelor dintre factorii de risc sau factorii socioeconomi, strategia de depistare și combatere a acestor factori nocivi este similară. O analiză detaliată (efectuată în același studiu) a factorilor psihosociali asociați cu riscul crescut de infarct miocardic a arătat că toate categoriile de factori socio-economi studiate (stresul la locul de muncă, stresul la domiciliu, evenimentele stresante majore și problemele financiare) sunt implicate în apariția evenimentelor coronariene. Efectul global al stresului este mai slab decât cel al fumatului, dar comparabil cu cel al obezității și hipertensiunii arteriale⁽¹²⁻¹⁴⁾

Concluzii

- Factorii de risc cei mai întâlniți sunt, în ordine, fumatul, hipertensiunea arterială și HDL- colesterol scăzut la persoanele fără tulburări de glicoreglare, iar hipertensiunea arterială, vârsta și fumatul la persoanele cu glicemie bazală modificată și cu diabet zaharat cu vechimea sub 1 an; hipertensiunea arterială, vârsta, HDL- colesterol scăzut, au fost cei mai întâlniți factori de risc, singuri sau în asocieri, în grupul persoanelor cu diabet zaharat cu vechimea peste 1 an; se observă că hipertensiunea arterială este comună tuturor grupurilor studiate. Procentul persoanelor care prezintă un nivel crescut al LDL colesterolului și frecvența obiceiului de a fuma este crescută la persoanele fără tulburări de glicoreglare; **nivelul LDL colesterolului peste obiectivele terapeutice se asociază cu mai mulți factori de risc cardiovascular pe măsura apariției și progresiei tulburărilor de glicoreglare.**

- Prevalența tuturor factorilor de risc coronarieni a fost mai mare la persoanele cu tulburări de glicoreglare și în special la persoanele în stadiul inițial al diabetului

zaharat, dar asocierile de peste trei factori de risc cresc odată cu durata diabetului zaharat; procentul mai mic, per ansamblu al persoanelor prezentând factorii de risc în grupul cu durata diabetului zaharat peste 1 an poate fi explicat prin faptul că majoritatea acestor pacienți primesc tratament adecvat (adresat principalilor factori de risc cardiovascular) și sunt complianți cu recomandările medicale.

- La persoanele care prezintă talie hipertensivă, sindrom metabolic și insulinorezistență, riscul cardiovascular este semnificativ mai crescut.

- Mai mult de un sfert dintre persoane prezintă risc cardiovascular crescut, în special persoanele cu tulburări de glicoreglare, necesitând un tratament intensiv și o abordare comprehensivă a tuturor factorilor de risc cardiovascular. Sindromul metabolic reprezintă o condiție “negativă”, a cărei prevalență crește odată cu vârsta, iar riscul cardiovascular, estimat prin diferite metode, este mai crescut la persoanele care prezintă sindrom metabolic.

Bibliografie

1. HU G., QIAO Q., TUOMILEHTO I. et al. for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:1066-76
2. PARK Y.W., ZHU S., PALANIAPPAN L., HESKA S., CARNETHON M.R., HEYMSFIELD S.B.: The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factors in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998–1994. *Arch Intern Med* 2003, 163:427-436
3. DUNSTAN D.W., ZIMMET P.Z., WELBORN T.A. et al.: The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-34
4. ISOMAA B., ALMGREN P., TUOMI T. et al.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9
5. STERN M., WILLIAMS K., GONZALES-VILLALPANDO C. et al.: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27(11):2676-81
6. ROMAN G. Educația structurată în sindromul X metabolic. *Teză de doctorat*, Cluj-Napoca 2003 :5-8(*Rezumat*)
7. HU G., QIAO Q., TUOMILEHTO I. et al.: Plasma insulin and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women: a metaanalysis of data from eleven prospective studies. The DECODE Insulin Study Group. *Diabetologia* 2004;47:1245-56
8. CARR D.B., UTZSCHNEIDER K.M., HULL R.L. et al.: Intraabdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel in criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53(8):2087-94
9. SAAD M.F., LILLIOYA S., NYOMBA B.L. et al.: Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *New England Journal of Medicine* 1991;324:733-9
10. ANDERSON P.J., CRITCHLEY J.A.J.H., CHAN J.C.N. et al.: Factor analysis of the metabolic syndrome: Obesity vs insulinresistance as the central abnormality. *International Journal of Obesity* 2001;25:178-211.
11. HÂNCU N., ROMAN G.: Sindromul X metabolic. In Hâncu N și Vereșiu IA(editori) *Diabetul zaharat, Nutriția, Bolile metabolice*. Editura Național 1999 :477-489
12. EZZATI M.: How can cross-country research on health risks strengthen interventions? Lessons from INTERHEART. *Lancet.* 2004;364:912-914.
13. YUSUF S., HAWKEN S., OUNPUU S., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.*

- 2004;364:937-952.
14. ROSENGREN A., HAWKEN S., OUNPUU S. et al.: for the INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:953-962..
 15. EDWARDS D.S., WINN D.M., KURIANTZIK V.: Evaluation of the National Health Interview Survey Diagnostic Reporting. *Vital Health Stat*. 1994;2:1-116
 16. LORENZO C., WILLIAMS K., HUNT J.K.: Trend in the Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Impact on Cardiovascular Disease Incidence: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):625-630.
 17. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *European Heart Journal* 2003 24(17):1608
 18. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Atherosclerosis* 2007;:194:27
 19. HAFFNER S.M., DESPRES J-P, BALKAU B. et al.: Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(suppl A):358A. Abstract 842-846.
 20. VAN GAAL L.: Body fat mass distribution. Influence on metabolic and atherosclerotic parameters in non-insulin dependent diabetics and obese subjects with and without impaired glucose tolerance. Influence of weight reduction. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 1989;51(1):47-80.
 21. FOX C.S., MASSARO J.M., HOFFMANN U. et al.: Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):39-48.
 22. CONROY R.M., PYÖRÄLÄ K., FITZGERALD A.P. et al.: SCORE project group. (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003 Jun 24(11):987-1003
 23. NILSSON P.M., ENGSTRÖM G., HEDBLAD B.: The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects--a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med*. 2007 May;24(5):464-72.
 24. MOEBUS S., HANISCH J.U., AIDELSBURGER P., BRAMLAGE P., WASEM J., JÖCKEL K.H.: Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol*. 2007 Sep 6;6:2
 25. DESPRÉS J.P.: Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol*. 2007 Jun 6(2):519.
 26. DANAEI G., LAWES C.M., VANDER HOORN S., MURRAY C.J., EZZATI M.: Global and Regional Mortality From Ischaemic Heart Disease and Stroke Attributable to Higher-Than-Optimum Blood GLUCOSE Concentration: Comparative Risk Assessment. *Lancet*. 2006;368:1651-1659

The cardiovascular risk in persons with and without blood glucose abnormalities

LĂCRĂMIOARA ANA MOLDOVAN, N. HÂNCU

Summary

Background: a lot of methods were developed to estimate the probability for coronary heart diseases complications, and the relative risks associated with potential

risk factors; many studies aimed to establish the importance of different cardiovascular risk factors and correlations between lifestyle, psychosocial, economics factors and cardiovascular or metabolic diseases, these diseases having a great prevalence in general population, and giving a high morbidity and mortality; for this reasons, a great interest for prevention, early diagnose, and aggressive treatment is justified.

Objective: to quantify the level of cardiovascular risk, to study the association between cardiovascular risk factors and to establish the differences between the group with/ without abnormalities of glucose level.

Methods: A screening in the military population was performed, including male and female with age at least 20 years, without or diagnosed with diabetes/ impaired fasting glucose / obesity / hypertension. The anthropometrics parameters, body fat percent (with OMRON BF 312) and blood pressure were measured; was collected blood for glycemia and lipid profile, renal and hepatic function; smoking status, the personal associated diseases and family history of cardiovascular diseases was noted. Were calculated IRIS 2 score of insulin resistance and cardiovascular risk using EURO'98charts, Framingham Score and SCORE system. The metabolic syndromme diagnosis was performed using the American Diabetes Association 2005 criteria. The major cardiovascular risk factors were assesed according to The Third Report (ATP III) of the National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP). The studied group was divided in four parts: with normal glicemia, impaired fasting glucose, newly diagnosed diabetes and diabetes with more than one year duration. The data were analysed in SPSS.

Results: In the studied group of 455 persons, the majority were males, from urban area, Romanian people. Smoking, hypertension and a low HDL- cholesterol were the main risk factors in subjects without disglycemia; smoking, hypertension and age in people with impaired fasting glycemia and newly diagnosed diabetes and association of age, hypertension, low HDL-cholesterol in old diagnosed diabetic patients. The prevalence of three or more associated factors increased with duration of diabetes. Smoking was frequent in study population and their prevalence remained high even in patients with diabetes. The level of cardiovascular risk was significant higher in the groups of persons with disglycemia and highest in the case of newly diagnosed type 2 diabetic patients. A level of LDL cholesterol over target was associated with more cardiovascular risk factors in people with glucose level abnormalities.

In the whole group, metabolic syndrome was diagnosed in 62.19% cases and hypertensive waist in 59.3 cases.; more than 20% of studied persons have a high cardiovascular risk, assessed by different systems.

There were significant differences between the groups of person with/ without dysglycemia and metabolic syndrome regarding clinical and biological features, personal and family history of cardiovascular diseases.

Conclusions: more than one quarter of study group has an increase cardiovascular risk and a high prevalence of metabolic syndrome in military area was observed. Is necessary an active attitude to promote a healthy lifestyle adressed to all categories of people, in the respect of prevention of metabolic and cardiovascular morbidity and more attention must be paid in the patients with disglycemia in order to remove or at least to attenuate the effect of cardiovascular risk factors.

Keywords: cardiovascular risk, cardiovascular risk factors, blood glucose abnormalities, metabolic syndrome, insulin resistance.

MALFORMAȚIILE CARDIACE ÎN TRISOMIA 21

CECILIA LAZEA¹, PAULA GRIGORESCU-SIDO¹, RODICA MANASIA¹, SIMONA OPRÎȚA²

¹ Clinica Pediatrie I „Axente Iancu” Cluj

² Institutul Inimii „Niculae Stăncioiu” Cluj

Rezumat

Sindromul malformativ din cadrul trisomiei 21 este divers, cele mai frecvente malformații fiind cele cardiace, care reprezintă factorul decisiv în stabilirea prognosticului la acești pacienți.

Obiectivele studiului sunt reprezentate de stabilirea frecvenței malformațiilor cardiace și a tipului acestora la pacienți cu sindrom Down.

Materialul a fost reprezentat de un număr de 92 de pacienți la care s-a stabilit diagnosticul de trisomie 21, iar metodele de lucru au inclus anamneza, examenul clinic, citogenetic, Ecg, radiografia toracică, ecocardiografia Doppler și ecografia abdominală.

Formula cromozomială predominantă a fost reprezentată de trisomia 21 omogenă (92,39%). Vârsta mamei în momentul concepției a fost de 28,89 +/- 6,75 ani. Malformațiile cardiace au fost prezente la 47 (51,08%) dintre pacienți, acestea fiind izolate la 72,34% dintre cazuri (DSA, DSV, canal atrio-ventricular comun, PCA, anomalii ale valvei aortice, tetralogie Fallot la: 32,35%; 26,47%; 26,47%; 5,88%; 5,88% și respectiv 2,94% dintre pacienți) și malformații cardiace complexe la 27,65% dintre cazuri. Sindromul malformativ a mai inclus: malformații genitale (5,43%), digestive (4,34%), renale (4,34%), oculare (3,26%), pulmonare (2,17%) și osoase (2,17%).

În concluzie, cele mai frecvente malformații la pacienții cu trisomie 21 au fost cele cardiace (51,08%), majoritatea fiind defecte septale.

Cuvinte cheie: trisomie 21, malformații, cardiac.

Introducere

Trisomia 21, cea mai frecventă cromozomopatie autozomală (1/600-1/1000 nou-născuți) a fost descrisă pentru prima dată în anul 1866 de către Langdon-Down. Tabloul clinic al acestei afecțiuni include: dismorfismul cranio-facial caracteristic, retardul de dezvoltare (somatică, neuro-motorie, psiho-intelectuală, pubertară) și sindromul malformativ (1, 2). Cele mai frecvente malformații întâlnite în sindromul Down sunt cele cardiace, severitatea acestora reprezentând factorul cel mai important în aprecierea prognosticului acestor pacienți (3). Frecvența malformațiilor cardiace în cadrul trisomiei 21 este diferit apreciată în diverse studii.

Obiective

Obiectivele prezentului studiu constau în aprecierea frecvenței precum și a tipurilor malformațiilor cardiace la pacienții cu trisomie 21.

Material și metode

Materialul a fost reprezentat de un număr de 92 copii (39 fete și 53 băieți), având vârsta cuprinsă între 7 zile și 16 ani, aflați în evidența Clinicii Pediatrie I, cu diagnosticul de trisomie 21. Studiul a fost retrospectiv, pe o perioadă de 11 ani (1996-2006).

Metodele de lucru au inclus: anamneza, examenul clinic complet, examen citogenetic (cariograma bandată efectuată în Laboratorul de Genetică Umană II – U.M.F. Cluj), electrocardiograma, radiografia toracică, ecocardiografia Doppler (efectuată în cadrul Institutului Inimii Cluj în perioada 1996-2002 și ulterior în Clinica Pediatrie I Cluj) la toți pacienții, examenul ultrasonografic al abdomenului și radiografii osoase cu scopul decelării prezenței altor malformații.

Rezultatele au fost prelucrate statistic, folosindu-se testul χ^2 .

Rezultate

Diagnosticul de sindrom Down a fost stabilit în perioada neo-natală, însă confirmarea citogenetică a fost efectuată la vârste variabile, cuprinse între 2 săptămâni și 14 ani (9,37 +/- 16,34 luni). Profilul citogenetic al acestor pacienți a fost următorul: 92,39% trisomie 21 omogenă, 4,34% mozaic și 3,26% translocatie t (21; 15).

Vârsta mamei în momentul concepției a fost cuprinsă între 16 și 43 ani (28,89 +/- 6,75 ani). Majoritatea mamelor (48,05%) au avut vârsta cuprinsă între 25-35 ani, restul dispunându-se în procente sensibil egale: peste 35 ani (28,57%) și sub 25 ani (23,37%).

La un număr de 47 de pacienți (51,08%) au fost diagnosticate diverse malformații cardiace. Clasificarea acestora conform accepțiunii actuale (3, 4, 5) arată că la 34 pacienți (72,34%) au existat malformații cardiace izolate, iar la restul de 13 pacienți (27,65%), malformații cardiace complexe (tabelul I).

Tabel I. Tipul malformațiilor cardiace la pacienții cu trisomie 21

Malformații		%	Nr. pacienți
Izolate N=34 (72,34%)	DSA	32,35%	11
	DSV	26,47	9
	CAV-C	26,47	9
	PCA	5,88	2
	Anomalii valvă aortică	5,88	2
	Tetralogie Fallot	2,94	1
Complexe N=13 (27,65%)	DSA, DSV	38,46	5
	PCA, DSV	15,38	2
	DSA, IM	7,69	1
	DSA, DSV, PVM, IM	7,69	1
	DSA, anomalie valva aortică	7,69	1
	FOP, anomalie VT	7,69	1
	CAV-C, PCA	7,69	1
	VD cu dublă cale de ieșire, FOP, DSV	7,69	1

DSA: defect septal atrial; DSV: defect septal ventricular; CAV-C: canal atrioventricular comun; PCA: persistență de canal arterial; IM: insuficiență mitrală; PVM: prolaps de valvă mitrală; VT: valvă tricuspidă; VD: ventricul drept.

La 20 de pacienți (21,73% din lot) sindromul malformativ a inclus malformații cu alte localizări, care în ordine descrescătoare a frecvenței au fost: genitale, digestive, renale, oculare, pulmonare și osoase, prezente la 5,43%; 4,34%; 4,34%; 3,26%; 2,17% și respectiv 2,17% dintre aceștia. Astfel, 36 pacienți au prezentat malformații exclusiv cardiace, iar 11 pacienți malformații diverse (cardiace, digestive, genitale, renale și oculare).

Tabel II. Alte malformații

Malformații		Pacienți		n	Total	
		Cu malformații cardiace	Fără malformații cardiace		Tip malformație	Malformații ale unui aparat
Genitale	criptorhidie	2	2	4	4,34	5,43
	hipospadias	1	0	1	1,09	
Digestive	cheilopalatoschizis	1	0	1	1,09	4,34
	megadolicocolon	2	0	2	2,17	
	atrezie anală	1	0	1	1,09	
Renale	hidronefroza	2	2	4	4,34	4,34
Oculare	catarață	1	1	2	2,17	3,26
	imperforație canal lacrimal	1	0	1	1,09	
	bronsiectazie	0	2	2	2,17	
Osoase	sindactilie	0	2	2	2,17	2,17
Total		11	9	20	21,73%	21,73

Alte asocieri au fost reprezentate de: diabet zaharat insulino-dependent (2 pacienți), anemie aplastică (o pacientă) și leucemie acută (o pacientă).

Discuții

Formula citogenetică la pacienții studiați a fost similară cu cea raportată de către alți autori, predominând trisomia 21 omogenă (6, 7, 8).

Malformațiile cardiace au fost prezente la 47 pacienți, reprezentând 51,08% din lot, cu valoare similară cu cea raportată în diverse studii. Aceasta variază de la 41,9 % în Irlanda la 61,3% în Arabia Saudită. Frecvențe similare (în jur de 50%) au fost raportate în cadrul unor studii efectuate în Brazilia, Malaezia, Guatemala, Suedia și S.U.A. (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Unsprezece dintre cei 47 pacienți cu malformații cardiace (11,9% din lot) au asociat și alte malformații, în ordine descrescândă a frecvenței fiind digestive, genitale, renale și oculare. Numai 9 pacienți (9,7%) din lot au prezentat malformații diverse, fără localizare cardiacă. În total, au existat, 20 pacienți (21,73% din lot), cu alte malformații decât cele cardiace: digestive, renale, genitale, oculare, osoase și pulmonare. Frecvența malformațiilor digestive a fost mai redusă comparativ cu alte studii (între 7,3% în Suedia și 22,4% în Arabia Saudită) – (16, 17).

Din grupul de 47 pacienți cu malformații cardiace, 34 au prezentat malformații cardiace izolate și 13 complexe, cele două categorii reprezentând 72,34% și respectiv 27,65% din acest grup. Malformațiile cardiace izolate s-au încadrat în limitele frecvențelor raportate de alți autori (61,45% în Brazilia, respectiv 91,17% în Irlanda). Frecvența, constatată la lotul studiat, pentru malformațiile cardiace complexe, s-a situat, deasemenea, între limitele citate în diferite alte studii (8,82% - 38,5%) – tabelul III.

Anomaliile cardiace cele mai frecvent diagnosticate au fost defectele septale: DSA, DSV, CAV-C izolate, sau asociate cu alte anomalii cardiace (tabelul I, figurile 1, 2, 3). 14 pacienți cu defecte septale și un pacient cu PCA au dezvoltat hipertensiune pulmonară moderată sau severă. Aceasta a fost prezentă la 7 din cei 9 copii cu canal atrio-ventricular comun, apariția precoce a acesteia constituind un factor de prognostic nefavorabil. Observația prezentată atrage atenția asupra faptului că examenul ecocardiografic trebuie efectuat precoce, la toți pacienții cu trisomie 21, cu scopul decelării existenței anomaliilor cardiace și urmăririi evoluției hipertensiunii pulmonare.

Tabel III. Tipul malformațiilor cardiace la pacienții cu sindrom Down
(observația personală comparativ cu date din literatură)

Asociate (complexe)	Altele	Tetra- logia Fallot	PCA	CAV- C	DSV	DSA	Izolate (%)	Frecv. (%)	Autor
27,65%	5,88	2,94	5,88	26,47	26,47	32,35	72,34	51,08	Observația personală
36	-	13,4	12,1	15,4	43,6	13,4	64	-	Lo ⁽⁴⁾ (China, 1989)
7,64	14,28	-	21,42	14,28	50	0	82,35	50	Hoe ⁽¹⁾ (Singapore, 1990)
8,82	0	-	19,35	41,93	16,12	22,58	91,17	41,97	Tubman ⁽⁹⁾ (Irlanda, 1991)
38,55	0	7	7	4,5	29,5	8,95	61,45	51	Granzotti ⁽³⁾ (Brazilia, 1995)
-	1	4	7	45	35	8	-	44	Freeman ⁽¹⁰⁾ (SUA, 1998)
-	-	5,26	-	47,36	42,1	5,26	-	-	Tennstedt ⁽¹⁸⁾ (Germania, 999)
26	2,52	-	27,73	7,56	29,41	32,77	74	58	de Rubens ⁽¹⁾ (Mexic, 2003)
19,6	-	-	28,6	9,5	27,5	12,7	80,4	54,1	Vida ⁽¹²⁾ (Guatemala, 2005)
-	-	5,3	14	22,8	33,3	21,1	-	61,3	Abbag ⁽¹⁶⁾ (Arabia Saudită, 2006)

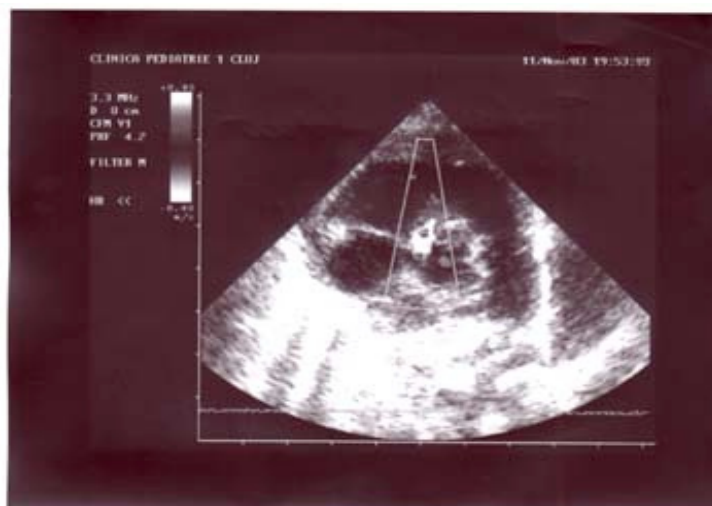
**Fig. 1** – Defect septal ventricular perimembranos cu anevrism de sept interventricular la un sugar cu trisomie 21



Fig. 2 – Defect septal atrial tip ostium secundum la un pacient cu trisomie 21

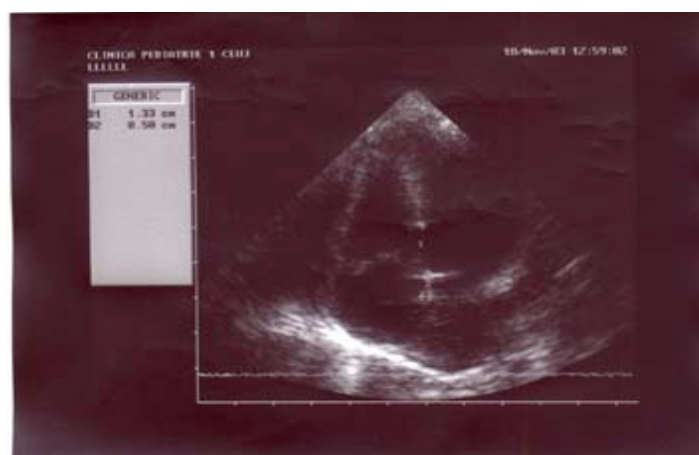
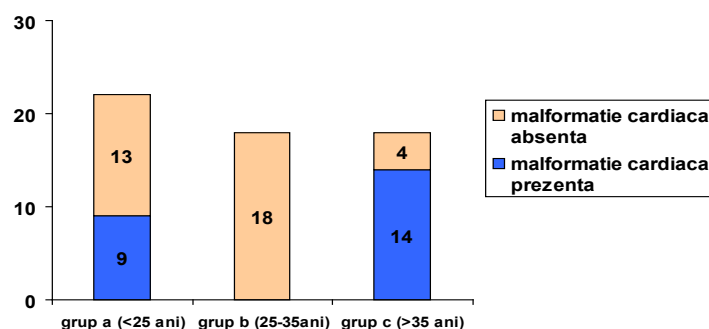


Fig. 3 – Canal atrio-ventricular comun la un sugar cu trisomie 21

Tipul anomaliilor cardiace, la pacienții cu trisomie 21, diferă în funcție de zona geografică, în Europa și S.U.A., fiind mai frecvente defectele septale și în primul rând canalul atrioventricular comun (tabelul III). La lotul nostru se remarcă o frecvență mai redusă a canalului atrio-ventricular comun comparativ cu studiile europene (Irlanda și Germania), frecvența acestei malformații fiind apropiată de cea raportată de studiile din Asia. Canalul atrio-ventricular comun este frecvent în trisomia 21, în apariția sa intervenind factorii de transcripție TBX2 și Foxp1 implicați în embriogeneza și septarea atrioventriculară (15). În America Latină predomină însă persistența de canal arterial (27,73% în Mexic și 28,6% în Guatemala), o explicație fiind aceea că populația acestor țări locuiește la altitudine ridicată.

