

COMPORTAREA GLICEMIEI LA SCHIMBAREA BIORITMULUI NICTEMERAL ȘI RELAȚIA CU MODIFICĂRILE MORFOFUNCȚIONALE ALE ARTEREI PANCREATICE

NICOLAE BALTĂ

Academia de Științe Medicale, București

Rezumat

Scopul prezentei lucrări este de a evalua interrelațiile fiziopatologice dintre factorii de suprasolicitare care depășesc capacitatea de adaptare și funcționare neurovegetativă, cu tulburările metabolismului glucidic și modificările morfofuncționale ale arterelor pancreatice.

S-au efectuat cercetări pentru formularea unui răspuns la posibila relație dintre tulburările neurovegetative (induse de stările de stress din condițiile experimentale pe animale), consecințele hiperglicemiei și impactul negativ asupra modificărilor morfofuncționale ale arterelor pancreatice.

Din analiza rezultatelor se desprind unele constatări concretizate în: existența tulburărilor neurovegetative, perturbări metabolice generale și modificări morfofuncționale arteriale pancreatice.

Dovezi care pledează pentru existența tulburărilor neurovegetative sunt aduse de: electroretinogramă (ERG), potențial evocat (PEO), presiunea crescută a arterei centrale a retinei (TCR), creșterea activității reninei plasmatică (ARP), creșterea aldosteronului și a cortizolului sanghin.

Tulburări ale metabolismului general sunt ilustrate de: hiperglicemie și creșterea lipidelor serice, de acumulare a lipidelor în peretele arterial și modificări morfofuncționale arteriale.

Cu privire la modificările morfologice ale arterelor pancreatice este de menționat diminuarea lumenului arterei pancreatice, care perturbă circulația sanghină în respectiva zona irigată a pancreasului. Deoarece modificările sunt mai evidente în segmentele arteriale care irigă corpul și coada pancreasului, zone unde se află marea majoritate a celulelor care produc insulina, ar fi posibil să influențeze comportarea glicemiei.

Rezultatele obținute sunt argumente în susținerea ipotezei cu privire la mecanismele de producere a modificărilor existente evidențiate și a corelațiilor între datele biochimice, vasomotorii și structurale arteriale. În interpretarea rezultatelor se întâmpină și unele dificultăți ca de exemplu: în ce măsură condițiile experimentale au semnificație stresantă. De asemenea, rămâne dificilă extrapolarea datelor obținute în condițiile experimentale la interpretarea mecanismelor celulare și moleculare implicate în relațiile dintre stress, hiperglicemie și modificările morfofuncționale arteriale pancreatice, cu impact asupra producerii diabetului zaharat tip2 în clinica umană.

Cuvinte cheie: ateroscleroză, hiperglicemie, bioritm nictemeral, trombocitopenie, sistemul nervos simpatic.

THE BEHAVIOR OF BLOOD GLUCOSE FOLLOWING THE CHANGES OF THE NICTEMERAL RHYTHM AND THE RELATIONSHIP WITH THE CHANGES IN THE PANCREATIC ARTERY

Abstract

The aim of this paper is to investigate the relationship between stress factors and

the reaction of the autonomic nervous system, the changes of the glucose metabolism and the status of the pancreatic artery.

Our experiments show that there are changes of the function of the autonomic nervous system as evidenced by electroretinogramme, evoked potentials, high pressure of the central retinian artery, increase of plasma renine activity, aldosterone and cortisol. Stress induced by the change of nictemeral biorhythm was reflected by changes in blood glucose and lipids levels, and accumulation of fat in the arterial wall. The lumen of the pancreatic artery was diminished. These changes are located in the area of the pancreatic body and tail, thus influencing the behaviour of blood glucose.

Our data emphasize the role of stress in the production of metabolic changes, of the integrity of the pancreatic artery and hence the occurrence of diabetes.

Keywords: atherosclerosis, hyperglycemia, nictemeral biorhythm, sympathetic nervous system.