În ceea ce privește vârsta mamei în momentul concepției și frecvența malformațiilor cardiace, acestea apar cu predilecție la pacienții a căror mame aveau în momentul concepției vârsta de peste 35 ani – comparativ cu pacienții a căror mame aveau în momentul concepției vârsta sub 35 ani ($\chi^2=5,11$; $p=0,0237$) – figura 4.



$\chi^2(a, b)=0,6$; $p=0,437$

$\chi^2(a, c)=5,51$; $p=0,0189$

$\chi^2(b, c)=3,52$; $p=0,0605$

$\chi^2(a+b, c)=5,11$; $p=0,0237$

Fig. 4 – Frecvența malformațiilor cardiace și vârsta mamei în momentul concepției

Concluzii

1. Malformațiile cardiace au fost prezente la 51,08% dintre pacienții cu trisomie 21.
2. Majoritatea pacienților cu malformații cardiace au prezentat forme izolate (72,34%), formele complexe fiind prezente la 27,65% din acest grup.
3. Cele mai frecvente malformații cardiace izolate au fost reprezentate de către anomaliile septale: DSA, DSV, canal atrio-ventricular comun, reprezentând 32,35%; 26,47% și respectiv 26,47%.
4. Unsprezece dintre cei 47 pacienți cu malformații cardiace (11,9% din lot) au asociat malformații cu alte localizări, în ordine descrescândă a frecvenței acestea fiind: digestive, genitale, renale și oculare. Doar 9 pacienți (9,7% din lot) au prezentat malformații viscerale diverse, fără localizare cardiacă.
5. Vârsta mamei de peste 35 de ani în momentul concepției apare ca un factor favorizant pentru apariția malformațiilor cardiace.

Bibliografie

1. GRIGORESCU-SIDO P.: – „Trisomia 21”, în Grigorescu-Sido P. – *Tratat elementar de Pediatrie*, vol.IV, Ed.Casa Cărții de Știință, 2000: 17-20.
2. HALL J.G.: – „Chromosomal Clinical Abnormalities” – în Nelson W.E. – *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15-th ed., W.B.Saunders Co., 1996: 312-321.
3. DE RUBENS FIGUEROA J., DEL POZZO MAGAÑA B., PABLOS HACH J.L., CALDERÓN JIMÉNEZ C., CASTREJÓN URBINA R.: – „Heart malformations in children with Down syndrome”, *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 894 – 899.
4. LO N.S., LEUNG P.M., LAU K.C., YEUNG C.Y.: – „Congenital cardiovascular malformations in Chinese children with Down’s syndrome”, *Chin Med J (Engl)*, 1989, 102(5):382-6.
5. GRANZZOTI J.A., DO CARME PANETO I.L., AMARAL F.T.V.: – „Incidencia des cardiopatias congenitas na Síndrome de Down”, *J Pediatr (Rio J)*, 1995, 71(1):28-30.
6. MOKHTAR M.M., ABD EL-AZIZ A.M., NAZMY N.A., MAHROUS H.S. :- „Cytogenetic profile of Down syndrome in Alexandria, Egipt”, *East Mediterr Health J*, 2003, 9(1-2):37-44.
7. CATOVIC A., KENDIC S.: – „Cytogenetic findings at Down syndrome and their correlation with clinical findings”, *Bosn J Basic Med Sci*, 2005, 5(4):61-7.

8. KIM S.S., JUNG S.C., KIM H.J. et al.: Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases – *J Kor Med Scienc*, 1999, 14 (4):373-6.
9. TUBMAN T.R.J., SHIELDS M.D., CRAIG B.G.: – „Congenital heart disease in Down's syndrome: two years prospective early screening study”, *BMJ*, 1991, 302(6790): 1425-7.
10. FREEMAN S.B., TAFT L.E., DOOLEY K.J. et al.: – „Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome”, *Am J Med Genet*, 1998, 80(3):213-7.
11. HOE T.S., CHAN K.C., BOO N.Y.: – „Cardiovascular malformation in malaysian neonates with Down's syndrome”, *Singapore Med J*, 1990, 31(5):474-6.
12. VIDA V.L., BARNOYA J., LARRAZABAL L.A.: – Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala”, *Cardiol Young*, 2005, 15(3):286-90.
13. WELLS G.L., BARKEN S.E., FINLEY S.C.: – „Congenital heart disease in infants with Down's syndrome”, *South Med J*, 1994, 87(7):724-7.
14. FRID C., DROLT P., LUNDELL B.: – „Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations”, *J Intellect Disabil Res*, 1999, 43(Pt3):234-41.
15. CALABRO R., LIMONGELLI G.: – „Complete atrioventricular canal”, *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1:8, doi:10.1186/1750-1172-19.
16. ABBAG F.I.: – „Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome”, *Saudi Med J*, 2006, 27(2):219-22.
17. FRID C., DROLT P., LUNDELL B.: – „Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations”, *J Intellect Disabil Res*, 1999, 43(Pt3):234-41.
18. TENNSTEDT C., CHAOUI R., KÖRNER H., DIETEL M.: – “Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study”, *Heart*, 1999, 82(1):34-9.

Cardiac malformations in 21 trisomy

**CECILIA LAZEA, PAULA GRIGORESCU-SIDO, RODICA
MANASIA, SIMONA OPRÎȚA**

Summary

21 trisomy is characterised by varied malformations, the most frequent are cardiac malformations, which will determine life prognosis in these patients.

Aim of the study is to establish the frequency and the type of cardiac malformations in 21 trisomy.

Material was represented by 92 patients with 21 trisomy. Methods: clinical history, clinical examination, cariotype, Ecg, Xray of the thorax, Doppler echocardiography and abdominal ultrasound.

The most frequent cariotype was homogenous trisomy (92,39%). The mother age was 28,89 +/- 6,75 ys. Cardiac malformations were presented in 47 patients (51,08%), isolated in 72,34% of cases (ASD, VSD, complete atrioventricular canal, PDA, aortic valve anomalies, tetralogy of Fallot in 32,35%; 26,47%; 26,47%; 5,88%; 5,88% and 2,94% respectively) and complex cardiac malformations in 27,65% of cases. Other malformations were: genital (5,43%), digestive (4,34%), renal (4,34%), ocular (3,26%), pulmonary (2,17%) and bones (2,17%).

Conclusions: The most frequent malformations in 21 trisomy patients were cardiac malformations (51,08%), especially septal defects.

Keywords: 21 trisomy, malformations, cardiac.

ESTIMAREA PROBABILITĂȚII DE MALIGNITATE A NODULILOR PULMONARI SOLITARI (NPS) CU AJUTORUL MODELULUI SWENSEN

DANA ALEXANDRESCU ¹, MILENA MAN ²

¹ Universitatea “Transilvania” Brașov, Facultatea de Medicină

² UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Nodulii pulmonari solitari (NPS) reprezintă o provocare diagnostică în pneumologie. În mod uzual NPS sunt descoperiți la examenul radiologic obișnuit, dar odată cu introducerea examenului computer tomografic (CT) și în special a screeningului pentru cancerul pulmonar, numărul NPS a crescut semnificativ. De multe ori după o evaluare noninvazivă, completă, a acestora, diagnosticul rămâne neclar.

Scopul acestei lucrări a fost obținerea validării modelului Swensen de calcul a probabilității de malignitate, pe un lot de 41 de cazuri cu noduli pulmonari solitari (lotul NPS Harlem), investigate în Spitalul Clinic Harlem (Olanda), secția Pneumologie și Medicină Nucleară, în perioada septembrie 2004-decembrie 2004. Acestor cazuri li s-a efectuat CT și tomografie cu pozitroni (PET), nodulii fiind apoi excizați și analizați morfologic.

Cuvinte cheie: *noduli pulmonari solitari (NPS), model Swensen, PET (tomografie cu pozitroni).*

Introducere

Nodulii pulmonari solitari sunt frecvent întâlniți la examenul radiologic. Descoperirea lor – chiar întâmplătoare – trebuie să fie urmată de stabilirea naturii acestora (inflamatoare, tumorală benignă sau malignă). În acest proces imagistica (examenul radiologic clasic, tomografia computerizată, tomografia cu pozitroni) este de mare ajutor. Coroborarea datelor clinice și imagistice este importantă în aprecierea predictivă a naturii maligne sau benigne a nodulilor solitari și influențează decizia terapeutică (conservatoare sau chirurgicală). Cu ajutorul modelului Swensen, care ia în calcul 3 parametri clinici și 3 parametri imagistici, se pot face predicții asupra naturii (etiologiei) nodulilor pulmonari solitari.

Scopul lucrării

În lucrarea de față am dorit să constatăm în ce măsură se validează modelul Swensen, de predicție a malignității, pe lotul studiat de noi, deoarece de multe ori după o evaluare noninvazivă completă a NPS diagnosticul rămâne neclar.

Material și metodă de studiu

Studiul a fost efectuat pe un lot de 41 cazuri, cu imagine radiologică nodulară pulmonară solitară, mai mică sau egală cu 3 cm, în diametrul maxim, la examenul computer tomograf, internate în Spitalul Clinic Harlem (Olanda), secția Pneumologie și Medicină Nucleară, în perioada septembrie 2004-decembrie 2004. Toate leziunile

parenchimatoase nodulare, solitare, PET pozitive au fost extirpate în Departamentul de Chirurgie Toracică al Spitalului Clinic Harlem, unde pacienții au fost incluși în studiu după acordarea consimțământului informat.

Selecția s-a făcut ținând cont de definiția clasică radiologică a NPS, adaptată examenului CT: o leziune pulmonară unică, de formă variabilă (în general rotundă sau ovalară, dar uneori neîncadrabilă într-o formă geometrică), cu un diametru maxim mai mic sau egal cu 3 cm, măsurat pe secțiunile efectuate pe fereastra de plămân, neasociată cu adenopatii (confluente sau nu, indiferent de localizarea lor) sau alte leziuni în parenchimul pulmonar sau pleurale.

Au fost excluși din studiu pacienții care au prezentat leziuni pulmonare parenchimatoase nodulare cu diametru mai mare de 3 cm sau mai mici de 3 cm însoțite de alte leziuni parenchimatoase pulmonare, pleurale sau de adenopatii pulmonare sau mediastinale și cei care au prezentat leziuni PET pozitive cu altă localizare decât cea pulmonară, suspecte de a fi metastaze extratoracice.

Modelul lui Swensen cuprinde 6 parametri: vârsta, statutul de fumător, antecedente maligne extratoracice, în urmă cu mai mult de 5 ani, dimensiunea nodulului, prezența conturului spiculiform și localizarea la nivelul lobilor superiori.

Modelul lui Swensen exprimă probabilitatea de malignitate ca o funcție a 3 parametrilor clinici și 3 radiologici:

probabilitatea de malignitate = $1/(1+e^{-x})$

unde $x = -6.8272 + 0.0391(\text{vârsta}) + 0.7917 (\text{statusul de fumător}) + 1.3388 (\text{antecedente maligne}) + 0.1274 (\text{diametrul}) + 1.0407 (\text{spiculizarea}) + 0.7838 (\text{localizarea lobară superioară})$; $e =$ baza logaritmului natural; vârsta = este vârsta pacientului (ani); statusul de fumător = "1" dacă pacientul este fumător sau ex-fumător (altfel este "0");

antecedente maligne = "1" dacă pacientul are antecedente neoplazice extratoracice diagnosticate cu mai mult de 5 ani în urmă (altfel este "0");

diametrul = este diametrul NPS în milimetri;

spiculizarea = "1" dacă este prezent conturul spiculiform (altfel este "0");

localizarea lobară superioară = "1" dacă este prezentă (altfel este "0").

Modelul a fost validat în populația Americii de Nord, diagnosticată cu noduli pulmonari, din care cei maligni au avut o prevalență de 26.4%.

Analiza statistică s-a efectuat folosind un soft Medcalc [1], SPSS [2], Chestx-ray (pentru modelul Swensen) [3]. Modelul a fost validat utilizând regresia logistică [4,5]. Examinarea pieselor rezecate s-a efectuat în laboratorul de anatomopatologie al Spitalului Clinic Harlem, de același colectiv de anatomopatologi cu experiență.

Rezultate

Lotul a fost împărțit în funcție de profilul de malignitate, în două grupuri:

- Grupul 1- 32 pacienți (78.04%), cu NPS de tip malign;
- Grupul 2- 9 pacienți (21.95%), cu NPS de tip benign.

În lotul NPS Harlem 60.97% din pacienți au fost bărbați și 39.03% femei, iar vârsta a fost cuprinsă între 44 și 82 de ani (cu media de 65 ± 9.4 ani).

În lotul NPS Harlem 25 pacienți au fost simptomatici și 16 asimptomatici. Din cei simptomatici 24 au prezentat simptomatologie respiratorie. Rezultatele histopatologice au fost pentru grupul 1 (cu NPS maligni): carcinom epidermoid în 13 cazuri, adenocarcinom în 13 cazuri, carcinoid - un caz, carcinom cu celule mari în 4 cazuri, metastază de leiomiiosarcom uterin - un caz și pentru grupul 2 (cu NPS benigni): hamartom în 5 cazuri, fibrogranulom nespecific în 2 cazuri, pneumonie cronică - un caz, amiloidoză pulmonară - un caz. Pe lotul astfel selectat a fost aplicat modelul lui

Swensen.

Modelul lui Swensen care cuprinde 6 parametri: vârsta, statutul de fumător, antecedente maligne extratoracice, în urmă cu mai mult de 5 ani, dimensiunea nodulului, prezența conturului spiculiform și localizarea la nivelul lobilor superiori, a fost validat statistic și pe lotul NPS Harlem (tabel 1):

Tabel 1. Validitatea Modelului Swensen

χ^2	30.7704
Grade de libertate	6
Nivel de semnificație	P < 0.0001

În cazul lotului NPS Harlem modelul a oferit o clasificare bună a cazurilor din punct de vedere statistic, la o probabilitate $p < 0.0001$, conferind o corectitudine diagnostică de 77.78% pentru tumorile benigne și de 93.75% pentru cele maligne. Se constată că 90.24% din cazuri sunt corect clasificate (tabel 2):

Tabel 2. Corectitudinea diagnostică furnizată de Modelul Swensen

Grupul observat	Grupul calculat		Corectitudine %
	Benign	Malign	
Benign	7	2	77.78 %
Malign	2	30	93.75 %
Cazuri corect clasificate %			90.24 %

Cele două cazuri benigne clasificate ca maligne au fost diagnosticate histopatologic ca hamartom și amiloidoză pulmonară, iar cele două cazuri maligne clasificate ca benigne, au fost reprezentate de un adenocarcinom și un carcinoid.

Discuții

Modelul Swensen exprimă probabilitatea de malignitate ca o funcție a 3 parametri clinici și 3 radiologici.

Un studiu important privind analiza cost-eficienței abordării diagnostice, a fost efectuat în 2003, ținând cont de abordarea noninvazivă din punct de vedere al unor factori de risc clinici și radiologici, utilizând modelul regresiei logistice a lui Swensen [6]. Estimarea probabilității de malignitate s-a efectuat, în funcție de parametrii clinici și radiologici, pentru prima oară pe populația Statelor Unite ale Americii [7], utilizând modelul Swensen [3].

Obiectivul acestui studiu a fost aprecierea validării modelului Swensen de calcul a probabilității de malignitate, pe lotul NPS Harlem, de noduli pulmonari solitari, cu diametrul maxim mai mic sau egal cu 3 cm.

În acest scop am aplicat modelul lui Swensen la lotul NPS Harlem, format din 41 de pacienți, cu NPS, recrutați în perioada septembrie 2004- decembrie 2004, cu o prevalență a malignității de 78.04% în lotul studiat și am obținut validarea statistică a acestuia (tabel 1 și 2). Prevalența malignității lotului NPS Harlem este mai mare decât datele din literatură în care aproximativ o treime din NPS sunt radiologic neclasificați ca fiind benigni sau maligni și dintre aceștia, după rezecția chirurgicală, aproximativ o treime sunt benigni [6,7,8]. Deși există această diferență legată de prevalența locală a NPS comparativ cu datele modelului original, al lui Swensen [6], validarea acestuia pe lotul NPS Harlem, a putut fi făcută la un $p < 0.0001$, indicând robustețea modelului. Corectitudinea diagnosticului în cazul NPS confirmați histopatologic ca fiind benigni a fost de 77.78%, a celor confirmați maligni de 93.75, pentru ca valoarea corectitudinii raportată la întregul lot să fie de 90.24%. Alte studii din literatură [9] au comparat estimarea probabilității de malignitate făcută de patru clinicieni experimentați cu rezultatele modelului de predicție, arătând că acești clinicieni au avut tendința de a supraestima probabilitatea pretest, în particular pentru valorile mai mici. În mod cert intuiția și judecata clinică a unor medici cu experiență este importantă, dar în cazul medicilor cu mai puțină experiență, acuratețea diagnostică poate fi mai mică, iar aceste modele reprezintă instrumente diagnostice de orientare, deosebit de utile.

Concluzii

1. Modelul Swensen de calcul a probabilității de malignitate s-a dovedit a fi valid, aplicat pe lotul NPS Harlem.
2. Utilizând modelul Swensen de calcul al probabilității de malignitate corectitudinea diagnosticului în cazul NPS confirmați histopatologic ca fiind benigni a fost de 77.78%, a celor confirmați ca fiind maligni de 93.75, pentru ca valoarea corectitudinii raportată la întregul lot să fie de 90.24%.
3. Aceste rezultate pot contribui la un mai bun management diagnostic al NPS în situații particulare.
4. Cu toate că intuiția și judecata clinică este importantă, aceste modele reprezintă instrumente diagnostice neinvazive, de orientare, deosebit de utile, în special în stabilirea conduitei terapeutice corespunzătoare.

Bibliografie

1. <http://www.medcalc.be-cred>
2. <http://www.spss.ro>
3. <http://www.chestx-ray.com/Practice/Practice.html>
4. <http://www.info.umfcluj.ro/resurse/Laborator/Metodologie/LabStoma/Materiale/CursMetodologie.pdf>
5. <http://www.stetoscop.ro/arhiva/2007/medicinabazatapedovezi.php>
6. GOULD M.K., SANDERS G.D., BARNETT P.G. et al.: Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:724-735.
7. SWENSEN S.J., SILVERSTEIN M.D., ILSTRUP D.M. et al.: The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157:849-855.
8. HERDER G.J.M., VAN TINTEREN H., GOLDING R.P., KOSTENSE P.J., COMANS E.F., SMIT E.F., HOEKSTRA O.S.: Clinical prediction model to characterise pulmonary nodules: validation and added value of ¹⁸FDG PET. *Chest* 2005;128:2490-2496.
9. SWENSEN S.J., SILVERSTEIN M.D., EDELL E.S. et al.: Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999;74:319-29.

Estimation solitary pulmonary nodules probability of malignancy with Swensen model

DANA ALEXANDRESCU, MILENA MAN

Summary

Radiologically solitary pulmonary nodules (SPN) are a diagnostic challenge in pulmonary medicine. Currently, most SPN are discovered by plain chest films. With the introduction of computed tomography (CT) screening for lung cancer, the number of SPN will strongly increase. Unfortunately, after a full noninvasive evaluation the diagnosis may still be unclear.

The purpose of this study was the validation of the prediction model of malignancy according to Swensen, on 41 cases with solitary pulmonary nodules („NPS Harlem” group), investigated in Clinical Hospital of Harlem, Pneumology and Nuclear Medicine Department, between September-December 2004. These cases were investigated CT and PET, after nodules were resected and morphologically examined.

Keywords: solitary pulmonary nodules, Swensen' model.

EFFECTUL SIMVASTATINULUI ASUPRA SINTEZEI OXIDULUI NITRIC ÎN ARTRITA EXPERIMENTALĂ LA ȘOBOLAN

H. ZOUMPELOULIS

Doctorand Fiziopatologie, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca

Rezumat

Statinele au efect imunomodulator și antiinflamator independent de cel hipocolesterolemiant, prin mecanisme complexe. Printre acestea se numără și stimularea nitricoxidsintetazei endoteliale (eNOS) și inhibiția celei induse (iNOS). Poliartrita reumatoidă se însoțește de creșterea iNOS, ceea ce determină sinteza excesivă de oxid nitric (NO) și efect citotoxic. De aceea în studiul de față am evaluat efectul unei terapii cu simvastatin (30mg, 10mg/kg), asupra sintezei de NO la șobolani cu artrită experimentală indusă cu Adjuvant Freund complet (AF). Sinteza de NO s-a evaluat prin dozarea nitriților și nitraților serici (metoda Griess modificată). După 28 zile de tratament cu simvastatin nitriții/nitrații serici au scăzut semnificativ față de valorile martorului cu AF, dar mai puțin decât după ibuprofen și NAME. Între dozele testate nu s-a constatat diferențe importante. În concluzie, în AF simvastatinul determină o scădere importantă a sintezei induse de oxid nitric și acest efect este prezent și la doze mai reduse.

Cuvinte cheie: simvastatin, artrită, oxid nitric.

Introducere

În cercetarea bolilor reumatice inflamatorii principalele obiective vizează îmbunătățirea tratamentului. Noua tendință terapeutică este modularea farmacologică a răspunsului exagerat al gazdei (host modulatory therapy=HMT). În acest scop, medicamente vechi sunt utilizate pentru noi mecanisme de acțiune și probleme vechi sunt abordate cu noi scheme terapeutice. Din aceasta perspectivă, medicina modernă bazată pe dovezi cuprinde numeroase studii experimentale și clinice ce investighează aceste noi deziderate.

Statinele sunt medicamente cu efecte pleiotrope (1,2). Cu toate că inițial efectele statinelor au fost atribuite reducerii lipidelor serice, azi multe beneficii sunt considerate însă a se datora efectelor independente de cel hipolipemiant. Printre acestea sunt efectele antiinflamatorii și antioxidante realizate prin mai multe mecanisme: modificarea interacțiunii leucocite-endoteliu prin alterarea răspunsului monocitelor/macrofagelor și a limfocitelor T cu efect antiinflamator; reducerea eliberării citokinelor inflamatorii și a proteinelor de fază acută prin modularea expresiei genelor și a semnalizării celulare; efect antitrombotic prin modularea acțiunii plăcuțelor, coagulării și fibrinolizei; creșterea exprimării eNOS; inhibarea inducerii și expresiei iNOS în peretele vascular; reducerea stresului de nitrare (3-10).

Datele din literatură sugerează că speciile reactive ale oxigenului (SRO) și speciile reactive ale azotului (SRN) au efecte sinergice în fiziopatologia inflamațiilor cronice, prin inducerea stresului oxidativ, nitrativ și nitrozativ (11-15). Având în vedere

aceste date, scopul acestui studiu a fost să evalueze efectele tratamentului cu simvastatin, administrat în doze terapeutice uzuale și în doze mai mici decât acestea, asupra sintezei de NO, într-un model experimental de artrită reumatoidă la șobolan.

Material și metodă

Loturile de animale

În studiu au fost utilizate 6 grupuri, fiecare fiind format din 10 șobolani masculi adulți Wistar, cântărind 150-200g. Animalele au fost îngrijite în condiții standard de alimentație și microclimat pe toată perioada studiului, în conformitate cu normele actuale de reglementare a experimentelor pe animale.

Modelul experimental de PAR a fost indus prin injectarea a 0.1 ml adjuvant Freud complet (AF) în coapsa posterioară dreaptă a animalului (16). Un grup a fost martor negativ, fără artrită, un grup martor pozitiv cu artrită și fără tratament, un grup a fost tratat cu ibuprofen (50mg/kg), inhibitor selectiv al iNOS, un grup a fost tratat cu L-N-argininmetilester - NAME (10 mg/kg), inhibitor neselectiv de NOS și două grupuri au fost tratate cu simvastatin (30,10 mg/kg). Toate medicamentele au fost administrate i.p., suspendate în câte 1ml soluție de carboximetilceluloză 0.5%. De la toate loturile, după 28 de zile s-a recoltat sânge venos prin puncție retroorbitală.

Determinarea nitriților și nitraților serici

Sinteza de NO a fost estimată prin măsurarea nivelului nitriților (NO_2^-) și al nitraților (NO_3^-) prin reacția Griess. Pentru aceasta la 100 μl din serul recoltat și deproteinizat s-a adăugat 100 μl reactiv Griess. Absorbția a fost apoi măsurată prin spectrofotometrie cu aparatul CECIL CE 3021 la 540nm (17).

Reactivi

Acid triclor acetic, N-(1-Naphthyl)ethylenediamine dihydrochloride (NEDD), Sulfanil amidă (SULF), Clorură de Vanadiu (VCl_3), Nitrit de sodiu (MERCK).