Se cunoaște că o creștere a glicemiei, peste valorile normale, poate surveni în mod tranzitoriu, denumită hiperglicemie tranzitorie, fiind produsă de cauze diferite: în stări de stress, stări emotive, la descărcări de catecolamine, după administrare de glucocorticoizi. Hiperglicemia este mult mai frecventă în *condiții patologice*, dintre care cea mai frecventă cauză o constituie diabetul zaharat.

În categoria stărilor de stres se înscriu și condițiile neobișnuite, ca în situația de modificări ale ambianței prin expunerea de animale la acțiunea schimbării bioritmului nictemeral. Condițiile experimentale de menținere a loturi de câini la acțiunea prelungită a stimulului luminos sau a întinericului, pot fi considerate ca agresive, deoarece determină o suprasolicitare a mecanismelor de reglare metabolice și de vasomotricitate. Respectivul schimbări de ambianță reprezintă suprasolicitarea capacității de adaptare a animalelor ce realizează stările de stres, care determină perturbări funcționale ale sistemului neuroendocrin și umoral. Sistemul neuroendocrin în condiții normale contribuie la menținerea în echilibru la integritatea umorală, tisulară a organismului, precum și la menținerea homeostazei metabolice.

În condiții deosebite ca cele experimentale, când sub acțiunea prelungită și intensă a stimulului luminos, se depășește capacitatea de adaptare și funcționare neurovegetativă, umorală și metabolică, survin perturbări ale sistemului nervos central, ale sistemului nervos vegetativ (exprimat prin creșterea tonusului simpatic), ale sistemului endocrin, sisteme care perturbă homeostazia metabolică, cu apariția unor tulburări metabolice generale și ale activității metabolice proprii peretelui arterial. Ilustrative pentru modificările de răspuns ale sistemului neuroendocrin în experiențele noastre sunt rezultatele investigațiilor efectuate în acest scop: *electroretinograma, potențial evocat, tensiunea centrală a retinei*, activitatea reninei plasmatică, dozarea aldosteronului și cortizolului

– angiotensinei (sunt cunoscute efectele de creștere a presiunii arteriale consecutive administrării angiotensinei).

În scopul evidențierii unor eventuale modificări metabolice și arteriale s-au făcut o serie de investigații ce totalizează 50 de parametri: biochimici, hematologici, enzimatici, histologici. O mențiune este de făcut cu privire la dozarea repetată a glicemiei, a lipidelor serice și fracțiunile lipidice (colesterol, fosfolipide, trigliceride, serice), beta-lipoproteinele serice, transaminaze, trombocite, oligoelemente serice prin emisie spectrală, electroforeza proteinelor serice, precum și în țesuturile vasculare. Diferențele valorice constatate în experimentul nostru, le-am considerat drept dovezi pentru interpretările date rezultatelor obținute.

În baza rezultatelor investigațiilor multiple se fac unele ipoteze cu privire la: **mecanismele de producere a modificărilor existente evidențiate și referitoare la corelațiile posibile între datele biochimice, vasomotorii și structurale ale peretelui arborelui arterial**. Rămâne dificil de apreciat în ce măsură condițiile experimentale au semnificație stresantă și de evaluat posibila corelație între hiperglicemie și unele modificări structurale ale arterelor pancreatice. Unele probleme sunt și cu privire la extrapolarea datelor obținute în respectivele condiții experimentale (la condițiile de stres și la comportamentul sistemului arterial) și elucidarea mecanismelor celulare și moleculare implicate în relațiile dintre stres și hiperglicemie, tulburări metabolice generale și locale în peretele arterial și modificări morfofuncționale ale arterelor pancreatice, cu impact asupra inducerii diabetului zaharat în clinica umană, în patologia arterială la om.

Metodologia cercetării. În cercetările experimentale pe animale s-a investigat comportarea glicemiei pe loturi de câini menținute în condiții neobișnuite ale organismului, prin expunerea la acțiunea unor factori stresanți de suprasolicitare a mecanismelor de adaptare la schimbarea bioritmului nictemeral.