Analiza statistică

Rezultatele au fost exprimate ca medie aritmetică $\pm$ eroare standard. Valorile obținute în cadrul grupurilor experimentale au fost comparate folosind testul de varianța ANOVA. Semnificația statistică a fost stabilită pentru $p < 0,05$.

Rezultate

Artrita experimentală indusă cu AF a determinat o creștere foarte semnificativă a sintezei de NO ($p < 0,001$) față de grupul control negativ (fig.1). Administrarea de ibuprofenului pentru inhibarea selectivă a iNOS și a NAME pentru inhibarea neselectivă a NOS, a determinat o reducere importantă a sintezei de NO și a metaboliților acestuia, nitriții și nitrații serici ($p < 0,0001$), față de lotul cu artrită experimentală (fig 1). Efectul NAME a fost mai puternic decât cel al ibuprofenului ($p < 0,0001$). Simvastatinul inhibă și el sinteza de NO, deoarece la ambele doze testate scade nitriții și nitrații serici ($p < 0,0001$) față de lotul cu artrită experimentală (fig.1). Între cele două doze de simvastatin nu există diferențe semnificative ($p > 0,05$). Față de ibuprofen și NAME, dozele de simvastatin testate au avut însă efecte mai reduse asupra sintezei de NO din artrita experimentală ($p < 0,0001$).

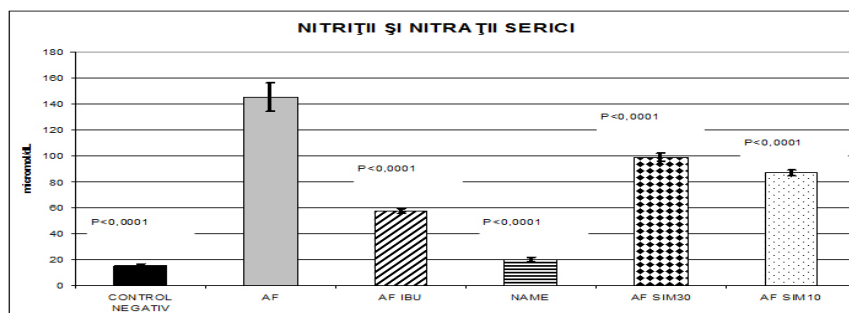


Fig. 1. : Concentrația nitriților și nitraților serici la grupurile studiate.

Discuții

Participarea iNOS variază de la rolul antiinflamator și citoprotector, până la cel de citotoxic tisular și amplificator al procesului inflamator. Aceste funcții opuse se succed în funcție de evoluția bolii, respectiv în funcție de cantitățile sintetizate, utile sau exagerate. Rolul NO produs de iNOS, ca amplificator al răspunsului inflamator, este susținut și de constatarea că inhibitorii iNOS au determinat scăderea producției de TNF- α , IL-1 și collagenaze în artrite (14).

Rezultatele obținute în acest studiu au confirmat existența unui nivel crescut de metaboliți ai oxidului nitric la pacienții cu PAR. Administrarea ibuprofenului ca inhibitor selectiv al iNOS a scăzut semnificativ nitriții și nitrații serici.

Interacțiunea dintre SRO și SRN contribuie la mecanismul leziunilor din inflamațiile cronice. Peroxinitritul format prin interacțiunea SRO cu SRN, reacționează cu diferite proteine (ex. enzime), lipide sau acizi nucleici. Rezultatul poate fi inhibarea (ex. SOD, Na/K ATPaza, NOS) sau stimularea (ex. Ciclooxygenaza) activității moleculelor respective, inducerea morții celulare fie prin necroză, fie prin activarea apoptozei (12-15).

Când este eliberat în exces, NO interacționează cu grupările tioli și for-mează nitrozotoli. Aceștia difuzează la distanță și au efecte similare NO, deoarece pot elibera la acel nivel NO. În plus, nitrozotoli au viață mult mai lungă decât NO și astfel reprezintă un rezervor de durată de NO, local și la distanță. Pe de altă parte, atunci când sunt în exces nitrozotoli pot avea efect citotoxic (12-15).

De aceea evaluarea efectelor inhibării sintezei de NO, poate fi un indicator sugestiv pentru rolul SRN.

Pacienții cu PAR dezvoltă în timp tulburări ale metabolismului lipidic, datorită răspunsului inflamator sistemic asociat. Factorii de risc care predispun la ateroscleroză sunt asociați cu o producere crescută de SRO și o scădere a disponibilității de NO. Aceasta deoarece superoxidul format de NADPH-oxidază interacționează avid cu NO format de NOS3, dând naștere peroxinitritului (ONOO⁻), care la rândul său oxidează tetrahidrobiopterina (BK4), cofactor esențial pentru NOS. Consecința este decuplarea NOS3, de la sinteza de NO la sinteza de superoxid, cu accentuarea stresului oxidativ. Rezultatele inhibării neselective a NOS cu NAME, au evidențiat o scădere mult mai importantă a nitriților și nitraților serici la animalele cu AF, decât a indus ibuprofenul în calitate de inhibitor selectiv al iNOS. Aceasta demonstrează că în ciuda reducerii sintezei de NO de către NOS3, totuși ea este semnificativă în artrita experimentală.

Statinele stimulează expresia NOS3 și astfel cresc cantitatea de NO disponibil la nivel vascular. Din acest motiv mulți dintre pacienții cu ateroscleroză urmează tratament cu statine (4-7,11).

În legătură cu efectul statinelor asupra NOS2 au fost evidențiate câteva mecanisme prin care statinele administrate în doze terapeutice reduc sinteza de

NOS2. Acestea diferă de la un tip celular la altul. În macrofage de exemplu, expresia NOS2 și a citokinelor proinflamatoare este inhibată prin inactivarea NFkB. La nivelul celulelor musculare netede vasculare statinele reduc NOS2 prin alterarea sintezei tetrahidrobiopterinei (1,2,8,9,18).

În cazul artei experimentale, am constatat că simvastatinul inhibă semnificativ sinteza de NO, dar aceste efecte sunt mai reduse decât cele ale ibuprofenului. În plus, s-a observat că doza mai redusă are efecte aproximativ la fel de puternice asupra SC sintezei de NO, ca și doza terapeutică uzuală pentru tratamentul hiperlipemiilor.

Concluzii

Pe baza rezultatelor obținute am stabilit următoarele concluzii:

1. Simvastatinul reduce semnificativ sinteza de oxid nitric în artrita experimentală indusă cu Adjuvant Freund.
2. Efectul inhibitor al simvastatinului asupra sintezei de NO este mai redus decât cel al ibuprofenului și NAME.
3. Doza redusă de simvastatin testată a avut efecte la fel de bune asupra reducerii sintezei de NO ca și doza terapeutică utilizată în hiperlipemii.

În ansamblu, aceste observații recomandă testarea tratamentului cu simvastatin, ca tratament patogenetic adjuvant îndreptat împotriva excesului de NO din reumatismele inflamatorii umane.

Bibliografie

1. TERBLANCHE M., ALMOG Y., ROSENSEN R., SMITH T.S., HACKAM D.G.: Statins: panacea for sepsis?, *Lancet Infect Dis*, 2006, 6: 242–48.
2. FISMAN E.Z., ADLER Y., TENENBAUM A.: Statins research unfinished saga: desirability versus feasibility, *Cardiovascular Diabetology*, 2005, 4:8-13.
3. DOBRUCKI L.W., LESZEK K., IWONA T.D., TADEUSZ M.: Statin-stimulated nitric oxide release from endothelium, *Med Sci Monit*, 2001, 7(4): 622-627.
4. SCHÄFER A., FRACCAROLLO D., EIGENTHALER M., et al.: Rosuvastatin Reduces Platelet Activation in Heart Failure Role of NO Bioavailability, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25:1071-1077.
5. NAGOTANI S., HAYASHI T., SATO K., ZHANG W.: Reduction of Cerebral Infarction in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats by Statins Associated With Amelioration of Oxidative Stress, *Stroke*, 2005, 36:670-672.
6. ENDRES M., LAUFS U.: Effects of Statins on Endothelium and Signaling Mechanisms, *Stroke*, 2004, 35[suppl I]:2708-2711.
7. MADONNA R., DI NAPOLI P., MASSARO M., et al.: Simvastatin Attenuates Expression of Cytokine-inducible Nitric-oxide Synthase in Embryonic Cardiac Myoblasts, *J Biol Chem*, 2005, 280(14):13503–13511.
8. ARNAUD C., BURGER F., STEFFENS S., et al.: Statins Reduce Interleukin-6-Induced C-Reactive Protein in Human Hepatocytes New Evidence for Direct Antiinflammatory Effects of Statins, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25:1231-1236.
9. LAW M., RUDNICKA R.: Statin Safety: A Systematic Review, *Am J Cardiol*, 2006, 97[suppl]:52C–60C.
10. GINSBERG H.N.: Efficacy and Mechanisms of Action of Statins in the Treatment of Diabetic Dyslipidemia, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 383–392.
11. FÖRSTERMANN U.: Janus-faced role of endothelial NO synthase in vascular disease: uncoupling of oxygen reduction from NO synthesis and its pharmacological

- reversal, *Biol. Chem.*, 2006, Vol. 387: 1521–1533.
12. ISCHIROPOULOS H., GOW A.: Pathophysiological functions of nitric oxide-mediated protein modifications, *Toxicol*, 2005, 208:299–303.
 13. DEDON P.C., TANNENBAUM S.R.: Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation, *Arch. Biochem. Biophys*, 2004, 423:12-22.
 14. ROJAS A., FIGUEROA H.: Facing Up the ROS Labyrinth - Where To Go?, *Circulation*, 2004, 110: 856-61.
 15. CUZZOCREA S.: Role of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in Arthritis *Current Pharmaceutical Design*, 2005, 11, 000-000 1.
 16. SIMJEE S.U., JAWED H., QUADRI J., SAEED S.A.: Quantitative gait analysis as a method to assess mechanical hyperalgesia modulated by disease-modifying antirheumatoid drugs in the adjuvant-induced arthritic rat, *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(5):R91.
 17. MIRANDA, K. M. et al.: A rapid simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite, *Nitric Oxide*, 2001, 5, 62-71.
 18. WEIS M., HEESCHEN C., GLASSFORD A.J., COOKE J.P.: Statins Have Biphasic Effects on Angiogenesis, *Circulation*, 2002, 105:739-745.

Effect of Simvastatin on Nitric Oxide synthesis in rat Adjuvant-induced arthritis

H. ZOUMPELOULIS

Summary

Statins have immunomodulatory and anti-inflammatory properties, through complex mechanisms. Such a mechanism is the simultaneous stimulation of eNOS and inhibition of iNOS. In rheumatoid arthritis it increase inflammatory mediators that influence eNOS and iNOS. iNOS produces an excess of NO that finally becomes toxic. The aim of the study was to evaluate simvastatin inhibitory effect (30mg, 10mg/kg) on induced NO synthesis in rat Adjuvant-induced arthritis (AF). NO synthesis was evaluated by the measurement of it's' metabolites nitrites and nitrates, using Griess reaction. After 28 days, compared to the AF group, simvastatin treatment significantly decreased serum nitrite/nitrate concentration, but the effect was smaller than those of ibuprofen and NAME. In conclusion, simvastatin reduce NO synthesis and the effect is present even at lower doses.

Keywords: simvastatin, arthritis, nitric oxide.

MORFOGENEZA NORMALĂ A STRUCTURILOR MEDIANE ALE CAPULUI

ADELA MATEI, FR. GRIGORESCU-SIDO

Catedra de Anatomie și Embriologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Morfogeneza este o etapă a dezvoltării caracterizată prin formarea primordiilor embrionare (țesuturi nediferențiate), urmată de histogeneză, maturarea funcțiilor și integrarea organelor respective în sistemele cărora le aparțin și în organism.

Structurile mediane ale capului (SMC) sunt derivate embrionare din tuberculul frontonazal (TFN), proeminență determinată de prozencefal, fiind reprezentate de părți ale scheletului capului (frontal, etmoid, oasele nazale, palatul primar sau piesa incisivă, incisivii superiori), părți moi care le acoperă (fruntea, nasul, filtrul buzei superioare, mucoasa boltei palatine) și adenohipofiza.

Originea SMC o reprezintă celulele creștelor neurale diencefalice și mezencefalice care migrează ca celule ectomezenchimale și pătrund între ectodermul de suprafață (viitorul epiderm) al TFN și prozencefal. Plica (creasta) neurală anterioară va genera placodele olfactive și hipofizară.

Cuvinte cheie: morfogeneză, tubercul frontonazal, prozencefal, inducție.

Abrevieri: SMC. Structuri mediane ale capului, TFN. Tubercul frontonazal, Shh. Sonic hedgehog

DEFINIREA SMC

Structurile mediane ale capului reunesc acele componente anatomice care în dezvoltarea embrionară derivă din TFN. Această proeminență reprezintă totalitatea elementelor mezenchimale, mezodermale și ectodermale antrenate de dezvoltarea prozencefalului (1). Coordonate precis temporo-spațial, pe măsură ce evoluează, din aceste elemente vor lua naștere regiunea frontală, nasul extern și o parte a cavității nazale, filtrul buzei superioare, palatul primar, incisivii superiori și adenohipofiza (2). Din prozencefal se formează diencefalul și telencefalul (fig.1). Diencefalul formează retina, nervii optici și chiasma optică, talamusul, hipotalamusul, neurohipofiza, iar telencefalul va edifica cele două emisfere cerebrale, bulbii și tracturile olfactive (2,3).

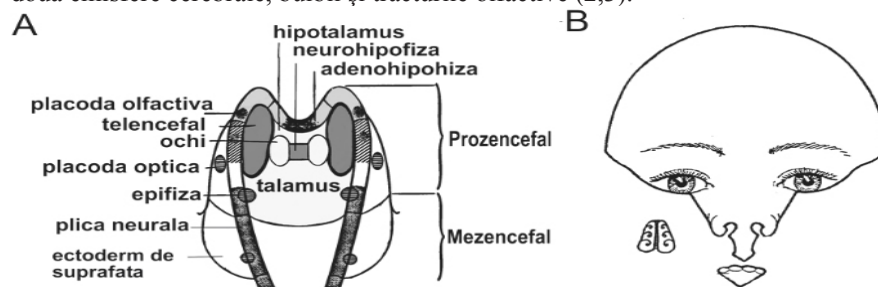


Fig.1. A. Harta destinului regiunii rostrale a plăcii și creștelor neurale și B. SMC.

DEZVOLTAREA SMC

În săptămâna a 3-a (zilele 18-20) a vieții embrionare, apariția **liniei primitive** în ectoblastul discului embrionar **bilaminar**, marchează debutul gastrulației. Internalizarea și migrarea unor celule ale ectoblastului la nivelul liniei primitive, între ectoderm și endoderm duce la formarea mezodermului intraembrionar (disc **trilaminar**).

Porțiunea rostrală a liniei primitive proemină sub forma unui nodul, numit **nod primitiv**. Viitorul cap se va forma rostral de acest nod, în **plica cefalică** a discului embrionar (1,2,4). Celulele care migrează din nodul primitiv formează **canalul cordal**, înfundat rostral în deget de mână. Planșeul canalului cordal se dezintegrează iar tavanul acesteia se va integra temporar în endodermul subiacent (tavanul intestinului primitiv), formând **placa cordală**, întinsă între endodermul membranei buco-faringiene (**placa precordală**) și **canalul neurenteric** și care va edifica viitorul **notocord** (2,5). Între placa precordală și placa cordală apare **mezenchimul precordal**. Astfel, în această etapă a dezvoltării, vor exista în ordine rostro-caudală: **placa precordală**, **mezenchimul precordal** din care va lua naștere mezodermul capului și **placa cordală**, (**notocordul**), care va genera structuri **axiale** (fig. 2).

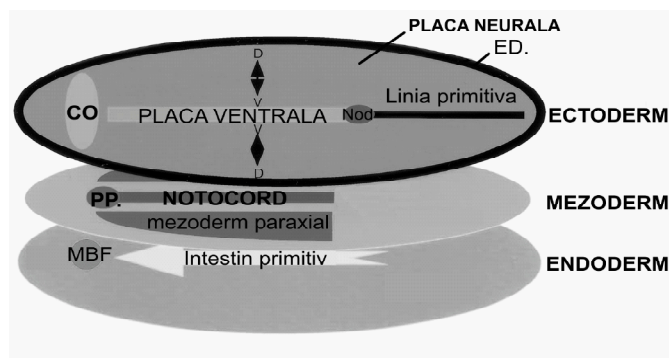


Fig. 2. Reprezentare schematică a celor trei foițe ale discului embrionar la sfârșitul gastrulației. Înainte de închiderea tubului neural, semnale verticale de la nivelul plăcii precordale (PP) și a notocordului induc la nivelul ectodermului partea ventrală a plăcii neurale și stabilesc polaritatea dorso-ventrală a neuroectodermului. PP. Endodermul îngroșat al membranei bucofaringiene se continuă caudal cu mezenchimul precordal, situat rostral de notocord. Câmpul optic (CO) se află la nivelul părții rostrale a plăcii neurale sub forma unui câmp unic, care ulterior, sub influența PP. subiacente se va separa în două câmpuri laterale. Lateral de placa neurală, ectodermul dă naștere epidermei. D↔V. Dorsal-ventral; MBF. Membrana buco-faringiană; ED. Ectoderm de suprafață, viitorul epiderm (modificat după Muenke, 2002).

Paralel cu gastrulația debutează **neurulația primară**. Sub acțiunea inductivă a mezodermului axial, celulele ectodermale formează **placa neurală** (2,4), apoi **plicile neurale** (*versanții șanțului neural*), și apoi **tubul neural**. Porțiunea caudală, mai îngustă, a tubului neural - **cordencefalul** - edifică măduva spinării, iar la extremitatea rostrală, tubul neural prezintă inițial o veziculă - **arhencefalul** -, apoi trei vezicule cerebrale primitive: **proencefalul**, **mezecefalul** și **rombencefalul** (1). **Neurulația secundară** se produce caudal de neuroporul caudal și presupune formarea tubului neural în absența plăcii neurale (fig.3).

Închiderea corpului embrionar are loc în săptămâna a patra, prin bascularea cu peste 90° a plicilor cefalică, laterale și caudală, care vor circumscrie ombilicul. Bascularea plicii cefalice va proiecta primordiul inimii (aflat inițial la extremitatea rostrală a discului embrionar), caudal de cap și membrana bucofaringiană. În consecință, extremitatea rostrală va fi formată de vezicula proencefalică, care antrenând cu ea ectodermul va forma TFN (fig.4).

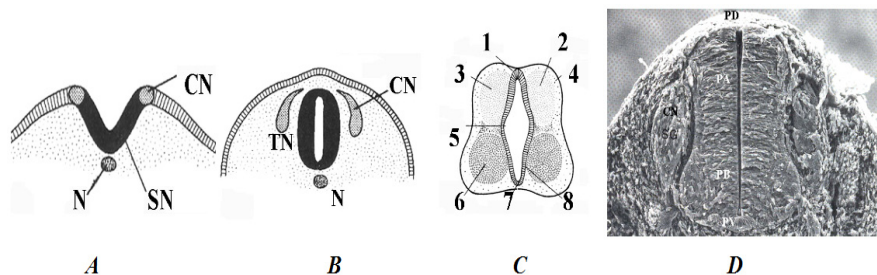


Fig. 3. Formarea tubului neural și componentele sale. **A.** N. Notocord; SN. Șanț neural; CN. Creasta neurală; **B.** TN. Tub neural; **C.** 1. Placa dorsală (tavan); 2. Manta; 3. Placa alară; 4. Strat marginal; 5. Șanț limitant; 6. Placă bazală; 7. Placă ventrală (planșeu); 8. Epiteliu ependimar; **D.** Secțiune transversală prin tubul neural (scanoelectromicrografie). PD. Placa dorsală; PA. Placa alară; PB. Placa bazală; PV. Placa ventrală; CN (SG). Creasta neurală din care se dezvoltă ganglioni senzitivi (modificat după Sadler, 1995).

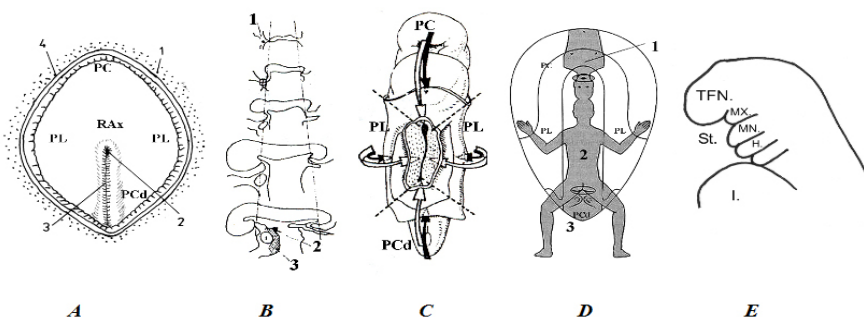


Fig. 4. Etape succesive în dinamica basculării plicilor embrionare, în cadrul închiderii corpului embrionar: **A.** Vedere dorsală a unui disc embrionar (ziua 16) în stadiul presomitic: PC. Plica cefalică; PL. Plicile laterale; PCd. Plica caudală; 1. Sac vitelin secundar, secționat; 2. Nodul primitiv; 3. Linia primitivă; 4. Amnion secționat. **B.** Secțiuni sagitale succesive ce ilustrează transformarea discului embrionar în embrion cilindric; 1. Mezoderm cardiohepatodiafragmatic; 2. Mugure hepatic; 3. Sept transvers; **C.** Embrion de 28 zile văzut ventral; **D.** Fața ectodermală a unui disc embrionar înainte de închiderea corpului embrionar și părțile de corp care derivă din acesta; 1. Localizarea celomului pericardic și peretele toracoabdominal supraumbilical; 2. Regiunea dorsală a corpului; 3. Peretele abdominopelvin subumbilical. **E.** Extremitatea cefalică a corpului embrionar (vedere laterală). TFN. Tuberculum frontonazale; MN. Arc faringian (branhial) mandibular; MX. Proeminența maxilară a arcului mandibular; H. Arc hioidian.

Celulele creștelor neurale, prezente la limita plăcii neurale cu ectodermul, au caracter pluripotent și migrator și își vor aduce contribuția la formarea multor organe și țesuturi (6).

Fiecăru segment (veziculă) al nevraxului îi corespunde o porțiune de creastă neurală ale cărei celule migrează și pătrund în mugurii faciali (fig.5). Placa neurală anterioară, corespunzătoare telencefalului și porțiunii rostrale a diencefalului nu furnizează creste neurale; din aceasta se vor forma **placodele olfactivă** și **hipofizară**.

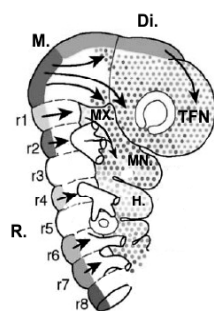


Fig. 5. Contribuția creștelor neurale la mezenchimul primordiilor feței. În tuberculum frontonazale (TFN) și în proeminența maxilară (MX) migrează celule din creștele neurale mezecefalice și diencefalice. Proeminența mandibulară (MN) va fi invadată de celule ale creștei neurale mezecefalice și de la nivelul primelor două rombomere; H. Arc hioidian; Di. Diencefal; M. Mezencefal; R. Rombencefal; r1-8. Rombomere (modificat după Couly, 2002).

Formarea feței are loc între săptămânile 4-8, pornind de la 5 primordii faciale constituite în jurul **stomodeumului** sau a gurii primitive. Superior de stomodeum se află TFN, caudal, proeminențele mandibulare ale primului arc faringian, iar lateral, proeminențele maxilare ale aceluiași arc faringian (fig. 6).

Structural aceste proeminențe (primordii) sunt formate dintr-un ax mezenchimal acoperit de ectoderm. Mezenchimul derivă, pe de-o parte din mezodermul nesegmentat al capului care va evolua spre mioblaști și angioblaști și pe de altă parte, din crestele neurale encefalice care edifică structurile osoase, cartilaginose și conjunctive moi ale extremității cefalice (2,7). Procesul de formare a feței presupune resorbția epiteliului de suprafață la nivelul contactului dintre primordii, amestecarea celulelor mezenchimale subiacente și fuzionarea („sudarea”) acestora între ele (2,8).

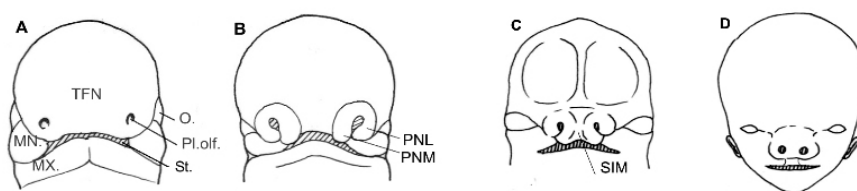


Fig. 6. Etapele formării feței. **A.** La 4 săptămâni pe suprafața TFN sunt prezente placodele olfactive (Pl.olf.). Proeminențele maxilare (MX) derivă din primul arc faringian-arcul mandibular (MN). **B.** La 5 săptămâni mezenchimul proliferază în jurul Pl.olf., formând proeminențele nazale laterale (PNL) și mediale (PNM) ce limitează depresiuni numite fosete nazale, viitoarele fose nazale. **C.** La 6 săptămâni proeminențele maxilare cresc în direcție medială, împingând PNM una spre alta, până când acestea se vor uni, rezultând o structură nouă denumită segment intermaxilar (SIM). **D.** La 8 săptămâni fața este complet formată. Din SIM s-au format filtrul buzei superioare, palatul primar sau premaxila cu cei 4 incisivi superiori.

Placoda hipofizară situată în tavanul ectodermal al stomodeumului, anterior de membrana bucofaringiană, se invaginează în mezenchim, formând **punga lui Rathke**. Aceasta crește dorsal pentru a întâlni o extensie inferioară a diencefalului numită **infundibul**. Cei doi diverticuli stau la baza formării **hipofizei** definitive: adeno- și neurohipofiza (2,9).

Ipoteza de lucru

În timp ce imagistica și tehnicile curative ale malformațiilor faciale au progresat, mecanismele apariției acestora sunt considerate adesea „de la sine înțelese”. Analiza morfogenezei normale oferă un suport pentru mai buna lor înțelegere.

Scopul lucrării

Investigarea, revederea și ilustrarea cu imagini originale a morfogenezei normale a SMC.

Material și metodă

S-au studiat un număr de 22 de embrioni și feți, de ambele sexe, cu vârsta gestațională cuprinsă între 4,5-40 săptămâni. După recoltare, piesele au fost conservate în formol 4%. După prelevare, axele cerebrospinale și creierile au fost conservate în formol 10%. Disecțiile au fost efectuate sub lupă (3 dioptrii) și la microscopul de operație. Imaginile au fost obținute cu aparate de fotografiat Practica-clasic, Olympus și Sony-digitale și prelucrate cu ajutorul calculatorului. Fiecare piesă are protocol scris și desene schematizate.

Rezultate

Între prozencefalul care evoluează și elementele anatomice ale TFN există o strânsă corelație inductivă (relații biochimice) și morfologică.

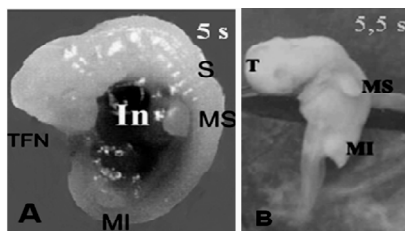


Fig. 7. A. Embrion de 5 săptămâni. B. Embrion de 5,5 săptămâni. TFN. Tuberculul frontonazal; In. Proeminența cardiacă; MS. Paleta membrului superior; MI. Mugurele membru-lui inferior; S somite; T. Proeminența telencefalului.

Placa precordală **induce** structurile medio-ventrale ale prozencefalului: hipotalamus, neurohipofiza, chiasma optică și lama terminală, vizibile în pereții inferior și anterior ai ventriculului diencefalic (fig. 8,G).

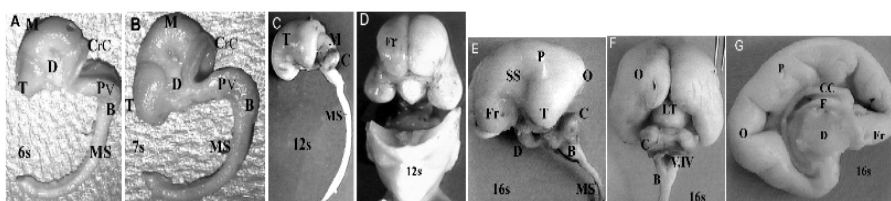


Fig. 8. Aspecte normale ale nevraxului și encefalului la diferite vârste. A. La 6 săptămâni telencefalul (T) abia schițat va deveni emisfer cerebral. B. La 7 săptămâni vezicula telencefalică are un relief mai evident. C,D. La 12 săptămâni se pot recunoaște lobi pe suprafața telencefalului, care are încă suprafață netedă, fără girație (lisencefal); M. Mezencefal; D. Diencefal. CrC. Creasta cerebeloasă va evolua spre edificarea cerebelului; PV. Puntea lui Varolio; B. Bulbul rahidian; MS. Măduva spinării. E,F,G. Encefalul unui făt de 16 săptămâni E. Pe fața laterală a emisferelor cerebrale este prezent șanțul Sylvius (SS) mai adânc, lobi sunt bine conturați. Încep să apară șanțuri ce delimitează girusuri abia schițate. F. Fața posterioară a encefalului. LT. Lama tectală; V.IV. Ventricul IV; G. Fața medială a emisferului stâng. Fr. Lob frontal; P. Lob parietal; O. Lob occipital; D.Diencefal; F. Fornix; CC. Corp calos.

Fața se constituie în perioada embrionară prin schimbările relative ale poziției și proporțiilor celor 5 muguri. La 5-5,5 săptămâni sunt prezente TFN, placodele cristaliniene, olfactive și arcurile faringiene (branhiale). La 6 săptămâni se pot recunoaște ochii pe părțile laterale ale capului, nările îndepărtate și nasul turtit. Urechile sunt jos inserate, pe părțile laterale ale gâtului. Din **segmentul intermaxilar** a luat naștere **filtrul buzei superioare** și **palatul primar**. Plicile palatine laterale, dependente de mugurii maxilari, apar în săptămâna a 6-a și sunt precursorii **palatului secundar**. Etajul neural al capului este mult mai voluminos decât etajul visceral (fig.9).

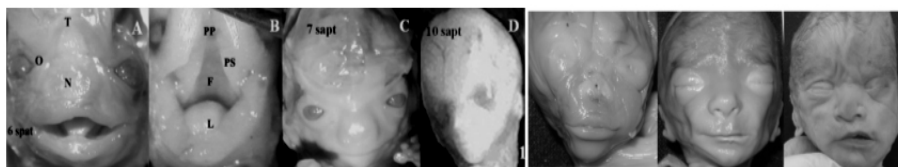


Fig. 9. Aspecte evolutive ale SMC. A. La 6 săptămâni; B. Palatul la 6 săptămâni; C. La 7 săptămâni; D. La 10 săptămâni. Se remarcă pleoapele fuzionate T. Proeminența telencefalului; N. Nasul extern; O. Ochi; PP. Palatul primar; PS. Palatul secundar; F. Fisura mediopalatină; L. Limba. În continuare imagini normale ale feței la 12,18 și 28 de săptămâni.

Pe parcursul perioadei fetale și postnatal, ochii se frontalizează și se apropie, nasul se alungește odată cu fața, obrații devin bombați din cauza țesutului grăos, iar etajul visceral al capului se va mări postnatal, după erupția dinților.

Palatul definitiv este format în săptămâna a 10-a. Linia de sutură între palatul primar și secundar este vizibilă pe craniile fetale.

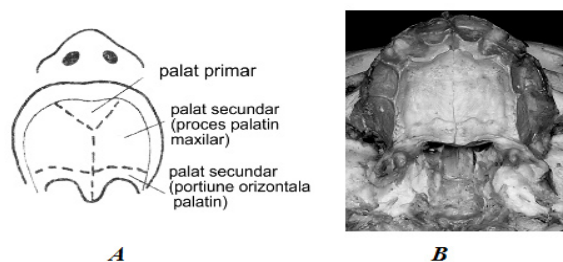


Fig. 10. A. Componentele palatului; B. Liniile de sutură la nivelul palatului. Craniu fetal de 30 săptămâni.

În profunzime, structurile mediane ale capului cuprind o parte a etajului anterior al bazei craniului și o parte a scheletului cavității nazale: etmoidul, nazalele, vomerul.

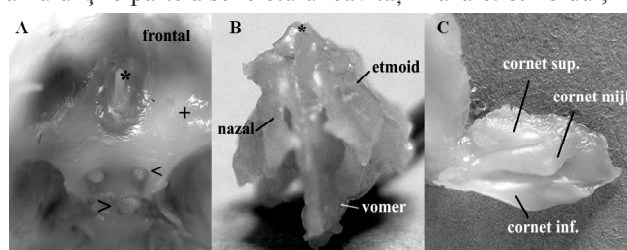


Fig. 11. Preparate anatomice pentru evidențierea SMC situate profund (făt de 12 săptămâni). A. Etajul anterior al endobazei (porțiunea precordală, derivată din crestele neurale). Se remarcă median crista gali (*) și lama ciuruită a etmoidului cu filetelele nervilor olfactivi, corpul sfenoidului cu foseta hipofizară (>). Paramedian, porțiunea orbitală a oaselor frontale; sunt evidente aripile mici ale sfenoidului (+) și nervii optici (<). B. Vedere anterioară a „capsulei olfactive”. C. Peretele lateral al fosei nazale stângi cu cele trei cornete formate.

Discuții

În capitolul discuții se vor avea în vedere trei aspecte esențiale:

1. Precizări privind nomenclatura polilor și axelor fundamentale în stadiul de disc embrionar și după închiderea corpului embrionar;
2. Biologia dezvoltării extremității cefalice;
3. Aspecte filogenetice în dezvoltarea SCM.

1. Precizări legate de nomenclatura polilor în stadiul de disc embrionar și după închiderea corpului.

Apariția **liniei primitive** pe suprafața ectoblastului stabilește **polaritatea rostro-caudală** a discului embrionar, iar după închiderea corpului embrionar, nomenclatura se modifică (vezi fig. 12).

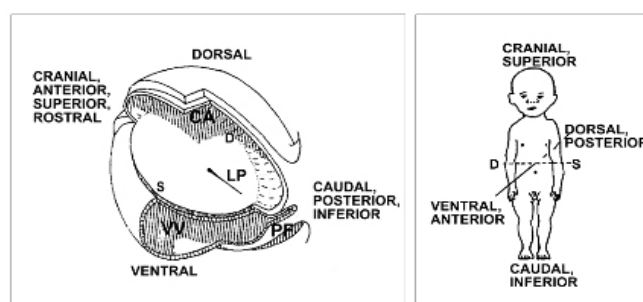


Fig. 12. Nomenclatura polilor discului embrionar și polii după închiderea corpului embrionar. CA. Cavitătea amniotică; VV. Veziculă vitelină; LP. Linie primitivă; S. Stânga; D. Dreapta.

2. Biologia dezvoltării extremității cefalice.

Morfogeneza SMC are loc în mai multe etape. **Placa precordală** este responsabilă de inducția structurilor medio-ventrale ale prozencefalului: **hipotalamus, neurohipofiza, chiasma optică și lama terminală**. Inducția este realizată prin intermediul Shh, o proteină inductoare cu multiple acțiuni biologice implicată în organizarea dorso-ventrală a tubului neural, în asimetria dreapta-stânga, în polaritatea tubului digestiv, în stabilirea axului antero-posterior la nivelul membrelor, etc (5,10).

Separarea **câmpului ocular** unic în două câmpuri retiniene laterale are loc prin semnalizarea Shh de la nivelul plăcii precordale. Pe linia mediană a plăcii neurale, Shh descrește expresia **Pax 6**-markerul veziculelor optice și creșterea expresiei **Pax 2**-markerul pediculilor optici și a chiasmei optice. Pierderea semnalizării Shh la nivelul plăcii precordale duce la eșecul separării câmpului ocular unic în două câmpuri retiniene laterale, lipsa inducției chiasmei optice și a pediculilor optici cu formarea **ochiului ciclop** (5,10).

Lama terminală, formează peretele median rostral la locul de închidere al neuroporului anterior (ziua 25). Inițial, cele două emisfere cerebrale se dezvoltă separat, dar spre sfârșitul primului trimestru de sarcină, mănunchiuri de fibre nervoase încep să treacă de la o emisferă la alta, majoritatea conexiunilor trecând prin lama terminală, care devine suport pentru comisuri (4,7). Prima comisură care apare este **comisura albă anterioară**, care conectează ariile olfactive (arhicorticale) din cele două emisfere cerebrale. A doua este **comisura hipocampică** sau **fornixul** (paleocorticală). **Corpul calos**, a treia și cea mai importantă comisură conectează arii neocorticale (3). Aceasta apare în săptămâna 10 ca un mic mănunchi de fibre nervoase în lama terminală. Ca rezultat al expansiunii neopalliumului, corpul calos se va extinde antero-posterior. În săptămâna 16,5, corpul calos este complet format deasupra acoperișului subțire al ventriculului III. Zona laminei terminalis circumscrișă de primordiul corpului calos, de stâlpii anteriori ai fornixului și de comisura albă anterioară, rămâne subțire și formează septul pellucid.

Studii recente au pus în evidență rolul Shh în reglarea morfogenezei craniofaciale. Inițial, Shh se exprimă în placa precordală, dar ulterior, în timpul dezvoltării feței, placa precordală transmite acest semnal ectodermului, astfel că Shh se va exprima și în ectodermul de suprafață al proceselor maxilar și fronto-nazal (10,11). Mutațiile Shh conduc la anomalii la nivelul plăcii neurale, anomalii ce au ca rezultat apariția **holoprozencefaliei** și a **ciclopiei**. Pierderea semnalului Shh în cursul stadiilor târzii ale morfogenezei craniofaciale produce un colaps al structurilor mediane ale etajului mijlociu a feței, cu **hipotelorism**; excesul Shh duce la **hipertelorism**. Întreruperea semnalizării Shh în procesele maxilar și fronto-nazal conduce la **despicături ale feței** (4,10).

3. Aspecte filogenetice în dezvoltarea SCM.

La vertebrate, extremitatea cefalică este formată dintr-o **porțiune caudală** sau **cordală**, dezvoltată în relație cu notocordul și **porțiune rostrală, precordală** în relație cu placa precordală. Diferența majoră între cele două o reprezintă originea embrionară a țesuturilor care le compun. Dacă **regiunea cordală** se constituie pe seama mezodermului somitic, **porțiunea precordală** se constituie pe seama unor derivate ectodermale: ectomezenchimul derivat din crestele neurale encefalice și placodele. Sub influența plăcii precordale, placa neurală suprajacentă va dobândi caractere rostrale de tip prozencefal, astfel încât porțiunea facială a capului se va organiza în jurul derivatelor prozencefalice. Toate acestea se regăsesc în teoria **noului cap**, propusă în 1983, de **Gans și Northcut**, și susținută de cercetări experimentale. Autorii susțin că originea vertebratelor trebuie asociată cu formarea unui **cap nou** situat rostral de notocord. Luând ca model amfioxus, autorii amintesc constatând că la vertebrate, porțiunea capului situată rostral de notocord prezintă 3 elemente noi: prozencefalul, placodele cu derivatele lor și crestele neurale cu derivatele lor. Aceste caracteristici noi au permis trecerea vertebratelor de la o viață pasivă, la o viață activă, de prădător, cu organe senzoriale perechi, cu un creier elaborat

care să proceseze și să integreze toată informația senzitivă, un craniu care să protejeze noul creier, fălci cu dinți și un faringe muscularizat, care să funcționeze și ca un organ respirator, nu doar ca simplu organ de filtrare în vederea obținerii hranei (12).

La rândul ei, porțiunea nouă a capului, cuprinde porțiunea mediană mijlocie, derivată a TFN, ce se intercalează între porțiunile laterale, maxilare, derivate ale primului arc faringian. Dacă primul arc faringian se specializează în vederea capturării hranei, TFN, prin componenta olfactivă, are în special funcție senzorială, fiind singurul simț chimic capabil să detecteze urme de substanțe emise de surse îndepărtate. De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că cea mai mare parte a cavității nazale îndeplinește rol respirator, iar prin intermediul sinusurilor paranazale dezvoltate în pereții săi, *la om*, are rol rezonator în fonație.

Concluzii

1. Dezvoltarea SMC are loc sub influența plăcii precordale, structură embrionară tranzitorie situată rostral de notocord, sub partea ventrală a viitorului prozencefal;
2. SMC derivă din TFN, proeminență determinată de prozencefalul în dezvoltare;
3. SMC cuprind: părți ale scheletului capului (frontal, etmoid, oasele nazale, palatul primar cu incisivi superiori), părți moi care le acoperă (fruntea, nasul, filtrul buzei superioare, mucoasa boltei palatine) și adenohipofiza;
4. SMC fac parte din *noul cap* al vertebratelor, format pe seama unor structuri neuroectodermale: celulele creștelor neurale mezencefalice și diencefalice și placodele olfactive;
5. Alterări ale regiunii plăcii precordale determină anomalii de tip *holoprozencefalie*; în această afecțiune sunt modificate structurile derivate din TFN;
6. Lipsa de fuzionare între primordiile feței conduce la *despicături faciale*;
7. SMC și dezvoltarea lor prezintă un deosebit interes pentru multe specialități medicale: pediatrie, neurologie, neurochirurgie, chirurgie oro-maxilo-facială, oftalmologie, ORL, endocrinologie, anatomie patologică, embriologie, anatomie, etc.

Bibliografie

1. GRIGORESCU-SIDO FR.: *Embriologie generală și specială*. Casa cărții de știință. Cluj- Napoca; 2006.p:39-40,50-57,106-116,142-148,259-291.
2. STANDRING S.: *Gray's Anatomy*. 39th ed. Elsevier Churchill Livingstone. 2005. p:191-210, 241-74,493-5,447-53,609-16.
3. GRIGORESCU-SIDO FR.: *Tratat de neuroanatomie funcțională și disecția nevraxului*. Casa cărții de știință: Cluj- Napoca; 2007.p:363-630.
4. LARSEN J.W.: *Embryologie humaine*. 3^e ed. De boek&Larcier: Bruxelles; 2003. p:67-79,349-454.
5. PERA M.E., KESSEL M.: Patterning of the chick forebrain anlage by the prechordal plate. *Dev* 1997;124:4153-4162.
6. CREUZET S., COULY G., LE DOUARIN N.: Patterning the neural crest derivatives during development of the vertebrate head: insights from avian study. *J Anat*.2005;207:447-59.
7. CARLSON B.M.: *Human Embriology and Developmental Biology*. 3rd ed. Mosby : Philadelphia ; 2004.p:65-103, 233-5.
8. COHEN M.M.: Malformations of the Craniofacial Region: Evolutionary, Embryonic,

- Genetic, and Clinical Perspectives. *AJ MedGen* 2002; 115:245–68.
9. SADLER T.W.: *Langman's Medical Embryology*. 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p:65-87,171-99,363-403,433-83.
10. GOLDEN J.A.: Towards a greater understanding of the pathogenesis of holoprosencephaly. *Brain Dev Jpn* 1999;21:513-21.
11. LACBAWAN F., MUENKE M.: Central Nervous System Embryogenesis and Its Failures. *Pediatr Devel Pathol* 2002;5:425–47.
12. GANS C., NORTHCUTT R.G.: Neural crest and origin of vertebrate: A New Head. *Science* 1983;220:268–274.

Normal morphogenesis of median structures of the head

ADELA MATEI, FR. GRIGORESCU-SIDO

Summary

The morphogenesis is a period of embryonic development characterized by apparition of the embryonic primordiums (undifferentiated tissues), followed by histogenesis, functional maturation and integration in the systems and organism.

Median structures of the head are embryological-derived structures from the frontal-nasal tubercle of the prosencephalon and they are represented by parts of the skull (frontal, ethmoid, primary palate, superior incisor and nasal bones), soft tissues which covers it (forehead, nose, philtrum, mucosa of the palate) and adenohipophysis.

The origin of the median structures of the head is represented by the cells of the diencephalic and mesencephalic neural crests which migrates as ectomesenchymal cells and goes between the surface ectoderm of the frontal-nasal tubercle and the prosencephalon. The anterior neural crest will generate the olfactive placodes and the hypophysis.

Keywords: morphogenesis, frontonasal tubercle, prosencephalon, induction.

ACTUALITĂȚI ÎN UTILIZAREA MATERIALELOR COMPOZITE DE RESTAURARE DIRECTĂ

CODRUȚA NICOLA, SORINA SAVA, CATRINEL GHEORGHIU,
ADRIANA CARACOSTEA

Catedra Materiale dentare și Ergonomie, Universitatea de Medicină și
Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Rășinile diacrilice compozite se află în portofoliul produselor pentru tratamente stomatologice de peste patru decenii. Cu toate acestea există în continuare probleme nerezolvate, legate în primul rând de rata redusă a conversiei de polimerizare și de gradul relativ mare al contracției de polimerizare.

Articolul își propune să realizeze o trecere în revistă a principalelor cauze ce influențează acești parametri, precum și a metodelor și tehnicilor ce pot fi însușite și aplicate de practicieni în vederea optimizării comportamentului clinic al rășinilor diacrilice compozite fotopolimerizabile utilizate în restaurările directe.

Cuvinte cheie: rășini diacrilice compozite, proprietăți, conversie de polimerizare, contracție la polimerizare.

Rășinile diacrilice compozite și tehnicile adezive sunt tot mai frecvent utilizate de practicieni în numeroase domenii ale stomatologiei restaurative. Nu cred că exagerez dacă afirm că aproape lunar firmele de produse stomatologice oferă un nou material sau aduc îmbunătățiri produselor deja existente pe piață.

Succesul tratamentului depinde însă în foarte mare măsură de însușirea corectă a tehnicilor de manipulare a noilor materiale. De multe ori diferențe aparent minore în tehnologia de lucru cu același gen de materiale, sunt considerate neimportante de către practicieni. Apar astfel greșeli de tehnică care vor duce la eșecul rapid al restaurării și nu de puține ori la catalogarea materialului respectiv ca "necorespunzător".

De aceea consider că este esențial pentru medicul stomatolog ca de câte ori se confruntă cu un nou material să se întrebe care sunt proprietățile acestuia, cum trebuie schimbată tehnica de rutină pentru a obține performanța maximă comparativ cu un material utilizat anterior, toate acestea evident în beneficiul pacientului.

În articolul de față voi încerca să evidențiez doar câteva din proprietățile materialelor compozite de restaurare directă și a modului în care acestea influențează calitatea tratamentelor cu aceste materiale. În acest context consider de maximă importanță calitatea procesului de polimerizare și contracția de priză, două elemente care constituie și la ora actuală probleme nerezolvate în tratamentul leziunilor odontale cu RDC.

Suntem cu toții avizați care este compoziția de bază a acestor materiale și anume: faza organică constituită din monomerii de bază, monomerii de diluție și sistemele de activare a polimerizării; faza anorganică reprezentată de particule anorganice de diferite dimensiuni și compoziții și agenții de cuplare silanici care realizează legătura între cele două substraturi de natură diferită.

Ceea ce este mai puțin evident pentru practicieni este modul în care aceste componente influențează proprietățile materialelor. Astfel, tipul monomerilor de bază

și/sau de diluție și proporția acestora în amestec influențează gradul contracției de priză al RDC. Tipul, proporția, mărimea și distribuția particulelor de umplutură anorganică determină rezistența la compresie, rezistența la abraziere, gradul contracției de priză și gradul expansiunii termice al RDC. Rolul silanului este unul foarte important în asigurarea unității structurale a acestor sisteme trifazice [1].

Mă voi opri în continuare asupra unora din cele mai importante proprietăți ale RDC precum și a influenței pe care acestea le au asupra calității restaurărilor directe.

Reacția de priză. Conversia de polimerizare.

Priza RDC se realizează printr-o reacție de polimerizare, rata conversiei fiind în medie între 55-75%. Acest lucru înseamnă că indiferent de metoda de polimerizare: chimică, termică, foto sau prin procese combinate, vom avea o rată a conversiei mai mică de 100%.

În cazul RDC fotopolimerizabile reacția de priză presupune câteva aspecte particulare, și anume: timpul de lucru cu aceste materiale este nelimitat, dar după expunerea lor la lumina lămpii de fotopolimerizare se produce așa numita „priză la comandă”, având loc activarea procesului de polimerizare progresiv de la suprafață spre profunzimea materialului. Polimerizarea la adâncimea x de la suprafața materialului este proporțională cu intensitatea luminii la acea adâncime, intensitate ce se poate exprima prin formula [2]:

$$I_x = I_0 e^{-\mu x},$$

unde I_0 = intensitatea luminii la suprafață

μ este coeficientul de absorbție al materialului

Se observă că profunzimea fotopolimerizării este limitată, iar gradul conversiei de polimerizare scade rapid odată cu creșterea grosimii stratului de RDC. Conversia de polimerizare este de maxim 70% la suprafața materialului, el scăzând spre profunzime.

Un alt aspect important de luat în considerare se referă la faptul că 60% din reacția de polimerizare se desfășoară în primele 10 secunde de la inițierea procesului. Reacția de fotopolimerizare continuă apoi lent, timp de câteva ore, putând merge până la 48 ore după aplicarea materialului în cavitate.