Numărul animalelor (care depășește 40) sunt câini de stradă, de ambele sexe, de rasă și vârstă diferită, cuprinsă între 18 luni și 7–8 ani, care a fost grupat în 3 loturi. Un lot

de 12 câini a fost ținut în condiții de întuneric complet, într-o încăpere special amenajată, un alt lot de 12 câini ținut într-un spațiu luminat permanent timp de 6–8 luni și un alt lot de 10 matorți ținut – menținut în condiții obișnuite în casa animalelor – primind aceeași hrană cu primele 2 loturi și sacrificate după 6–8 luni. De precizat că animalele expuse luminii și întunericului au alcătuit mai multe loturi (câte 2 loturi a 8–12 câini pentru fiecare). Lotul martor a fost unul singur. După terminarea experimentului, animalele au fost sacrificate și s-au prelevat țesuturi și organe ce au fost examinate la microscopul optic și electronic. S-au examinat fragmente din miocard, aortă, arteră renală, *arteră pancreatică*, coronară, artere bazilare, au fost fixate un formol sublimat fixate la parafină, colorate cu hematoxină eozină, Van Gieson, orceină pentru fibre elastice. Din aceleași organe s-au mai recoltat și alte fragmente care au fost tăiate la criostat și pe care s-au evidențiat următoarele dehidrogenaze: NADH-diaforaza, NADPH-diaforaza, succinic-dehidrogenaza-lactic-dehidrogenaza, malic-dehidrogenaza, alfa-glicero-fosfat-dehidrogenaza; s-au mai efectuat reacții histoenzimatică pentru evidențierea fosfatazei acide și a leucine-aminopeptidazei.

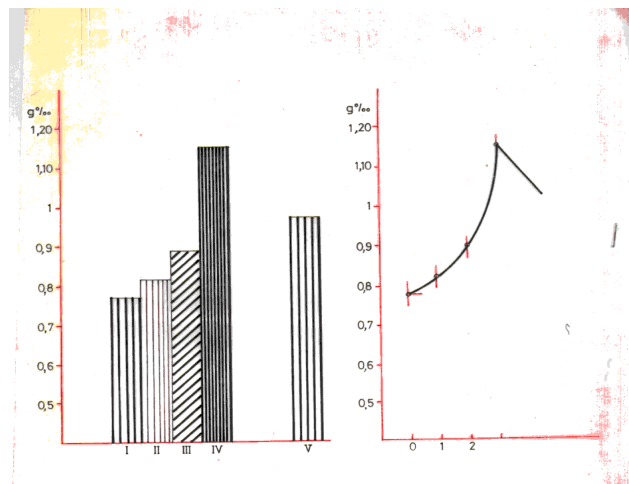
Dozarea glicemiei, ca de altfel și a lipidelor, a fracturilor lipidice serice s-a făcut înainte de începerea experimentului la cele trei loturi, apoi la 24 de ore, în ziua a 2-a și a 3-a, a urmat prelevare de aceleași probe la 7 zile – 14 zile și 21 zile și o lună – 2 luni – 6 luni – 8 luni, după care a urmat sacrificarea lor.

Pentru definirea limitelor *normalului biologic* este necesar, pe lângă studiul statistic, (a datelor statistice), modalitate ce exprimă și realizează o cunoaștere doar în momentul determinării, exprimă un instantaneu al nivelului cantitativ și funcțional în cadrul proceselor și fenomenelor de la baza homeostaziei organismului, a mediului din care face parte *testul cercetat-investigat*, evaluat la nivelul considerat ca fiind în limite normale. În cercetările efectuate atât clinic, cât și experimental, am raportat la valorile serice, media valorilor serice găsite inițial (la prima determinare) la cele găsite ulterior adică în timpul și la încheierea experimentului. Valorile constatate, s-au comparat cu cele găsite la lotul martor. Rezultatele analizelor s-au evidențiat individual pentru fiecare animal din lotul investigat – apoi prezentăm valorile medii ale testelor rezultate din media valorilor a întregului lot supus experimentărilor și în comparație cu media valorilor a acelorași teste efectuate în aceeași perioadă la lotul martor. Este de precizat faptul că valorile găsite a tuturor testelor efectuate inițial (la începutul experimentului) reprezintă propriul martor și se va lua în calcul atât media valorilor inițiale la lotul experimental, precum și la media valorilor ale acelorași teste obținute la lotul martor.