Există numeroși factori care influențează – alături de cei expuși anterior – profunzimea fotopolimerizării [3]:

- concentrația de camforchinonă, activatorul procesului de fotopolimerizare;
- gradul de opacitate al materialului;
- gradul de șarjare, tipul și dimensiunea particulelor;
- intensitatea iradierii;
- lărgimea spectrului lămpii de fotopolimerizare;
- compatibilitatea între sursa de lumină și materialul compozit;
- respectarea timpului de expunere indicat de producător;
- distanța de la sursa de lumină;
- modul în care se realizează fotopolimerizarea - traversând sau nu alte țesuturi.

Creșterea conversiei de fotopolimerizare

Cu toate că problema legată de conversia de polimerizare este complexă și influențată de numeroși factori dificil de cuantificat, atât producătorii de materiale compozite sau de unități de fotopolimerizare, cât și practicienii dispun de metode de creștere a rate de conversie de polimerizare.

Cele mai uzuale metode clinice ce pot fi aplicate de medicul stomatolog în vederea obținerii unei rate de conversie maximă a fotopolimerizării materialelor compozite de restaurare directă vor fi expuse în continuare.

1. Distanța dintre lampa de fotopolimerizare și RDC

Păstrarea unei distanțe minime între capul activ al lămpii de fotopolimerizare

și materialul compozit se poate obține prin utilizarea capetelor interșanjabile de diametre diferite. În cazul straturilor de material compozit aplicate profund în cavitați este bine să utilizăm capete cu diametre mici, 4mm ce pot pătrunde spre baza cavităților. Când ne apropiem însă de suprafața liberă a dintelui, este indicat să utilizăm capete cu diametre mai mari decât diametrul cavității pentru că intensitate maximă a fluxului luminos se regăsește pe mijlocul capătului activ al lămpii (Fig.1) [4].

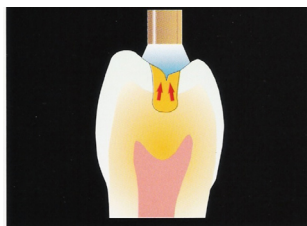


Fig. 1. Diametrul capătului activ al lămpii de fotopolimerizare mai mare decât diametrul cavității.

În cazul fotopolimerizării straturilor profunde pe baza peretelui gingival al cavităților clasa a II-a este foarte indicat să utilizăm icurile transparente pentru direcționarea sursei de lumină dinspre vestibular (zona unde se găsește lampa) spre peretele gingival situat interdental.

2. Aplicarea unor straturi de RDC cu grosime minim acceptabilă

Se știe că în cazul utilizării lămpilor de fotopolimerizare cu halogen, grosimea maximă a fiecărui strat de RDC fotopolimerizat trebuie să fie de maxim 2mm. Acest lucru însă nu mai este valabil atunci când aplicăm straturi de material compozit opac. În aceste cazuri grosimea maximă a materialului nu trebuie să depășească 1mm.

3. Creșterea timpului de iradiere

În cazul acestui parametru este indicat să prelungim timpul de fotopolimerizare pe strat de material aplicat la minim 40 secunde. Este important de semnalat însă că atunci când fotopolimerizarea se realizează prin traversarea țesuturilor dure dentare, timpul de fotopolimerizare se prelungește cu circa 50% față de indicațiile producătorului (ex. 60 secunde pentru indicații de 40 secunde) și în plus este necesară o etapă de fotopolimerizare suplimentară dinspre ocluzal, în finalul restaurării (Fig.2).

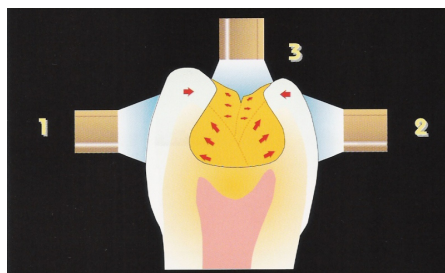


Fig.2. Direcții de fotopolimerizare în cavități clasa a II-a.

4. Alegerea lămpilor de fotopolimerizare

Unitățile de fotopolimerizare disponibile în momentul de față sunt: lămpi cu halogen, lămpi cu LED, lămpi cu laser și lămpi cu descărcare în plasmă. Dintre acestea, cele utilizate pe scară largă în cabinetele de stomatologie sunt primele două datorită avantajelor reprezentate de prețul de cost accesibil și a compatibilității cu majoritatea RDC de restaurare directă.

Modul în care lămpile de fotopolimerizare pot influența calitatea procesului de polimerizare se referă la următoarele aspecte:

- cu cât spectrul de emisie al lămpii este mai îngust, cu atât eficiența fotopolimerizării într-un anumit interval de timp este mai mare, dar pot să apară incompatibilități cu anumite materiale compozite la care inițierea procesului de fotopolimerizare are loc înafara spectrului de emisie al lămpii respective;
- orice unitate de fotopolimerizare pierde din putere în timp datorită uzurii becului, fapt ce necesită verificarea periodică a puterii de emisie a lămpii cu ajutorul unui radiometru;
- în general lămpile cu LED au o eficiență mult mai mare față de cele cu halogen, urmarea fiind reducerea considerabilă a timpului de fotopolimerizare per strat și astfel a temperaturii locale generate de lumina lămpii.

Contrația de priză

Contrația de priză a rășinilor compozite variază în medie între 1,5-3% procente de volum, generând probleme majore în cursul restaurărilor directe cu aceste materiale. Principalele efecte negative ale contrației de priză se concretizează în procese imediate, reprezentate de durerea postoperatorie datorată stresului exercitat de contrația de priză asupra cuspidelor restanți subțiri – situație întâlnită mai frecvent în cazul premolarilor cu cavități clasa a II-a sau cavități MOD extinse. Fenomenul poate evolua până la fractura cuspidului restant. Efectele negative tardive se datoresc aceluiași stres exercitat de contrația de priză, dar de data aceasta asupra interfeței dinte – sistem adeziv, ducând la compromiterea stratului hibrid și deci la apariția microinfiltrației marginale ce evoluează în timp spre carii secundare [5].

Gradul contrației de priză depinde direct proporțional de următorii factori:

- procentul de umplutură anorganică din RDC,
- tipul monomerilor de bază,
- cantitatea de monomeri de diluție,
- cantitatea de material compozit utilizată,
- tehnica de obturare și de fotopolimerizare.

Procentul de umplutură anorganică prezent în volumul unui material compozit reduce gradul contrației de polimerizare, prin faptul că aceste particule anorganice își păstrează constant volumul, neparticipând la reacția de polimerizare. Astfel se știe la ora actuală că în funcție de dimensiunea particulelor, RDC pot conține umplutură anorganică în următoarele procente de volum:

- RDC cu microumplutură, 30-60%
- RDC hibride, 83-90%
- RDC cu nanoumplutură, peste 60%.

În ceea ce privește tipul monomerilor de bază se știe că există monomeri cu contrație mai redusă, cum ar fi cei pe bază de UDMA sau anumite variante de Bis-GMA. Monomerii de diluție în cantitate mare cresc gradul contrației de priză al materialului compozit, altfel spus cu cât RDC este mai fluid, cu atât contrația lui va fi mai mare.

În cavitățile mari, sumarea contrației de priză a numeroaselor straturi de RDC aplicate determină în final un grad mai mare al contrației decât în cazul cavităților mici în care aplicăm unul sau maxim două straturi de RDC.

Compensarea contrației de priză

Contrația de priză a rășinilor compozite poate fi compensată printr-o serie de procese, unele independente de acțiunea operatorului, dar altele strict influențate de tehnica de lucru cu aceste materiale, și anume:

- expansiune lentă datorată absorbției de apă care se produce gradual în câteva săptămâni după aplicarea obturației [5,6];
- utilizare RDC cu procent crescut de umplutură anorganică [7];

- fotopolimerizare cu inițiere lentă pentru ca stresul datorat contracției să se manifeste gradual asupra țesutului dur dentar;
- aplicare lineri /adeziv în strat gros care vor acționa ca un strat intermediar elastic ce va prelua o parte din stresul datorat contracției;
- tehnici de direcționare a sursei de lumină în cursul fotopolimerizării[5];
- aplicarea materialului în straturi prin tehnica în zig-zag sau obturare verticală.

Tehnicile de aplicare a materialului compozit în cavitate și metodele de direcționare a sursei de lumină în vederea compensării contracției de priză au apărut ca urmare a înțelegerii fenomenelor legate de sensul contracției materialelor fotopolimerizabile și a factorului de configurație.

Sensul contracției de priză a materialelor fotopolimerizabile este spre sursa de lumină, ca urmare, lampa de fotopolimerizare trebuie astfel plasată încât să favorizăm atașarea RDC de țesutul dur dentar în timpul polymerizării și nu desprinderea lui (Fig.3) [4]. Ori de câte ori este posibil, fotopolimerizarea trebuie efectuată prin țesutul dur dentar, limitând astfel stresul asupra interfeței țesut dur dentar – material compozit prin direcționarea favorabilă a contracției de polymerizare (Fig.3).

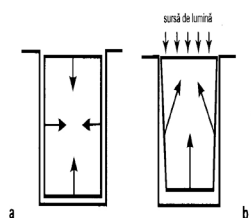


Fig. 3. Sensul contracției de polymerizare la RD fotopolimerizabile

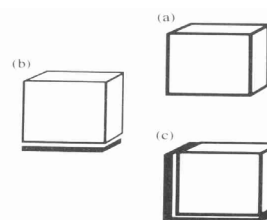


Fig.4. Factor de configurație (C): (a)C=0; (b)C=0,2; (c)C=0,5; cavități de clasă I C=5.

Factorul de configurație este definit ca fiind raportul dintre suprafața de contact a țesutului dur dentar cu RDC și suprafața liberă a blocului de RDC (Fig.4) [2]. Cu cât există mai puține suprafețe de contact dintre material și țesutul dentar, coeficientul de contracție este mai mic pentru că materialul poate refluă ușor în toate direcțiile minimalizând stresul indus de contracție la nivelul interfeței.

În acest context, aplicarea straturilor de material compozit trebuie făcută astfel încât acesta să vină în contact doar cu 2 pereți ai cavității, reducând considerabil factorul C [2, 7]. Din înțelegerea acestui fenomen au derivat tehnicile de obturare în zig-zag sau în straturi verticale (Fig.5), la care se poate asocia aplicarea unui prim strat orizontal de material fluid care va acționa ca material elastic, absorbind o parte din stresul contracției de polymerizare și ulterior absorbind parțial șocurile mecanice rezultate în cursul procesului masticator.

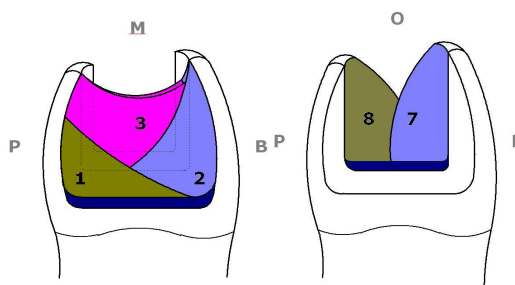


Fig. 5. Tehnici de obturare în zig-zag sau verticală.

În concluzie, problematica abordată în acest articol vizează doar o parte din componentele implicate în utilizarea materialelor compozite ca materiale de restaurare directă. Am insistat asupra proprietăților legate de polimerizarea inițiată cu ajutorul luminii, deoarece la ora actuală rășinile diacrilice compozite fotopolimerizabile sunt utilizate cu precădere în obturarea cavităților în defavoarea celor autopolimerizabile.

Cu toate că datorită caracteristicilor intrinseci rășinile compozite prezintă încă inconveniente legate de contracția de polimerizare și de rata conversiei de polimerizare, înțelegerea temeinică a acestor fenomene ajută practicianul în minimizarea acestor efecte nedorite prin aplicarea unor tehnici clinice compensatorii.

Bibliografie

1. CRAIG R.G., POWERS J.M., WATAHA J.C.: *Dental materials - Properties and Manipulation*, Mosby, 2004.
2. McCABE J.F., WALLS A.W.G.: *Applied Dental Materials*, Blackwell Science Ltd. 1998.
3. NICOLA C., BORZEA D., SECELEANU R.: *Materiale utilizate în protetica dentară*, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2003.
4. ROMÎNUM M., BRATU D., LAKATOS S., FLORIȚA Z.: *Polimerizarea în stomatologie*, Ed. Brumar, Timișoara, 2000.
5. ROMÎNU M., BRATU D. și colab.: *Materiale dentare. Noțiuni teoretice și aplicații clinice*, Ed. Brumar, Timișoara, 2003.
6. O'BRIEN W.J.: *Dental Materials and Their Selection*, Quintessence Pub. Co, Inc, 2002.
7. GLADWIN M., BAGBY M.: *Clinical Aspects of Dental Materials*, Lippincott Williams Wilkins 2000.

Composite resins used in direct restorations - review

CODRUȚA NICOLA, SORINA SAVA, CATRINEL GHEORGHIU,
ADRIANA CARACOSTEA

Summary

Although composite resins are used in dental treatments for four decades there are still some unsolved problems regarding conversion rate and relatively high polymerization shrinkage.

The aim of this paper is to describe the factors which may influence the conversion rate and the polymerization shrinkage, as well as to highlight the techniques that a practitioner may use to minimize these side effects.

Keywords: resin based composites, properties, conversion rate, polymerization shrinkage.

INVESTIGAREA PRIN STEREOMICROSCOPIE A STRATURILOR DE ADEZIV FORMATE DE DOI ADEZIVI DENTARI CU HIDROFILIE DIFERITĂ

MONA IONAȘ¹, ADA DELEAN², T. IONAȘ³

¹Facultatea de Medicină „Victor Papilian”, Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu

²Facultatea de Medicină Dentară, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

³Cab. Med. Dent. S.C. AMIC S.R.L., Sibiu

Rezumat

Creșterea hidrofiliei adezivilor dentari are ca efect, în prezența apei, apariția unor incluziuni de apă sau chiar canale microscopice care străbat stratul de adeziv. Prin aceste canale apa poate ajunge la suprafața stratului de adeziv și poate influența negativ adeziunea compozitelor. Rezultatele experimentului au demonstrat o creștere a numărului de pori pe suprafața stratului de adeziv odată cu creșterea hidrofiliei adezivului.

Cuvinte cheie: hidrofilia adezivilor, canale de apă.

1. Introducere

Hidrofilia adezivilor de ultimă generație rezolvă unele probleme legate de adeziunea la țesuturile dentare dar ridică probleme noi în tehnicile adezive.

Capacitatea monomerilor hidrofilii de a crea punți de hidrogen cu moleculele de apă poate avea efecte nedorite asupra stratului de adeziv (1). Cantitatea de apă absorbită de adeziv crește odată cu creșterea hidrofiliei monomerilor (2).

Creșterea hidrofiliei rășinilor are ca efect, în prezența apei, apariția unor incluziuni de apă sau chiar canale microscopice care străbat stratul de adeziv. Prin aceste canale apa poate ajunge la suprafața stratului de adeziv și poate influența negativ adeziunea compozitelor (3, 4).

Mai mult, apa poate antrena proteine din canaliculele dentinare care scad și mai mult calitatea îmbinării adezive la interfața sistem adeziv – material compozit (5).

Materialele compozite sunt prin definiție hidrofobe iar prezența apei la nivelul adezivului poate compromite complet adeziunea.

2. Ipoteză de lucru

Existența unor discontinuități în stratul de adeziv poate fi pusă în evidență cu ajutorul unei colorații cu nitrat de Ag. Datorită absorbției apei de la nivelul dentinei în momentul aplicării, adezivii cu hidrofilie mare vor avea zone unde stratul de adeziv va fi întrerupt. Adezivii cu hidrofilie redusă vor forma un strat mai uniform deoarece nu preiau apa de la nivelul dentinei.

3. Material și metodă

Au fost luați în studiu un lot de 20 de molari, proaspăt extrași, indemni de carie. Dinții au fost preparați cu hârtie abrazivă cu granulația de 400 montată la o mașină

de șlefuit urmărindu-se abrazia smalțului pentru expunerea dentinei.

- 10 dinți au fost tratați cu un adeziv total etch în doi timpi: Single Bond 2 (3M ESPE), respectându-se specificațiile producătorului privind materialul de gravaj acid, timpul de gravaj acid, spălare, uscare, tehnica de aplicare a adezivului, fotopolimerizare (tabel 1, coloana 1 și 2);

- 10 dinți au fost tratați cu un adeziv autogrant într-un timp: Adper Prompt L-Pop (3M ESPE) respectându-se specificațiile producătorului privind tehnica de aplicare a adezivului și fotopolimerizare (tabel 1, coloana 3 și 4).

Polimerizarea s-a făcut cu o lampă LED Elipar Freelight 2, 1200 mW/cm² (3M ESPE) timp de 10 secunde.

Tabel 1. Etapele de aplicare a sistemelor adezive.

Single Bond 2(6)		Adper Prompt L-Pop(7)	
Aplicarea acidului	15 sec.	Amestecarea celor două componente ale adezivului pentru activare (culoare galbenă)	5 sec.
Spălarea acidului	10 sec.	Aplicarea primului strat de adeziv	15 sec.
Uscare cu buletă de vată pentru a nu desica dentina		Uscare	5 sec.
Aplicarea adezivului în 2-3 straturi	15 sec.	Aplicarea celui de al doilea strat de adeziv	15 sec.
Uscare	5 sec.	Uscare	5 sec.
Polimerizare	10 sec.	Polimerizare	10 sec.

Apexul dinților a fost izolat cu lac iar apoi dinții au fost tratați cu nitrat de Ag redus cu hidrochinonă.

Suprafețele dentare pe care au fost aplicați adezivii au fost examinate cu stereomicroscopul Technival (C. Zeiss, RDG) la o mărire de 40x de către 2 observatori. Deoarece stereomicroscopul examinează suprafețele obiectelor nu a fost nevoie de felierea preparatelor. Examinarea stratului de adeziv a fost una calitativă, apreciindu-se frecvența punctelor de colorație vizibile. Au fost examinate complet suprafețele pe care au fost aplicați adezivii.

S-a urmărit apariția la nivelul stratului de adeziv a unor colorații negre datorate colorației vitale cu nitrat de argint.

4. Rezultate

Suprafețele tratate cu sistem adeziv de tip total etch în doi timpi, Single Bond 2, au avut un aspect mai uniform cu rare puncte de colorație.

Toate suprafețele dentare tratate cu adeziv self-etch, Adper Prompt L-Pop, au avut un aspect cu frecvente puncte de colorație.

În tabelul 2 sunt prezentate pentru comparare cele mai sugestive imagini ale straturilor de adeziv.

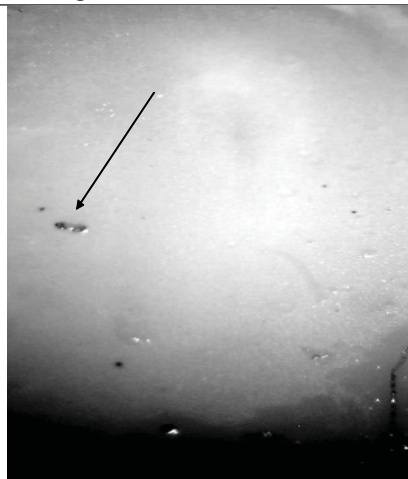
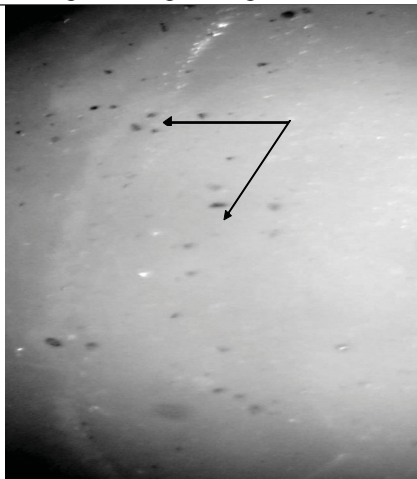
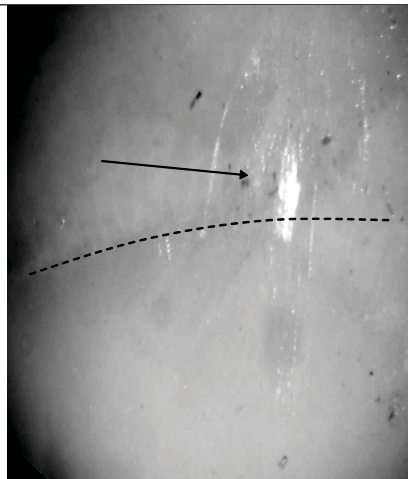
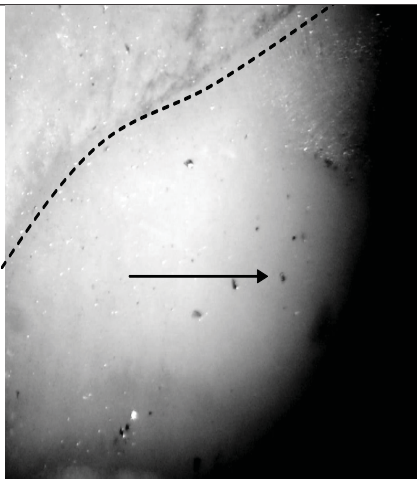
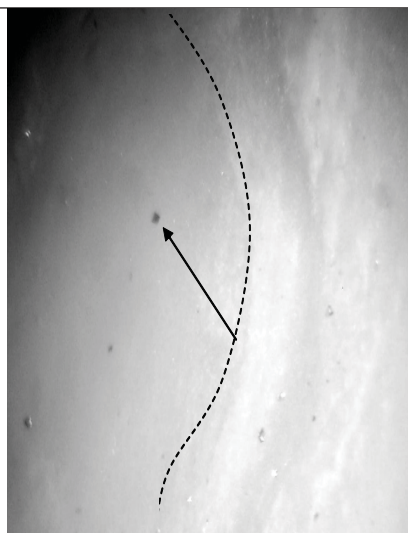
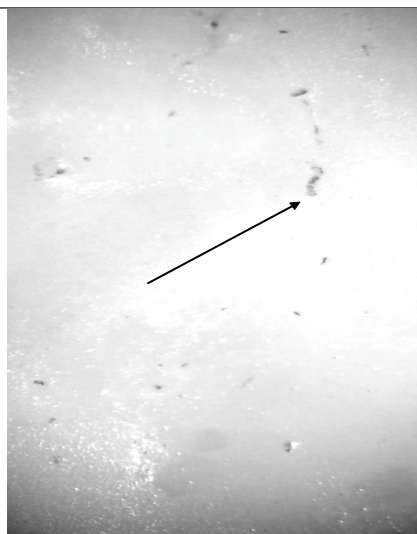
5. Discuții

Caracterul hidrofil/hidrofob al adezivilor derivă din compoziția lor precum și din grupa de adezivi de care aparțin:

Single Bond 2 este un adeziv de generația a V-a. Această grupă a apărut prin încorporarea primerului în compoziția adezivului de generația a IV-a. Practic, monomerii adezivilor de generația a V-a au caracterul hidrofob al adezivilor de generația a IV-a iar hidrofilia adezivului derivă în primul rând din încorporarea compușilor hidrofilii ai primerului.

Adper Prompt este un adeziv de generația a VI-a care nu se mai bazează pe tehnologia adezivilor de generația a IV-a ci conține monomeri cu pronunțat caracter hidrofil precum esterii fosforici metacilați.

Tabel 2. Imagini obținute la examinarea stereomicroscopică a straturilor de adeziv. Săgețile marchează neregularitățile stratului de adeziv iar cu linie întreruptă am marcat limita smalț-dentină.

Imagini ale stratului de adeziv format de Single Bond 2	Imagini ale stratului de adeziv format de Adper Prompt L-Pop
	
	
	

Tabel 3. Compoziția adezivilor dentari

Single Bond 2			Adper Prompt L-Pop		
• Bis-GMA	Hidrofob		• Esteri fosforici metacrilati	Hidrofil	
• Dimetacrilati	Hidrofob		• HEMA	Hidrofil	
• HEMA	Hidrofil		• Acid polialchenoic	Hidrofil	
• Copolimer al acidului polialchenoic			• Bis-GMA	Hidrofob	
• Inițiator			• Inițiatori pe baza de camforchinonă		
• Apă			• Apă		
• Etanol					

• *Adezivul Single Bond 2*

Adezivul Single Bond 2 presupune o tehnică de aplicare mai pretențioasă deoarece este inclusă o etapă de spălare a acidului folosit la gravaj care poate pune probleme în anumite situații clinice: pacienți necooperanți, copii, contaminare.

De asemenea etapa de uscare a dentinei este foarte sensibilă existând riscul colabării rețelei de collagen dacă se usucă dentina în exces. Dacă rămâne apă în exces la nivelul dentinei se pune problema separării monomerilor hidrofilii de cei hidrofobi datorită afinității diferite față de apă ca solvent, având ca și consecință o scădere dramatică a calităților adezivului (6, 7).

Aplicarea corectă a acestui adeziv asigură o îmbinare adezivă de foarte bună calitate iar domeniul de aplicare este larg: restaurări directe, restaurări indirecte, desensibilizări, cimentări.

• *Adper Prompt L-Pop*

Adezivul Adper Prompt L-Pop are marele avantaj al aplicării ușoare, fiind necesară doar izolarea dintelui și nu și îndepărtarea soluțiilor de spălare. Acest lucru permite o folosire facilă la pacienții necooperanți. Sensibilitatea postoperatorie scăzută față de a celorlalți adezivi îl face și mai indicat tocmai pentru aceste situații. Monomerii fosforici sunt capabili să realizeze compuși stabili cu calciul din dentină/hidroxiapatită și să ofere astfel o bună stabilitate adezivului (6, 7).

Includerea unui sistem de control vizual al activării adezivului - culoare galbenă care virează în transparent la fotopolimerizare- este un alt avantaj față de adezivii de tip total etch la care nu se acceptă uscarea cavității după demineralizare pentru a vedea gradul și extinderea demineralizării deci nu se poate ști dacă demineralizarea a fost suficientă.

Domeniul de utilizare a acestui adeziv este mai restrâns, el limitându-se la restaurări directe, desensibilizări, sistem adeziv pentru sigilanți.

Cei doi adezivi nu trebuie văzuți ca doi concurenți ci ca două produse complementare care oferă medicului dentist posibilitatea de a-și adapta tehnica de lucru diverselor situații clinice pe care le întâlnește.

Adezivii de tip self-etch, datorită caracterului hidrofil accentuat al monomerilor autogranți, au tendința să absoarbă apa de la nivelul dentinei dar astfel pot favoriza apariția incluziunilor de apă sau chiar a canaliculelor în structura stratului de adeziv. S-a dovedit științific că toți adezivii fără agenți bonding hidrofobi reprezintă membrane permeabile, prezentând un risc de neetanșitate (8).

Chiar și după polimerizarea stratului de adeziv acesta permite difuziunea moleculelor de apă spre suprafața adezivului datorită hidrofiliei mari a monomerilor acizi (6, 7, 9).

Pentru a reduce riscul apariției acestor defecte ale stratului de adeziv se recomandă aplicarea mai multor straturi de adeziv (10).

S-a constatat că folosirea unor aplicatoare speciale conectate la curent reduce

șansa apariției acestor microcanalicule (11).

De asemenea un efect benefic asupra calității stratului de adeziv îl are anestezia locală care prin efectul vasoconstrictor scade presiunea intrapulpară și implicit presiunea limfei dentinare (12).

6. Concluzii

1. Ținând cont de rezultatele promițătoare ale experimentului considerăm că tehnica de studiu a straturilor de adeziv prezentată în această lucrare după un proces de rafinare și corectare poate deveni o tehnică standard de studiere a adezivilor dentari precum și a oricăror suprafețe studiate în medicina dentară.
2. Creșterea hidrofiliei sistemului adeziv determină o creștere a frecvenței porilor pe suprafața stratului de adeziv.
3. Ținând cont de aspectul stereomicroscopic al stratului de adeziv, adeziunea compozitului la adezivul self-etch va fi mai slabă decât cea la adezivul de tip total etch deoarece neregularitățile multiple din stratul de adeziv vor avea ca efect o scădere a calității adeziunii.

Bibliografie

1. YIU C., PASHLEY E., HIRAISHI N., KING N., GORACCI C., FERRARI M., CARVALHO R., PASHLEY D., FRANKLIN R., TAY F.: Solvent and water retention in dental adhesive blends after evaporation, *Biomaterials* Volume 26, Issue 34, December 2005, Pages 6863-6872 doi:10.1016/j.biomaterials.2005.05.011
2. MALACARNE J., CARVALHO R., GOES C., SVIZERO N., PASHLEY D., TAY F., YIU C., CARRILHO M.: Water sorption/solubility of dental adhesive resins, *Dental Materials*, 2006, 22, 973-980
3. HIRAISHI N., NISHIYAMA N., PASHLEY D.H., N. KING, TAY F.R.: Water concentration in self-etching primers affects bonding efficacy to dentin, *J Dent Res* 84(Spec Iss A), 1456, 2005, (www.dentalresearch.org)
4. SAURO S., CHERSONI S., ACQUAVIVA G.L., BRESCHI L., WATSON T.F., PASHLEY D.H., PIANA G., MANNICCI F., MONGIORGI R.: Permeability of modern adhesives under simulated intrapulpar pressure, *J Dent Res* 84(Spec Iss A), 0515, 2005, (www.dentalresearch.org)
5. SUPPA P., BRESCHI L., MATTEUCCI A., CHERSONI S., RUGGERI A., TAY F.R., FALCONI M., PRATI C.: Electrophoretic characterization of dentinal fluid on dentin and adhesive layer, *J Dent Res* 84(Spec Iss A), 1704, 2005, (www.dentalresearch.org)
6. CHIBA Y., RIKUTA A., YASUDA G., YAMAMOTO A., TAKAMIZAWA T., KUROKAWA H., ANDO S., MIYAZAKI M.: Influence of moisture conditions on dentin bond strength of single-step self-etch adhesive systems, *Journal of Oral Science*, 2006, 48, 131-137
7. ASAKA Y., YAMAGUCHI K., INAGE H., TAKAMIZAWA T., KUROKAWA H., RIKUTA A., KURODA T., MIYAZAKI M.: Effect of thermal cycling on bond strength of single-step self-etch adhesives to bovine dentin, *Journal of Oral Science*, 2006, 48, 63-69
8. FRANKENBERGER R.: *Bonding 2006 – Economie de timp versus success pe termen lung*, Quintessence Internațional România, 2006, 2-4, 359-370
9. TAY F.R., PASHLEY D.H., SUH B.I., CARVALHO R.M. ITTHAGARUN A.: Single-step adhesives are permeable membranes, *Journal of Dentistry*, 2002, 30, 371-382,

doi:10.1016/S0300-5712(02)00064-7

10. CHOI K.K., SUH B.I., CHOI S.M., PARK J.S., PEREIRA P.: Application of resin layer on dentin bonding using single-step adhesives, *J Dent Res* 84(Spec Iss A), 1665, 2005, (www.dentalresearch.org)
11. BRESCHI L., PASQUANTONIO G., SUPPA P., RUGGERIA., TAY F.R., MAZZOTI G.: Nanoleakage of two Bonding Systems Using a Novel Electric Device, *J Dent Res* 84(Spec Iss A), 3020, 2005, (www.dentalresearch.org)
12. HEBLING J., CASTRO F.L.A., COSTA C.A.S.: Local Anesthetic effect on bond strength of adhesive systems, *J Dent Res* 84(Spec Iss A), 3020, 2005, (www.dentalresearch.org)

Stereo microscopy investigation of adhesives layers formed by two dental adhesives with different hydrophilicity: study *in vitro*

MONA IONAȘ, ADA DELEAN, T. IONAȘ

Summary

Increased hydrophilicity of dental adhesives, in presence of water, generate water inclusions or even microscopic water channels witch go thru the adhesive layer. The water can rich the surface of the adhesive layer and can reduce the adhesion of composite materials. The results of the experiment revealed that increased hidrophylicity results in an increased number of water channels in the adhesive layer.

Keywords: hidrophylic adhesive, water channels.

EPECTELE CITOPROTECTOARE, *IN VITRO*, ALE UNUI ULEI DE PALMIER CU CONȚINUT ÎN TOCOTRIENOLI *

I.D. POSTESCU¹, MARCELA ACHIM², PIROSKA VIRAG¹, CORINA TATOMIR¹, MARIA PERDE-SCHREPLER¹, DOINA COLCEAR², I.V. CERNEA²

¹ Institutul Oncologic “Prof. I.Chiricuță”, Cluj-Napoca

² Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Uleiul de palmier (UP) datorită tocotrienolilor antioxidanți din compoziția sa, poate avea efecte benefice la nivel celular. UP este un produs uleios cu compoziție complexă și lipofilie crescută, care prezintă anumite dificultăți la administrarea în culturi celulare. S-au folosit două preparate cu ulei de palmier, cel conjugat cu albumină serică bovină și dispersie de lipozomi, forme care au fost testate in vitro, pe culturi celulare, în vederea evaluării citotoxicității. Dispersia de lipozomi, prezentând o toxicitate mai mică, a fost selectată în vederea determinării activității citoprotectoare a UP. În acest scop, s-au realizat următoarele teste și determinări: testul de proliferare/viabilitate celulară, determinarea metaloproteazelor matriceale și evaluarea fragmentării ADN-ului prin testul cometei.

UP a arătat chemoprotecție pentru celulele normale, într-o relație de proporționalitate doză-efect, în tratamentele asociate cu un agent antitumoral, doxorubicina. Deasemenea, s-a constatat că UP are un efect redus de protecție la iradiere (4 Gy) și de diminuare a nivelelor metaloproteazelor MMP-2 și MMP-9, crescute consecutiv inducerii statusului prooxidativ cu doxorubicină și cu sistemul xantină/xantinoxidază.

Cuvinte cheie: ulei de palmier, tocotrienoli, citoprotecție, doxorubicină.

*Această lucrare s-a efectuat în cadrul grantului CEEX nr.15/2005

Introducere

Uleiul de palmier (UP) ca sursă de tocotrienoli (TT), conține un amestec al celor 4 izomeri α , β , γ , δ ai clasei. Activitatea biologică a acestor produși a fost intens studiată, punându-se în evidență efectele lor de inhibiție a proliferării și creșterii celulelor tumorale umane [1,2], de activare a genei p53, de modelare a raportul Bax/Bcl-2 și de inducere a apoptozei în celulele colonice [3]. Deasemenea, α -tocotrienolul este un antioxidant de 40-60 ori mai puternic decât α -tocoferolul în prevenirea peroxidării lipidice și de 6,5 ori mai puternic în protecția citocromului P-450 în degradarea oxidativă [4,5].

Obiectivul acestui studiu a constat în testarea *in vitro* a efectelor citoprotectoare ale UP cu conținut în TT.

Material și metode

UP a fost obținut de la Tropical Traditions (Filipine). Este un produs brut obținut din fructele de palmier, fără rafinare ulterioară extracției.

Doxorubicina clorhidrat a fost primită de la Zhejiang Hisun Pharm. (China).

Linia celulară de fibroblaști de plămân embrionar (Hfl 1) a fost obținută de la European Collection of Cell Cultures (ECACC). Mediile de cultură, serul fetal de vițel au provenit de la Sigma (Sigma-Aldrich).

Alți reactivi și soluții folosite au fost de puritate analitică.

1. Determinarea conținutului în tocotrienoli al UP prin cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC). Produsul brut a fost supus unei extracții în faza lichidă cu sistemul hexan:eter de petrol. 20 μl din probă s-a injectat pe o coloană în faza normală Lichospher-100 Diol (i.d.=4 mm; l=250 mm.; mărimea particulelor=5 μm). Eluția s-a făcut isocratic cu un sistem terțbutilmetileter (6%) în isooctan urmată de detecție fluorimetrică (Ex=295nm, Em=330nm). Conținutul în TT totali, exprimat la 100 g produs, s-a calculat față de standardul extern reprezentat de TT de puritate HPLC.

2. Obținerea preparatelor cu tocotrienoli. UP fiind un produs uleios, lipofil, nu se poate aplica ca atare, direct, în culturile de celule. S-au preparat două forme de administrare a UP: conjugat cu albumină serică bovină (ASB) și dispersie de lipozomi.

a) conjugat cu ASB. 390 mg UP s-au dizolvat în 1,6 ml etanol absolut. 1 ml din această soluție s-a adăugat la 0,5 ml soluție ASB în apă (10%) și s-a incubat peste noapte la 37°C.

b) lipozomi. Amestecul de lecitină din soia și UP s-au dizolvat în 10 ml diclormetan. Solventul s-a evaporat sub presiune redusă, la 40°C, într-un rotavapor. Filmul lipidic rezultat s-a hidratat cu 5 ml tampon fosfat, pH=7,4. În urma omogenizării a rezultat o dispersie de lipozomi multilamelari, care a fost supusă ultrasonificării, în scopul transformării în lipozomi unilamelari mici.

3. Testul viabilității celulare cu MTT. S-a lucrat după metoda descrisă de Mosmann[6]. Celulele au fost însămânțate în mediu F12 pe microplăci cu 96 godeuri, la o densitate de 15000 celule / godeu și apoi incubate 16-20 de ore pentru aderare, în atmosferă umedă, cu 5% CO₂. Mediile de cultură au fost suplimentate cu 10% ser fetal de vițel, 1% antibiotic (penicilină – streptomycină /gentamicină) și 1% glutamină. La subconfluență, celulele au fost tratate cu 10 μl dispersie UP sub forma celor 2 preparate. Probele au fost incubate 24h, după care celulele viabile au fost cuantificate prin testul MTT cu o sare de tetrazoliu, bromură de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazoliu) (Sigma-Aldrich). Astfel, după îndepărtarea mediului de cultură, celulele monostrat au fost tratate cu 100 μl soluție 1mg/ml MTT, în soluție salină Hank's și apoi incubate pentru 1h la 37°C. Plăcile au fost citite la 492 nm cu un cititor de plăci Tecan – Sunrise (Austria).

4. Determinarea metaloproteazelor matriceale, MMP-2 și MMP-9 (metoda zimografică în geluri de poliacrilamidă) [7]. Celulele Hfl1, la o concentrație de $1,8 \times 10^5$ / godeu, în 3 ml mediu s-au însămânțat pe plăci cu 6 godeuri conținând mediu suplimentat cu 10% ser fetal, 1% penicilină/ streptomycină și 1% glutamină. La subconfluență, culturile au fost tratate cu doxorubicină, respectiv cu sistemul xantin/xantinoxidază (X/XO). Pretratamentul cu UP înglobat în lipozomi, în concentrație de 0.5, 0.25, și 0.05 μg/ml s-a făcut cu 30 min. înainte de adăugarea doxorubicinei, respectiv a X/XO. După 24 de ore s-a colectat supernatantul din fiecare godeu și s-a determinat conținutul în proteină. Probe cu un conținut de 20 μg proteină s-au supus electroforezei în geluri de poliacrilamidă copolimerizată cu 1 mg/ml gelatină, (100 V., 90 min.). Gelurile s-au spălat cu soluție Triton X100 2,5 %, apoi s-au incubat peste noapte la 37°C în tampon TRIS-HCl 50 mM,

pH = 7,4, conținând CaCl_2 5mM, NaCl 200mM și BRIJ-35 0,02%. Colorarea gelurilor s-a făcut cu Coomassie Brilliant Blue R-250 (1%). Evaluarea benzilor s-a făcut în raport cu un marker de greutate și în confirmare cu un marker enzimatic standard.

5. Testul Cometei. Celulele Hfl 1 cultivate în flacoane Cole de 25cm² (37°C, 5% CO₂) la subconfluență s-au tripsinizat, iar suspensia celulară (1x10⁶ celule/ml) a fost distribuită în eprubete de sticlă pentru iradiere. Iradierea s-a făcut cu doza de 4 Gy, la un aparat Theraton 1000. Din fiecare probă, imediat după iradiere, s-au prelevat celule pentru aprecierea leziunilor ADN, la fel după 2 h (timp necesar pentru aprecierea reparării leziunilor) care apoi s-au procesat prin etalare pe lame cu agaroză. A urmat liza celulară și electroforeza în varianta alcalină, pH > 13, [8] pe o celulă de electroforeză orizontală (Scie – Plas, Anglia), (l=30 cm, alimentare 25 V și 300 mA, 20 min). După colorare și fixare, citirea s-a făcut cu un microscop Nikon Eclipse E 600 în fluorescență (Nikon, Japonia). S-au calculat cei doi parametri specifici testului: scorul de lezare (SL) și factorul cozii (FC).

Prelucrarea și analiza statistică a tuturor datelor experimentale s-a făcut cu un program GraphPad Prism, versiunea 5 (San Diego, SUA). S-au considerat statistic semnificative valori $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

UP și preparatele cu UP

Analiza HPLC a UP a indicat un conținut de 108,1 mg TT la 100g produs uleios (0,108%), proporția izomerilor fiind: $\alpha = 21,3\%$; $\beta = 23\%$; $\gamma = 48,1\%$ și $\delta = 7,5\%$. Pe baza conținutului în TT au fost exprimate dozele de tratament.

Cea mai utilizată modalitate de administrare a UP în culturi de celule, conform literaturii, este forma conjugată cu ASB [9, 12]. O altă posibilitate de administrare a UP a fost propusă în cadrul acestui studiu și anume sub formă de lipozomi. Acesta formă de transport spre celule s-a folosit și pentru alte substanțe cu caracter lipofil pronunțat (retinoizii) și oferă avantajul de a descrește toxicitatea preparatului și de a determina o farmacocinetică și o biodisponibilitate îmbunătățite față de substanța activă ca atare [5, 9,10].

Conținutul în TT al lipozomilor s-a calculat în funcție de cantitatea de UP folosită la preparare, admitând că UP s-a fixat în totalitate în învelișul fosfolipidic al lipozomilor. Astfel, s-a preparat o dispersie de lipozomi cu un conținut de 20 μg TT/ml, din care s-au făcut diluțiile necesare în soluție de tampon fosfat (pH 7,4).

În scopul selectării formei cele mai potrivite scopurilor noastre, s-a făcut o evaluare comparativă de tip doză-efect, pe celule Hfl 1, pentru cele două forme de administrare, determinându-se valorile IC₅₀ (concentrația de preparat care produce o inhibiție celulară de 50%). Valorile obținute au fost 1,271 μg TT/ml pentru conjugatul cu ASB și 1,914 μg TT/ml pentru lipozomi. Aceste rezultate au arătat o toxicitate mai mică pentru lipozomi, această formă de administrare fiind utilizată pentru determinările ulterioare.

Efectul citoprotector

Derivatul antraciclinic, doxorubicina este un agent antineoplastic mult utilizat în tratamentul unei largi varietăți de tumori maligne solide și boli hematologice. Uzul clinic al acestui citostatic este însă limitat de inducerea frecventă a cardiopatiei dependente de doză, în principal ca urmare a generării speciilor reactive de oxigen (SRO) [11].

O abordare imediată pentru diminuarea efectelor prooxidante ar putea fi combinarea administrării citostaticului cu un antioxidant, într-o schemă de tratament în care administrarea antioxidantului să precedă pe cea a citostaticului. Astfel, ar putea fi reduse efectele secundare nedorite ale medicamentului, fără a diminua activitatea sa antitumorală.

S-a studiat influența UP încorporat în lipozomi asupra citotoxicității doxorubicinei pe linia celulară de Hfl-1. Celulele s-au co-incubat cu doze de doxorubicină și liposomi cu UP în trei doze (0.5, 0.25 și 0.05 μg TT/ml). Dozele de TT au fost alese pe baza rezultatelor obținute la testarea toxicității spre a nu afecta ca atare creșterea celulară.

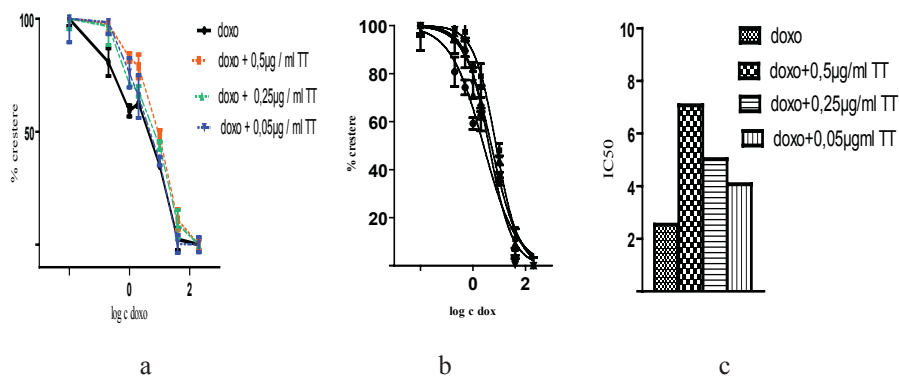


Fig.1: Efectul UP în tratamentul asociat cu doxorubicină; fig.1a indică valorile de supraviețuire medie $\pm$ ESM în trei experimente, în fiecare grup de tratament, după 24 h în cultură ($p < 0,001$)

În Fig.1a este prezentat efectul diferitelor concentrații de doxorubicină în gama 200-0.1 μM , ca atare, și în urma pretratamentului (30 min.) cu trei diluții succesive de UP asupra creșterii celulare. În vederea calculării valorilor IC₅₀, s-a aplicat metoda regresiei non-lineare de tip sigmoidal (Fig.2b) pentru cele 4 patru scheme de tratament și rezultatele sunt prezentate în fig 1c.

Tabelul I. Valorile IC₅₀ ale doxorubicinei în tratamentul asociat cu UP, la 24h

Tratament*				R ² *
Doxo	Doxo + TT (0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Doxo + TT (0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Doxo + TT (0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	
2,537	7,606	5,025	4,070	0,9329

*R² redă "fitarea" celor 4 parametri luați în calcul: concentrația, panta, baza și topul curbei la analiza curbelor sigmoide semilogaritmice doză-efect din fig 2b.

** $p < 0.01$ (testul 2-way anova s-a făcut prin considerarea celor două variabile de grup, schemele de tratament și concentrația TT).

Valorile IC₅₀ ale doxorubicinei (Tab.I) indică o protecție pentru celulele Hfl 1, acest efect citoprotector fiind în relație de directă proporționalitate cu dozele de TT administrate.

Modificarea nivelelor metaloproteazelor

Invazia tumorală și metastazarea au loc în urma degradării țesutului conjunctiv adiacent prin remodelarea matricei extracelulare (MEC). Acest proces se realizează prin crearea unor spații de pătrundere (breșe) în MEC care permit celulelor tumorale să migreze la distanță prin vase limfatice și sanguine spre alte țesuturi/organe. Dintre cele peste 25 metaloproteaze (MMP) cunoscute până în prezent, rolul MMP-2 și MMP-9 în procesele de invazie și metastazare este bine fundamentat [13,14]. Se știe că activarea MMP-urilor este implicată și în stresul oxidativ, proces ce apare ca eveniment timpuriu

în cardiotoxicitatea indusă prin doxorubicină. MMP-urile sunt secretate sub forma lor inactivă de către celule normale, urmând a fi apoi activate, în afara spațiului celular [15].

S-a studiat prin metoda zimografică pe gel de poliacrilamidă modificarea nivelelor celor două MMP (MMP-2 și MMP-9), în urma inducerii stresului oxidativ cu doxorubicină și cu sistemul X/XO și influența pretratamentului cu TT incluși în lipozomi, pe celule de fibroblaști (Hfl-1). (Fig.2).

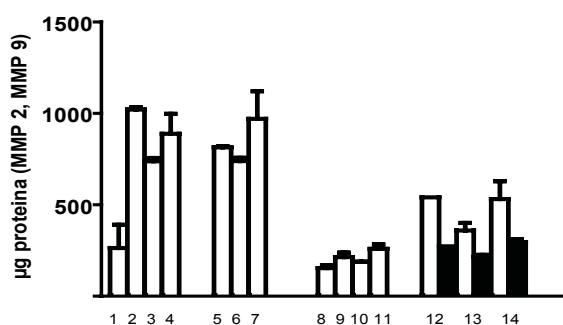


Fig.2: Influența administrării UP asupra nivelelor MMP-2 (col. 1-7) și MMP-9 (col. 8-14) în fibroblaști Hfl1, tratați cu doxorubicină (4 μM) (col. 2-4 și 9-11) și cu X/XO (1 μM-xantină; 5 μM-U-xantinioxidază) (col. 5-7 și 12-14); coloanele 1 și 8 indică valorile celor două MMP în controlul netratat.

Atât doxorubicina (col. 2), cât și X/XO (col. 5) cresc, în raport cu controlul (col.1), nivelul MMP-2 secretat sub formă inactivă. În cazul unui pretratament cu UP, la concentrația de 0,5 μg TT/ml nivelul MMP-2 scade (col.3 și 6). La o concentrație mai mică, de numai 0,25 μg TT/ml, scăderea nivelului MMP-2 este mai redusă (la administrare de doxorubicină – col. 4) sau are loc o creștere a acestuia (la administrare de X/XO – coloana 7) (Fig.2).

În privința MMP-9 (control, col.8), în urma tratamentului cu doxorubicină se înregistrează un nivel enzimatic ușor crescut (col 9) în raport cu controlul, urmat de o scădere a acestuia prin adaos de 0,5 μg TT/ml (col 10).

Un tablou asemănător găsim și la tratamentul cu sistemul X/XO (col 12, respectiv 13). De remarcat apariția formei active a MMP-9 la administrarea de X/XO (col. 12-13, în negru) care în urma tratamentelor urmează aceeași tendință în evoluție ca și forma latentă (inactivă). Astfel, adaosul de UP într-o concentrație de 0,5 μg TT/ml diminuează nivelele ambelor forme (col 13). În schimb, formele latentă și activă sunt chiar amplificate prin adaos de 0,25 μg/ml TT (col. 14).

Rezultatele noastre au arătat un efect inhibitor al TT la concentrația de 0,5 μg/ml asupra nivelului celor două MMP-uri implicate în migrarea și invazia tumorală.

Efectul citoprotector la iradiere

Electroforeza în gel a celulelor individuale este o metodă rapidă pentru evidențierea leziunilor ADN induse prin iradiere. Interesul nostru fiind radioprotecția celulelor normale, am utilizat în studiu fibroblaști Hfl-1. Celulele au fost împărțite în două grupuri: unul netratat și celălalt tratat cu UP (0,25 μg TT/ml), ambele fiind apoi iradiate (concentrația 0.5 μg TT/ml a produs leziuni ADN). După 2 ore de la iradiere s-a determinat repararea celulelor. Pentru evaluarea efectului radioprotector al preparatului cu UP s-au considerat doi parametri: scorul de lezare (SL) și factorul cozii (FC) (Tab. II).

S-a constatat un nivel ridicat al leziunilor în controlul netratat (SL=208 u.r.). În urma tratamentului cu TT nu s-au produs leziuni suplimentare de ADN (SL= 207 u.r.). Factorul cozii nu s-a modificat, ambii parametri confirmând că preparatul de UP, ca atare,

nu are efect genotoxic.

Iradieră a produs în celulele netratate cu UP, leziuni suplimentare (SL=224, cu 16 unități mai mare). După o incubare de 2 ore, timp suficient pentru repararea leziunilor ADN, la controlul netratat nu s-a produs reparare, dimpotrivă SL se menține în continuare ridicat (276 vs 208 u.r.). În cazul celulelor tratate cu UP lezarea este mai redusă (SL=221, cu doar 3 u.r. mai mic decât la grupul netratat). După scurgerea timpului pentru reparare, în valoarea SL apare o tendință crescătoare, ca și la martorul netratat, dar într-o măsură mai mică (263 u.r. față de 276 u.r.).

Tabelul II. Scorul de lezare (SL) și factorul cozii (FC) la celulele iradiate (4 Gy), în unități relative (u.r.) (n=3)

Control netratat			Celule tratate cu TT		
C neiradiat	SL	208	C neiradiat	SL	207
	FC	39		FC	41
Iradieră	SL	224	Iradieră	SL	221
	FC	41		FC	38
Reparare	SL	276	Reparare	SL	263
	FC	58		FC	53

Valorile FC au o evoluție asemănătoare SL. Din datele prezentate rezultă că preparatul cu TT (0,25 μg/ml) are un efect redus de protecție genotoxică la iradierea celulelor Hfl-1 cu 4 Gy.

Concluzii

UP, fiind un compus uleios cu compoziție complexă și foarte lipofil, are anumite limite la administrarea în culturi celulare. S-a folosit metoda includerii sale în lipozomi, formă care a permis evaluarea toxicității sale și a efectului inhibitor al creșterii celulare.

UP a arătat citoprotecție pentru celulele normale, într-o relație de proporționalitate doză-efect, în tratamentul asociat cu doxorubicină.

UP are însă un efect redus de protecție la iradiere și de diminuare a nivelelor metaloproteazelor matriceale, MMP-2 și MMP-9, crescute consecutiv inducerii statusului prooxidativ cu doxorubicină și respectiv, cu sistemul X/XO.

Bibliografie

1. GUTHRIE N., GAPOR A., CHAMBERS A.F., CARROLL K.K.: Inhibition of proliferation of estrogen receptor-negative MDA-MB-435 and positive MCF-7 human breast cancer cells by palm oil tocotrienol and Tamoxifen, alone and in combination. *J.Nutr.*, 1997, 127, 544S-548S
2. NESARETAM K., STEPHEN R., DILS R. et al : Tocotrienols inhibit the growth of human breast cancer cells irrespective of estrogen receptor status. *Lipids* 1998, 33, 461-469
3. AGARVAL M.K., AGARVAL M.L., ATHAR M. et al : Tocotrienol-rich fraction of palm oil activates p53, modulates Bax/Bcl2 ratio and induces apoptosis independent of cell cycle association. *Cell Cycle* 2004, 3, 1-7
4. SERBINOVA E., PACKER L. et al : Free radical recycling and intermembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and tocotrienol. *Rad.Biol. Med.*, 1991, 10, 263-275
5. NESARETNAM K., GUTHRIE N., CHAMBERS A.F. et al: Effects of tocotrienols on the growth of a human breast cancer cell line in culture. *Lipids*, 1995, 30, 1139-1143

6. MOSMANN T.: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival : application to proliferation and cytotoxicity assays. *J.Immunol.Meths.*, 1983,65,55-63
7. DAICOVICIU D., POSTESCU I.D., GRECEA D. et al.: Studiu asupra activitatii proteolitice in tumori mamare. *Radioter. Oncol. Med.* 2002,2, 255-260.
8. TICE R.R., ASURELL E.: Single cell gel/comet assay; guidless for in vitro and in vivo genetic toxicology. *Environ. Mol. Mutagen.* 2000, 35, 206-221.
9. NASTRUZZI C., WALDE P., MENEGATI E., GAMBARI R.: Liposome associated retinoic acid. *Febs Lett.*,1990,259,293-296
10. YAMAOKA M., CARRILO M.J.H., NAKAHARA T. et al.: Antioxidative activities of tocotrienols on phospholipid liposomes. *J.Am.Oil Chem.Soc.*,1991,68,114-118
11. CHULAROJMONTRI L., WATTANAPITAYAKUL S.K., HERUNSALEE A. et al.: Antioxidative and cardioprotective effects of phyllanthus urinaria L. on Doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biol.Pharm.Bull.*,2005,28,1165-1171
12. MCINTYRE B.S., BRISKI K.P., GAPOR A. et al.: Antiproliferative and apoptotic effects of tocopherols and tocotrienols on preneoplastic mouse mammary epithelial cells. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*,2000, 224, 292-300
13. SAAD S., GOTTLIEB D.J., BRADSTOCK K.F. et al.: Cancer cell-associated fibronectin induces release of matrix metalloproteinase-2 from normal fibroblast. *Cancer Res*, 2002, 62, 283-289
14. ROOMI M.W., NETKE S.P., RATH M. et al.: A novel in vitro bioassay for screening matrix metalloproteinases activity in human cancer cell lines. *Proc.Am.Assoc.Cancer Res.*,2003, 44, 4559,2003-2005
15. BAI P., MABLEY J.G., LIAUDET L. et al.: Matrix metalloproteinase activation is an early event in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oncol.Reports.*,2004, 11, 505-508

***In vitro* chemoprotective effects of a palm oil containig tocotrienols**

I.D.POSTESCU, MARCELA ACHIM, PIROSKA VIRAG, CORINA TATOMIR, MARIA PERDE-SCHREPLER, DOINA COLCEAR, I.V.CERNEA

Summary

The bioavailability of the palm oil (PO), an oily product with complex composition and high lipophylicity is quite limited in cultured cells, in vitro. In order to evaluate their in vitro cytotoxicity we used two dosages forms, with PO as conjugate with serum bovine albumine (SBA) and liposomes inclusion. The liposomes entrapped form was further investigated in antiproliferative assays, matrix metalloproteinases zymography and DNA fragmentation (comet assay) determinations.

PO showed a chemoprotective effect on normal cells in a dose-effect relationship, in the associate treatments with doxorubicin. The product displayed a small radioprotective effect at 4 Gy irradiation as well in diminishing the enhanced levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 following prooxidative status induction with doxorubicin and xantine-xantinioxidase.

Keywords: palm oil, tocotrienols, chemoprotection, doxorubicin.

CERCETĂRI PRIVIND POLIMERI SINTETICI TRADIȚIONALI UTILIZAȚI CA BIOMATERIALE

SIMONA MIREL¹, F. NEAG¹, MARIA NEAG²

¹ Catedra de Produse Tehnico-Medicale, Facultatea de Farmacie, UMF
"Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

² Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

Rezumat

Utilizarea compușilor macromoleculari sintetici în domeniul medical și farmaceutic trebuie să răspundă complexității problemelor impuse de contactul materialelor polimerice cu biostructurile. Cercetările vizează obținerea unor biomateriale care să corespundă condițiilor de stabilitate, durabilitate și performanță, precum și creșterea biocompatibilității materialelor utilizate ca materie primă pentru obținerea dispozitivelor medicale. În acest context se caută optimizarea unor variante de metode și tehnologii de obținere a polimerilor sintetici caracterizați din punct de vedere structural, precum și al proprietăților fizico-chimice și mecanice.

Poliuretanii constituie materialul cu cele mai multe aplicații în domeniul medical, utilizarea lor bazându-se pe absența toxicității, inerției chimice și biologice, stabilității lor fizico-mecanice, precum și pe biocompatibilitatea dovedită prin teste in vitro și in vivo.

Cuvinte cheie: biomateriale, poliuretani, biodegradare, biocompatibilitate.

Introducere

Biomaterialele sunt substanțe sau compuși ai diferitelor substanțe care pot fi utilizate pentru tratarea, regenerarea sau înlocuirea unui țesut, organ sau funcție a organismului. În acest context, biomaterialele polimerice sunt reprezentate de polimeri sau compozite polimerice biocompatibile cu biostructurile, condiție impusă de faptul că acestea intră în contact direct cu țesuturile biologice sau servesc la obținerea unor produse ce urmează a fi asimilate de organism [1].

Alegerea polimerilor utilizați în domeniul biomedical trebuie să țină seama de:

- *criterii fizice, chimice și mecanice:* determinate de proprietățile care le conferă performanțele intrinseci (grad de reticulare, grad de cristalinitate, elasticitate, rezistență, forfecarea, propagarea ruperii, răspunsul la tensiune, etc).

- *criterii biologice:* impuse de mediul fiziologic în care vor fi utilizați și implicând interacțiunile (procesele de interfață) dintre biomateriale și sistemul biologic.

- *necesitatea sterilizării* materialelor de uz clinic (fără alterarea formei sau proprietăților și fără absorbția agenților de sterilizare).

Dată fiind diversitatea aplicațiilor în domeniul medical și farmaceutic, cercetările în acest domeniu au ca scop obținerea unor biomateriale care să corespundă condițiilor de stabilitate, durabilitate și performanță, precum și creșterea biocompatibilității materialelor utilizate ca materie primă pentru obținerea dispozitivelor medicale.

Astfel, cercetările actuale vizează optimizarea metodelor de extracție, purificare și caracterizarea constituenților matriciali din diverse surse de origine naturală, precum și dezvoltarea tehnicilor de obținere și prelucrare a polimerilor sintetici. O direcție nouă de cercetare o constituie înlocuirea materialelor artificiale utilizate în medicină (de la pansamente, până la implanturi) cu materiale bioartificiale. Acestea au în compoziția lor cel puțin o componentă naturală, având rolul de a mări gradul de biocompatibilitate al materialului respectiv, contribuind la reușita actului medical.

Rezolvarea problemelor de biocompatibilitate impune elucidarea mecanismelor biocompatibilității și biodegradabilității și modelarea sistemelor în scopul reproducerii echilibrului și performanțelor morfologice și funcționale native. Studiul problemelor legate de acceptarea implantului de către sistemul fiziologic urmărește *in vivo*, modificarea în timp a biodegradării, hidrolizei și texturii suprafeței compusului macromolecular.

Biomaterialele sunt utilizate astăzi în chirurgia plastică și reconstructivă, stomatologie și ortopedie, implanturi chirurgicale, etc. Deși există un număr mare de materiale, biocompatibilitatea și proprietățile mecanice restrâng numărul polimerilor adecvați folosirii în domeniul medical. Alegerea tipului de polimer adecvat pentru aplicația biomedicală dorită implică cunoașterea materialelor polimerice utilizabile.

Valorificarea unor polimeri sintetici tradiționali: poliuretanii

Un număr mare de studii în domeniul biomaterialelor vizează o clasă de polimeri sintetici cu numeroase și interesante aplicații biomedicale: poliuretanii.

Astăzi, poliuretanii constituie materialul cu cele mai multe aplicații în domeniul medical, utilizarea bazându-se pe absența toxicității, inerției chimice și biologice, precum și pe stabilitatea lor fizico-mecanică. În plus, una dintre caracteristicile poliuretanilor este adeziunea bună la țesuturi, ceea ce îi recomandă ca material pentru: suturi în chirurgia vasculară, componente ale inimii artificiale (valve, artere, vene), membrane pentru dializă, adezivi tisulari, materiale pentru reconstituire dentară, substituenți ai pielii, proteze mamare, tuburi gastrice și endotraheale, peacemakere, etc [2-4].

Sinteza și structura poliuretanilor

Poliuretanii se obțin prin adiția diizocianatilor cu compuși hidroxicili, caracteristica lor fiind prezența grupării uretanice - NHCOO - în secvențele repetitive ale catenei principale. În domeniul medical sunt folosiți frecvent diizocianatul de toluidină, diizocianatul de difenilmetan și diizocianatul de dicitlohexilmetan, precum și doi polioli: politetrametilen glicol și butandiol [5].

În funcție de tipul monomerilor utilizați și de structura polimerului rezultat, aceștia pot fi de mai multe tipuri: termoplastici cu structură lineară, cu structură spațială și elastomeri. Poliuretanii sunt copolimeri alcătuiți dintr-un segment cristalin (dur) și un segment amorf (moale), incompatibilitatea celor două componente determinând separarea la nivelul microfazei, în masa polimerului. Se poate considera că materialul este format din părți cristaline dispersate în matricea reprezentată de segmentul amorf, proprietățile lor fizice, chimice și mecanice (Tabel 1) depinzând tocmai de omogenitatea lor structurală și conferindu-i caracterul vâscoelastic necesar utilizării ca implanturi.

Tabel 1. Proprietățile poliuretanilor termoplastici

Proprietatea	Valoarea
Rezistența la tracțiune (MPa)	10,3-76
Modulul de elasticitate (MPa)	2,3-10
Alungirea la rupere (%)	110-1000
Absorbția apei 24 ore (%)	0,3
Densitatea (g/cm ³)	1,11-1,28

Pentru aplicații biomedicale este însă necesar ca proprietățile mecanice ale biopolimerilor să fie corelate cu testele *in vitro* și *in vivo*, urmărind răspunsul tisular și compatibilitatea cu sistemul biologic.

Cercetări privind biodegradabilitatea poliuretanilor

Tipurile de poliuretani utilizați ca proteze vasculare sunt: poli(carbonat)uretan, poli(ester)uretan și poli(eter)uretan [4].

Studiile vizând acceptarea implantului, de către sistemul fiziologic folosind poliuretani, urmăresc modificările - în timp - ale biodegradării, hidrolizei și texturii suprafeței compusului macromolecular. Sistemul biologic acționează asupra materialului polimeric prin înmuiere, urmată de descompunerea în profunzime, având ca efect scăderea rezistenței la rupere a acestuia. Studiul clinic al comportării grefelor vasculare realizate din aceste materiale - și mai ales stabilitatea lor pe termen lung - este dificil tocmai datorită proceselor de biodegradare. Tocmai de aceea, cercetările privind utilizarea lor ca implanturi vizează procesele de biodegradare prin mecanisme hidrolitice sau oxidative [6 -8]. Acestea au pus în evidență că biodegradarea acestor materiale este influențată de configurația macromoleculară. Astfel, predominantă este hidroliza segmentul amorf (ester, eter, carbonat) - cel mai rapid și sever fiind degradate segmentele poliesterice, în timp ce hidroliza segmentului cristalin uretan/uree este mai puțin accentuată, datorită împachetării compacte și regulate conferită de geometria moleculară și de forțele intermoleculare [7-9]. S-a observat că în cazul poliuretanilor polieterici, deși aceștia sunt mai puțin supuși procesului de biodegradare, prezintă viteze mai mari de eliberare a produșilor marcați radioactiv de la nivelul segmentului amorf, această comportare atribuindu-se structurilor secundare și legăturilor de hidrogen de la nivelul segmentului cristalin [10-12]. Studii recente, bazate pe urmărirea procesului de eliberare a produșilor marcați radioactiv au pus în evidență influența mărimii segmentului cristalin asupra biodegradării poliuretanilor [13]. Astfel, odată cu creșterea dimensiunii segmentului cristalin, crește numărul grupărilor carbonilice integrate la nivelul structurilor secundare ale acestuia prin intermediul legăturilor de hidrogen. De asemenea, odată cu creșterea dimensiunii segmentului cristalin apare o scădere a mobilității lanțului polimeric.

Cercetările au arătat, de asemenea, că poliuretanii cu unități repetitive lungi și grupări hidrofile prezintă un grad mai scăzut de împachetare la nivelul unităților cristaline decât poliuretanii obișnuiți și din acest motiv sunt mai accesibili biodegradării.

În vederea reducerii - sau prevenirii - biodegradării, astăzi se încearcă obținerea unor proteze vasculare din poliuretani având la bază utilizarea segmentelor amorfe compuse integral din policarbonați, prin eliminarea legăturilor esterice și a celor eterice [14].

Plecând de la premiza potrivit căreia grupările uretanice și ureice sunt susceptibile unei degradări hidrolitice, dar nu întotdeauna și unei activități enzimatică (astfel încât degradarea ar avea loc doar la suprafața polimerului), o altă direcție de cercetare o constituie modificarea modului de preparare fizică a poliuretanilor poliesterici, precum și evaluarea influenței aditivilor din poliuretani asupra biodegradării [15, 16].

Cercetările întreprinse privind biodegradarea unor poliuretani amidici prelucrați sub formă de fibre supuse tratamentului enzimatic, au pus în evidență faptul că fibrele parțial cristaline rezultate hidrolizează mai lent decât poliamidesterii și că, părțile amorfe sunt degradate înaintea celor cristaline [17]. De aceea, aceste tipuri de fibre sunt indicate aplicațiilor medicale ca fire de sutură sau implanturi resorbabile.

În vederea reducerii biodegradării de către enzimele lizozomale, poliuretanii au fost tratați chimic utilizând macromolecule modificatoare ale suprafeței conținând grupări fluorinate [18]. Rezultatul a confirmat că biodegradarea este inhibată la nivelul suprafețelor tratate cu diverși modificatori, gradul de rezistență la activitatea enzimatică fiind dependent de compusul utilizat. Rezultatele studiilor *in vivo* au pus în evidență problemele legate de complianța pe termen lung și de transmisie a fluxului sangvin pulsatil.

Aceasta a condus la obținerea unor structuri de tip fagure care favorizează compresia internă la nivelul pereților și o îmbunătățire a fluxului pulsatil [19, 20]. Cercetările au arătat că permeabilitatea și succesul procesului de vindecare pe termen lung sunt influențate de porozitatea structurii protezei precum și de natura chimică a materialului utilizat în procesul de fabricație [20]. Porozitatea optimă a peretelui protetic este cuprinsă între 100 – 200 μm , astfel încât porii să fie suficient de mici pentru a limita hemoragia transmurală și, în același timp, suficient de mari pentru a permite creșterea tisulară.

Testele *in vivo* efectuate au urmărit comparativ stabilitatea în timp a protezelor din diverse biomateriale, relevând o biocompatibilitate superioară a celor de tip poliuretanice. În plus, s-a pus în evidență trombo rezistența mărită și o refacere rapidă a țesutului viu la nivelul protezei. Alte avantaje ale protezelor din poliuretani sunt: etanșarea, intrarea rapidă în funcțiune, evitarea edemului sau complicațiilor postoperatorii [21,22]. În cazul procedeeleor de reconstrucție vasculară (mai ales în cazul protezelor vasculare cu diametrul mic) o problemă esențială este reprezentată de rata semnificativă de tromboză și infecție, precum și de un grad variabil al rezistenței în timp. Toate aceste neajunsuri impun noi abordări ale cercetarilor viitoare privind îmbunătățirea calității și biocompatibilității acestor materiale.

Concluzii

Diversitatea materialelor polimerice și complexitatea comportamentului lor în contact cu sistemul biologic (țesut, sânge, mucoasă, etc.) impune specificitatea biomaterialelor polimerice, adecvate unei utilizări medicale specifice.

Studiile întreprinse în ultimii ani confirmă faptul că poliuretanii sunt acceptați ca biomateriale pentru o gamă largă de aplicații medicale. Utilizarea lor se bazează pe inerția chimică și biologică, stabilitatea fizico-mecanică, absența toxicității și, bineînțeles, pe compatibilitatea superioară comparativ cu a altor polimeri sintetici tradiționali. În vederea utilizării lor în aplicații biomedicale este necesar ca proprietățile mecanice ale biopolimerilor să fie corelate cu testele *in vitro* și *in vivo*, urmărind răspunsul tisular și compatibilitatea cu sistemul biologic.

Bibliografie

1. DUMITRAȘCU N.: *Biomateriale și biocompatibilitate*, Ed.Universității “Al.I.Cuza” Iași, 2007.
2. LELAH M., COOPER S.: *Polyurethanes in medicine*. Boca Raton, CRC Press; 1986
3. LAMBDA N.M.K., WOODHOUSE K.A., COOPER S.L.: *Polyurethanes in biomedical applications*, Boca Raton, CRC Press; 1998
4. STOKES K., COBIAN K.: Polyether polyurethanes for implantable pacemaker leads. *Biomaterials*, 1982, 3, 225-229.
5. ROȘCA M.: *Produse Tehnico medicale*, Editura UMF Cluj, 2000
6. TANG Y., LABOW R., SANTERRE J.: Enzyme-induced biodegradation of polycarbonate - polyurethanes: Dependence on hard-segment, chemistry, *J Biomed Mater Res* 2001, 57, 597– 611.
7. GRIESSER H.J.: Degradation of polyurethanes in biomedical applications. A review, *Polym. Degrad. Stabil*, 1995, 33, 29 – 54,
8. STOKES K.: Polyurethane elastomer biostability, *J. Biomater. Appl.*, 1995, 9:321 – 54,
9. STOKES K., COURY A., URBANSKI P.: Autooxidative degradation of implantable polyether polyurethane devices. *J Biomater Appl*, 1987, 1, 411– 448.
10. SMITH R., WILLIAMS, D.F., OLIVER, C.: The biodegradation of poly(ether

- urethanes), *J. Biomed. Mater. Res.*, 1987, 21, 1149-1 166
11. PHUA S. K., CASTILLO E., ANDERSON J. M., HILTNER A.: Biodegradation of a Polyurethane In Vitro, *J. Biomed. Mater. Res.*, 1987, 21, 231-246
 12. STOKES K.: Polyether polyurethanes: biostable or not? *J Biomater Appl*, 1988, 3, 228 –259
 13. SANTERRE J.P., LABROW R.S.: The effect of hard segment size on hydrolytic stability of polyether-urea-urethanes when exposed to cholesterol esterase, *J. Biomed. Mat. Research* 1997, 36, 223 – 232
 14. TANZI M., MANTOVANI D., PETRINI P., GUIDOIN R., LAROCHE G.: Chemical stability of poly(ether urethanes) versus poly(carbonate urethanes). *J Biomed Mater Res* 1997, 36, 550 –559
 15. TANG Y.W., SAUTERRE J.P., LABROW R.R.: Application of macromolecular additives to reduce the hydrolyte degradation of polyurethanes by lysosomal enzymes, *Biomaterials*, 1997, 18, 37 – 45
 16. HAYASHI K., MATSUDA T., TAKANO H., UMEZU M.: Effects of immersion in cholesterol-lipid solution of the tensile and fatigue properties of elastomeric polymers for blood pump applications. *J Biomed Mater Res* 1984, 18, 939 –951
 17. HUANG S.J., ROBY M.S.: Biodegradable polymers poly(amide-urethanes), *J. of Bioactive Compatible Polymers*, 1986 I, 61 – 71
 18. EDWARDS A., CARSON R.J., SZYCHER M., BOWALD S.: In vitro and in vivo biodegradability of a compliant microporous vascular graft. , *J. Biomater Appl* 1998, 13, 23-45
 19. TAI N.R., SALACINSKI H., EDWARDS A., HAMILTON G., SEIFALIAN A.M.: Compliance properties of conduits used in vascular reconstruction. *Br J Surg*, 2000, 87, 1480–8.
 20. OKOSHI T., SOLDANI G., GODDARD M., GALLETTI P.M., OKOSHI T.: Very small-diameter polyurethane vascular prosthesis with rapid endothelialisation for coronary artery bypass grafting, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993, 791 – 795
 21. MARCHANT R., HILTNER A., HAMLIN C., RABINOVITCH A., SLOBODOKIN R., ANDERSON J.: In vivo biocompatibility studies. I. The cage implant system and a biodegradable polymer. *J Biomed Mater Res* 1983, 17, 301–325
 22. SCIFALIAN A.M.: In vivo biostability of poly(carbonate-urea) urethane graft, *Biomaterials*, 2003, 1, 1 – 9.

Research regarding synthetic polymers used as biomaterials

SIMONA MIREL, F. NEAG, MARIA NEAG

Summary

The use of macromolecular compounds in the medical and pharmaceutical field must be proper for the complex problems given by the interaction with biological systems. The biomaterials research is focused on obtaining more performant materials, for special applications. The recent studies are concentrated on biomaterial surface development, on their physical-chemical characterization and biological evaluations. The polyurethanes are the most important materials adapted for medical applications and used as medical devices, due to their chemical and biological properties, the lack of toxicity and mainly because of their biocompatibility. In order to have a better understanding of basic mechanisms in human body, the biological evaluation is performed both in vitro and in vivo studies.

Keywords: biomaterials, polyurethane, biodegradation, biocompatibility.

In memoriam

PROF. DR. HORAȚIU DOROGA **dascăl, medic, mentor**



Despre viața și activitatea ilustrului dascăl și medic se cunosc puține aspecte deoarece caracterul introvertit și inegalabila-i modestie l-a împiedicat să-și facă cunoscute meritele. Numai cei care au trăit în preajma Domniei Sale știu că, în spatele unei aparențe greu abordabile și rezervate, se ascundea un suflet cald și deschis la orice problemă de ordin profesional sau personal.

S-a născut la 13 mai 1925 în comuna Jeledinți, județul Hunedoara. Părinții fiind învățători i-au dat o aleasă educație care s-a răsfrânt asupra întregii sale vieți.

După absolvirea liceului „Aurel Vlaicu” din Orăștie, în 1945, a intrat la Facultatea de Stomatologie a Institutului de Medicină și Farmacie din Cluj-Napoca pe care a absolvit-o în 1951, obținând titlul de „doctor-medic” în specializarea Stomatologie. În continuare, a fost repartizat pe postul de medic stomatolog în diverse localități din județul Hunedoara, Săcărâmb, Certes, Lonea, Hunedoara, până în 1954 dată la care a fost transferat la Facultatea de Stomatologie a Institutului de Medicină și Farmacie din Cluj-Napoca pe postul de asistent universitar la Disciplina de Stomatologie Ortopedică. La această Disciplină a activat până în 1956 când a fost trecut în aceeași funcție la Disciplina de Chirurgie Buco-Maxilo-Facială. După obținerea titlurilor de medic specialist respectiv de medic primar în Chirurgie Buco-Maxilo-Facială precum și a titlului științific de „Doctor în Medicină” a promovat toate nivelurile academice: șef de lucrări (1973), conferențiar (1978). Începând cu anul universitar 1982-1983, cu funcția de conferențiar, a preluat conducerea Clinicii și Catedrei de Chirurgie Buco-Maxilo-Facială până în septembrie 1990 când a fost pensionat.

Prin vitregia vremurilor, la fel ca și mulți alții, deși avea multe merite, nu a fost avansat la funcția de profesor până în octombrie 1990 când, odată cu libertatea postrevoluționară, Senatul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca i-a acordat titlul de Profesor Universitar și cel de Profesor Consultant. În această ultimă funcție a condus numeroase teze de doctorat până la surprinzătorul final al vieții în 5 ianuarie 2007.

Ca tânăr asistent, dotat cu o remarcabilă manualitate, a lucrat intens atât în

activitatea clinică cât și în cercetarea științifică și mai ales experimentală alături de fondatorul Școlii și Clinicii de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, Prof. Dr. Cornel Opreș. Studiind împreună la șobolanii de laborator rolul timusului în imunologia transplantului cutanat ca și alte experimente de mare finețe, tânărul cercetător Horațiu Doroga și-a etalat de fiecare dată remarcabila îndemânare chirurgicală pe care a lăsat-o însă acoperită de vălul discreției.

Ca medic și dascăl a muncit cu aceeași dăruire, conceptual așezându-se de fiecare dată în postura de obiect al muncii sale. Știa să trateze cu un admirabil talent și cu un simț clinic neobișnuit supurațiile difuze cervico-faciale. A demonstrat valoroase note de originalitate în reconstrucția piramidei nazale după traumatisme sau după malformațiile congenitale ale feței. A deținut prioritatea națională în imobilizarea prin suspensii scheletice a fracturilor masivului facial. Când era vorba de găsirea unei soluții terapeutice în traumatismele complexe maxilo-faciale, în condițiile austerității materiale cunoscute, imaginația Domniei Sale era atât de prolifică încât de fiecare dată stârnea admirația colaboratorilor. Dar niciodată nu a făcut caz sau nu și-a subliniat meritele în rezolvarea situațiilor respective.

Ca mentor, a fost gata oricând să-și pună la dispoziție tot talentul chirurgical.

Ca șef de disciplină și de clinică, a adoptat un stil de conducere academic, detestând mijloacele brutale sau coercitive ca modalitate de subordonare a colaboratorilor.

În condițiile unei atmosfere relaxate, sub conducerea Domnului Prof. Dr. Horațiu Doroga au început să apară idei științifice și profesionale noi pe care le-a sprijinit moral și faptic. Domnia Sa și-a privit colaboratorii în primul rând ca structuri sufletești, refuzând să-și considere persoana proprie mai presus de ceilalți iar pe cei din jur niște mărunți care pot fi striviți sub greutatea treptelor ierarhice pe care el (profesorul) le-a urcat.

Ca om, cu o rară noblețe sufletească și-a împărțit bucuriile cu cei din jur iar necazurile le-a păstrat cu demnitate pentru sine.

Aceste excepționale însușiri ale Domnului Prof. Dr. Horațiu Doroga, pe care Domnia Sa le-a păstrat cu discreție, merită a fi cunoscute și transmise generațiilor succesoare ca un elogiu permanent adus acestui mare dascăl, medic și mentor.

Prof. Dr. Alexandru Rotaru

**ZILELE UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“IULIU HAȚIEGANU”
6 - 7 DECEMBRIE 2007**

Motto:
„Dacă cercetezi bine, vei găsi.”
(Platon)

Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” reprezintă sărbătoarea tradițională a Școlii Clujene de Medicină și Farmacie. Cu această ocazie sunt decernate premiile care confirmă: realizările cadrelor didactice, rezultatele studenților și reușitele personalului tehnic-administrativ. De asemenea sunt organizate numeroase manifestări științifice ale catedrelor. În acest an – 2007 – evenimentul a avut și o notă de bilanț – care s-a dovedit a fi rodnic – deoarece în ianuarie și februarie 2008 au loc alegerile pentru conducerile fiecărei facultăți și pentru U.M.F. „Iuliu Hațieganu”.

Marele Premiu „Iuliu Hațieganu” a fost decernat Școlii Doctorale a U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, conduse de Prof. Dr. Radu Badea și Prof. Dr. Anca Buzoianu. Școala Doctorală a dezvoltat în mod semnificativ un domeniu novator al învățământului academic, în care se desfășoară formarea modernă a doctoranzilor.

Premiul „Victor Papilian” a fost acordat Catedrei Anatomie și Embriologie, condusă de Prof. Dr. Nadia Schimdt, pentru editarea a două cursuri de specialitate în franceză și engleză și a cinci cărți cu destinație universitar-didactică.

Cu Premiul „Octavian Fodor” a fost distinsă Prof. Dr. Monica Acalovschi pentru publicarea în străinătate – ca editor asociat și coautor – a monografiei „Advances in Obstructive Jaundice” și pentru activitate științifică vastă desfășurată în 2007.

Premiul „Aurel Chișu” a fost câștigat de Șef lucr. Dr. Gheorghe Popa, pentru editarea monografiei „Oncohematologie pediatică”.

Premiul „Ion Chiricuță” a fost decernat Prof. Dr. Ștefan Florian pentru elaborarea monografiilor „Tratamentul neurochirurgical al adenoamelor hipofizare” și „Opțiuni terapeutice în accidente vasculare cerebrale hemoragice”.

Premiul „Gheorghe Bilașcu” a fost acordat colectivului Catedrei Chirurgie Cranio-maxilo-facială, condusă de Prof. Dr. Grigore Băciuț. A fost distinsă astfel deosebit de bogata activitate ce a avut loc în anul universitar 2006 / 2007, concretizată în 15 granturi în derulare, dintre care 5 internaționale și în realizarea tratatului „Implantologie orală” de Prof. Dr. Mihaela Băciuț.

Premiul „Teodor Goina” a fost împărțit de Conf. Dr. Ofelia Crișan și Conf. Dr. Brândușa Tiperciuc, pentru deosebitul aport în autoanaliza instituțională a activității Facultății de Farmacie.

Premiul „Ioan Baci” pentru cea mai reprezentativă teză de doctorat susținută în anul universitar 2006 / 2007 a fost acordat Asist. Dr. Claudia Corega.

Cu Premiul pentru Administrație universitară „2002” au fost recompensate Livia Groapă și Aurelia Popovici, pentru profesionalism și competență în întreaga

carieră.

Premiul pentru presă i s-a decernat Mihaelei Bocu, de la Ziarul „Făclia”, pentru contribuția remarcabilă la oglindirea domeniului academic din U.M.F. „Iuliu Hațieganu” în anul universitar 2006 / 2007.

Premiul pentru activitate deosebită, profesionalism și competență în anul universitar 2006 / 2007 li s-a acordat următorilor: Nicoleta Albu, Cristina Ardelean, Maria Boros, Dorina Neamțu, Mariana Nistor, Camelia Oachiș, Maria Olaru, Lenuța Pop, Dana Turei, Sorin Jucan, Teodor Pop, Mihai Tătar și Liviu Vențel.

Studentul Adrian Trifa a primit premiul „Ursus”.

La capitolul manifestări științifice incluse în Zilele U.M.F. „Iuliu Hațieganu” ar fi de menționat faptul că au avut loc 46 de mese rotunde și simpozioane. Pentru a nu depăși spațiul prezentei cronici, acestea nu vor fi enumerate. Reperele lor sunt date pe site-ul Internet: www.umfcluj.ro.

În continuare vor fi notate lucrările care au fost premiate la secțiunile poster.

La Secțiunea Discipline Fundamentale au fost înscrise 46 postere. Premiul I a fost câștigat de lucrarea “Modeling and Simulation of Periodontal Stresses Generated by Orthodontic Forces”, de Horațiu Colesî și colab. Premiul al II-lea a fost dat studiului „Determinarea profilului imunogenetic HLA prin metode serologice și de biologie moleculară – Experiența Institutului de Urologie și Transplant Renal Cluj-Napoca”, de Lucia Procopciuc și colab. Premiul al III-lea a fost acordat lucrării „Interrelația plămân fetal – diafragmă sub incidență anatomo-clinică”, realizată de Nadia Schmidt și colab. Mențiunea a revenit posterului „Aspecte clinice și de laborator în deficiența biotinidazei”, autoare fiind Ramona Vulturar.

Secțiunea Discipline Chirurgicale a fost alcătuită din 33 postere. Premiul I a fost decernat lucrării „Anatomia orbitei pe imagini CT Scan prin reconstrucție 3 D”, realizată de Bianca Szabo și colab. Premiul al II-lea a fost obținut de lucrarea „Plastia artroscopică a LIA cu grefon ischiogambier”, de Silviu Hopule și colab. Cel de-al III-lea premiu a fost dat posterului „Hemicolectomia laparoscopică – material și metodă flexibilă și sigură în chirurgia radicală a cancerului colorectal”, autori fiind Radu Seicean și colab.

Dintre cele 26 de postere ale Secțiunii Discipline Pediatrie au fost laureate următoarele lucrări: Premiul I – „Tratamentul cu biofosfonați în osteogeneza imperfectă. Experiența Clinicii Pediatrie I”, de Simona Bucerzan și colab. Premiul al II-lea – „Cauze de deces în hemopatiile maligne ale copilului”, autori Cristina Blag și colab., Premiul al III-lea – „IGE specifice în bolile alergice respiratorii pediatrie”, de Angela Butnariu și colab. și Mențiune – „Ilustrarea conflictelor psihologice prin gestul grafic în copilărie”, de Bogdana Milea și colab.

În cadrul Secțiunii Discipline Medicale – compusă din 49 postere – au fost date distincțiile următoare: Premiul I – „Capsula endoscopică și boala Crohn: posibilități diagnostice” de Silviu Iobagiu și colab., Premiul al II-lea – „Tehnici de plastie utilizate în tratamentul chirurgical al tumorilor feței”, de Rodica Cosgarea și colab., Premiul al III-lea – „Valoarea eficienței tratamentului cu Lamivudină în formele severe de hepatită acută virală”, de Monica Turdean și colab. Mențiuni au primit lucrările: „Tulburări sexuale ale femeii cu schizofrenie”, de Ioana Micluța și colab. și „Studiu comparativ între ultrasonografia falangei proximale și absorbtimetria cu raze X în stabilirea riscului de fracturi osteoporotice la femei”, de Carmen Georgescu și colab.

Secțiunea Farmacie a fost reprezentată de 37 postere. Premiul I a fost

acordat lucrării „Evaluarea activității nucleazice a sistemului ternar Cu(II)-[N,N'-bis (Naftalensulfonil) Etilendiamina] – 1,10-Fenantrolină”, realizată de Andreea Bota și colab. Premiul al II-lea a fost câștigat de lucrarea „Minitablete cu eliberare colonică. Evaluare in vitro și in vivo”, de I. Tomuța și colab. Cel de-al III-lea premiu a revenit posterului „Proprietățile analitice ale unui nou biosenzor cu gel de alcaloid de zirconiu pentru detecția Paracetamolului”, de Veronica Sima și colab. De asemenea premiul III a fost dat cercetării intitulate „Studii fitochimice preliminare asupra speciilor *Scrophularia nodosa* și *Scrophularia sopolii*”, autori Gianina Crișan și colab.

La Secțiunea Medicină Dentară au avut loc 11 prezentări de postere. Premiul I a fost câștigat de două lucrări „Elongarea dirijată a calusului. Metode și tehnici aplicate în chirurgia cranio-maxilofacială”, realizată de Simion Bran și colab. și „Reconstrucții cranio-faciale cu implanturi personalizate”, de Horațiu Rotaru și colab. Premiul al II-lea a fost obținut de studiul „Efecul biostimulant al Laserului tip BTL-10 asupra culturilor de fibroblaști”, de Bogdan Crișan și colab. Cel de-al III-lea premiu a fost câștigat de posterul „Autopercepția culorii dentare – date preliminare”, de Diana Duda și colab.

În concluzie se poate afirma că și această ediție a Zilelor U.M.F. „Iuliu Hațieganu” a fost o reușită care confirmă valoarea Școlii Clujene de Medicină și Farmacie.

Șef lucrări Dr. Cristian BÂRSU

Recenzii

Istvan BUDAHAZY

CONTRIBUȚII LA ISTORIA FARMACIEI ORĂDENE

Ed. Muzeului Țării Crișurilor, Oradea, 2007.

102 figuri, 603 indici bibliografici, 232 pagini.

Rezumate în română, maghiară, engleză, esperanto. Index alfabetic.

Cartea este istoria unei profesii și a unei științe, așa cum au început și cum au evoluat ele într-un anumit loc. Este istoria farmaciei, în felul în care s-a născut și s-a dezvoltat pentru a satisface nevoile populației din Oradea, de-a lungul timpului și după mersul vremurilor, când mai îngăduitoare, când vitrege.

Din carte se poate afla că în anul 1408 trăia în Oradea văduva unui farmacist, al cărui nume fusese Marco. Devine cel mai vechi nume al unui farmacist, aflat în istoria noastră. O informație anterioară datează din 1494 și se referă la magistrul Johannes, de la farmacia orășenească din Sibiu. Semnalarea referitoare la 1408 generează ipoteza că poate la Oradea a fost deschisă cândva prima farmacie de pe teritoriul actual al României.

Un alt subiect: într-un loc din Cetatea Oradea, câteva ustensile, materii prime și preparate de pe la sfârșitul secolului al XVI-lea, au așteptat împreună sub pământ, pentru a fi mărturii despre acel timp. După sute de ani, arheologii le-au inventariat și au considerat că sunt relicve fără semnificație deosebită. Alți specialiști le-au recunoscut ca obiecte care provin dintr-un loc unde serviseră la prepararea medicamentelor. În mod obișnuit, vasele și instrumentele farmaceutice mai vechi, de prin colecții și muzee, au fost adunate de ici și de colo, duse dintr-o parte în alta, separate de locul și mai ales de grupul în care au fost întrebuințate. Chiar dacă exponatele din colecții și muzee sunt așezate în ansambluri care aparțin aceleiași epoci și aceleiași profesii, adeseori ele se află acolo împerecheate cu piese care le-au fost străine. Obiectele găsite în ruinele Cetății Oradea rămăseseră probabil dintr-o farmacie străveche. Pentru istoria farmaciei de pe teritoriul României, lista amintită constituie, deocamdată, singurul inventar arheologic cu vechime mare, descoperit și înregistrat ca un ansamblu nederanjat de la locul său inițial.

Rândurile de mai sus redau, pe scurt, numai două dintre multele teme care recomandă cartea oricărui cititor. Ca și altele, sunt însă teme de valoare, care atrag și pe cei mai informați specialiști. Toți suntem curioși, toți avem întrebări:

Când și cum a început prepararea medicamentelor în Oradea? A început odată cu înființarea celei dintâi farmacii?

Ce fel de așezare era Oradea, în vremea înființării primei farmacii?

Ce a decis apariția farmaciei ca instituție de utilitate publică în Oradea? O hotărâre autoritară luată în urma unei catastrofe, sau doar influența unor factori civilizatori?

Din ce materii prime se preparau medicamentele, pe vremea când a devenit necesară o primă farmacie în Oradea?

Ce se știe astăzi despre farmaciile care au fost înființate după cea dintâi?

Ce se știe despre acei întreprinzători care și-au investit averile, apoi și-au legat soarta de farmaciile lor, într-o lume mereu schimbătoare și de multe ori violentă? Măcar despre unii dintre ei, despre lumea lor și despre viața lor. A fost vreun farmacist remarcabil prin știința sa, prin faptele sale?

Ce au devenit vechile farmacii orădene?

Cât de mult se mai aseamănă farmaciile de astăzi cu cele de odinioară, dar medicamentele de acum cu cele de demult, sau măcar ambalajele și etichetele lor?

Mai sunt întrebări multe, foarte multe. Toate așteaptă răspunsuri. Sunt necesare răspunsuri competente și întemeiate pe dovezi, pentru a le împleti într-o istorie. Este nevoie de adevăr pentru a face știință și de cercetare trudnică pentru a descoperi adevărul.

Autorul cărții are răspunsuri care sunt contribuții originale. Ca povestitor, le înfățișează cititorului într-un întreg, alăturând și descoperirile celorlalți specialiști. Le așează apoi pe țesătura de evenimente care ilustrează evoluția farmaciei, din timpurile Antichității până la jumătatea secolului trecut. Și pe toate le raportează permanent, la mersul istoriei locului.

Ce vremuri și ce întâmplări interesante are istoria farmaciei din Oradea! Farmaciile călugărești. Barbieri chirurghi care preparau medicamente. Farmaciști care au transcris sute rețete, din care se află cât de laborioasă și variată era munca lor. Un contract de vânzare și o convenție adiacentă prin care fostul proprietar se proteja în fața unei legi nedrepte. Instruirea de odinioară a tinerilor în stagiile de elevat dinaintea de a deveni studenți în farmacie, precum și a studenților din timpurile mai recente. Evenimente din viața farmaciștilor orădeni în asociațiile profesionale și uneori în familie. Anunțuri și reclame farmaceutice din presa cotidiană a altui timp ș.a.

Cu devotament față de oameni, profesie și știință, urmând sensul dictonului omul sfințește locul, autorul rămâne legat de locurile natale și se simte îndatorat față de ele. Ca doctor farmacist, se ocupă de sănătatea concetățenilor săi cu diverse remedii, cu miligramele binefăcătoare din deosebitele, elegantele borcane și flacoane, cu explicații și îndrumări competente. Dar dincolo de îndatoririle zilnice, supus vibrației romantice din suflet, își dedică timpul liber și toată dragostea, cercetării trecutului istoric al locurilor natale. Astfel onorează Oradea, dedicându-i cu pasiune orice efort. Îi cercetează și îi luminează istoria, dinspre acea parte a vocației și a pregătirii sale științifice.

Distinsul autor este conștient că și istoria vechilor farmacii din România trebuie restituită profesiei. Rezultatul acestui efort sufletist înseamnă însă mai mult. Este chiar o contribuție importantă la scrierea istoriei farmaciei universale.

Prof. Dr. Honorius POPESCU

Membru al Academiei Internaționale de Istoria Farmaciei

ÎN ATENȚIA AUTORILOR

Cerințele de redactare pentru publicarea revistei în Clujul Medical:

1. Articolele se redactează prin procesare de text în Microsoft Word și se depun sub formă electronică (CD) și listate în 3 exemplare la redacție, unde primesc un număr de înregistrare.

* Pe eticheta CD-ului se vor menționa: numele și prenumele primului autor, titlul articolului.

2. Structura articolului:

Articolele vor fi redactate după un plan care să cuprindă obligatoriu și în următoarea ordine: titlul articolului; numele și prenumele autorilor; instituția de care aparțin, inclusiv localitatea (în cazul mai multor instituții, se numerotează); rezumatul în limba de redactare; scurtă introducere constituind ipoteza și scopul lucrării; materialul și metodele folosite; rezultatele obținute; discuția rezultatelor; concluziile; bibliografia (trecută în ordinea citării în text), titlul și rezumatul în limba engleză sau/și limba română.

Se vor menționa până la 5 *cuvinte cheie* în limbile română, engleză, și, în cazul în care articolul este redactat în alte limbi decât cele de mai sus, și în limba de redactare. Cuvintele cheie vor fi plasate la finalul rezumatului.

* Figurile și tabelele se introduc în text.

3. Forma:

Paginile listate ale articolului vor fi numerotate succesiv de la 1 până la pagina finală.

Format de pagină: A4, cu margini de pagină egale cu 3 cm pe toate laturile.

Font: Times New Roman, mărime 11 pt.; redactarea se va face pe pagina întreagă, cu diacritice pentru limbile utilizate, la un rând.

Ilustrațiile:

Figurile (grafice, fotografii etc.) vor fi numerotate consecutiv în text, cu cifre arabe. Vor fi editate cu programul EXCEL sau WORD. Fiecare grafic va avea o legendă care se trece sub figura respectivă.

Tabelele vor fi numerotate consecutiv în text, cu cifre romane.

4. Articolele nu vor depăși un număr total de:

- 1 pagină pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note etc.;
- 2 pagini pentru probleme de tehnici, inovații;
- 2 pagini pentru probleme de organizare;
- 3 pagini pentru cazuri clinice;
- 3 pagini pentru actualități;
- 8 pagini pentru lucrări originale, cercetări clinice, de laborator sau experimentale;
- 6 pagini pentru articole de orientare, referate.

5. Fiecare titlu bibliografic va cuprinde:

* Pentru cărți:

- numele autorilor urmate de inițiala prenumelui, cu caractere majuscule;
- titlul capitolului citat în limba originală;
- numele editorului urmat de inițiala prenumelui;
- titlul cărții în limba originală, cu caractere italice;

- editura, localitatea, anul publicației, numărul primei și ultimei pagini despărțite prin liniuță.

Ex: VOICULESCU M.: *Boli Infecțioase*, Ed. Medicală, București, 1968, 90-99.

NEW I.M., DEL BAZO P., CRAWFORD C., SPEISER P.W.: The adrenal cortex.

In: KAPLAN A. (Hrsg): *Clinic pediatric endocrinology*, WB Saunders Co, Philadelphia, 1990, 181-207.

* Pentru reviste sau alte periodice se vor menționa:

- numele tuturor autorilor și inițialele prenumelui, cu caractere majuscule;

- titlul articolului în limba originală;

- titlul revistei în prescurtare internațională, cu caractere italice;

- anul apariției, numărul volumului; numărul primei și ultimei pagini despărțite prin liniuță.

Ex: SOPER J.N., DUNNEGAN R.N.: Laparoscopic colecystectomy. Experience of a single surgeon, *World J. Surg*, 1993, 17, 16-21.

În cazul titlurilor bibliografice cu până la 5 autori, se vor preciza toți autorii. Dacă sunt mai mulți de 5 autori, se vor preciza doar primii 3 autori, urmați de locuțiunea et all.

6. Articolele vor purta obligatoriu la sfârșit semnătura autorilor cu mențiunea bun de cules. Se vor menționa datele autorului cu care se poate face corespondența (adresa poștală, e-mail); aceste date vor fi tipărite.

7. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare în alte reviste.

8. Fiecare articol va fi evaluat de către doi referenți și va fi propus discuției colegiului de redacție. Dacă va fi cazul, autorilor li se vor face recomandări pentru modificările necesare ale materialului. Dacă autorii refuză efectuarea acestor modificări sau dacă materialul nu întrunește opțiunile evaluatorilor, lucrarea va fi respinsă. Lucrările respinse nu se înapoiază.