Rezultate și discuții

Valorile glicemiei la lotul expus acțiunii luminii cresc la dublu în primele 24–48 de ore, în raport cu

valoarea de reper, după care scad treptat, fără ca la sfârșitul experimentului (după 6–8 luni) glicemia să ajungă la valorile inițiale de la data începerii experimentului. La lotul expus menținut la întuneric, valorile glicemiei sunt mai puțin crescute. Curba este ascendentă până la 48 de ore, apoi scade treptat până la sfârșitul experimentului, menținându-se totuși la valori superioare celor inițiale. La lotul martor curba glicemiei este liniară, înscrind o discretă creștere după 6 luni.



Valorile medii ale glicemiei la lotul expus influenței stimulului luminos

În condițiile de suprasolicitare realizate experimental, s-au mai constatat pe lângă *hiperglicemie* și modificări ale metabolismului lipidic, exprimate prin: *hyperlipidemie* în special la 48 de ore; *valori duble ale acizilor grași față de valorile de reper*; *creșterea b-lipoproteinelor serice și a colesterolului seric total* și esterificat; rămâne nemodificat colesterolul liber. Se știe că stresul antrenează creșterea concentrației betalipoproteinelor și a colesterolului. Dar suprasolicitarea în cadrul reacției de stres, determină nu numai creșterea glicemiei, a colesterolului, ci duce și la creșterea *fibrinogenemiei*. Sunt constatări în experimentele respective, fapt ce reprezintă probe pentru existența condițiilor de stres.

Valorile crescute ale glicemiei sunt produse prin același mecanism neuroendocrin, ca urmare a descărcărilor de catecolamine și de glucocorticoizi, considerate ca o verigă importantă în etiopatogenia diabetului zaharat tip 2.

În aceeași ordine de idei a existenței interrelațiilor din condițiile experimentale, mai este de evidențiat rolul sistemului neuroendocrin – prin excitație corticală care crește tonusul sistemului nervos simpatic. Deci, printre perturbările funcționale ale sistemului neuroendocrin se include și hiperactivitatea simpatică. Creșterea tonusului nervos simpatic influențează vasomotricitatea, care se repercută în același timp asupra metabolismului propriu din peretele arterial. Simultan cu tulburări metabolice exprimate prin *hiperglicemie* și creșteri ale lipidelor serice,

se induc în peretele arterial modificări morfofuncționale.

Apariția sau inducerea tulburărilor metabolismului glucidic evidențiat prin – **hiperglicemie** – instalată din primele 24–48 de ore și se menține crescută până la sfârșitul experimentului, de modificări **în concentrația lipidelor serice** și a fracțiunilor lipidice serice, ca urmare a acțiunii stimulului luminos care depășește capacitatea de adaptare a organismului, sunt produse prin complexe mecanisme neuroendocrine – parțial cunoscute. Dispunem de dovezi, rezultate ilustrative pentru existența unor perturbări ale reactivității neurovegetative, în cadrul cărora se manifestă hipersimpaticotonie, în relație cu tulburări metabolice generale și modificări structurale arteriale. Prin studiul *electroretinogramei* (ERG), a cărei încetinire a răspunsului atrage și întârzierea *potențialului evocat* din aria occipitală (PEO), ce apare cu o latență mult crescută față de traseul inițial, diferențe ce sunt însoțite de *creșterea tensiunii centrale a retinei* (TCR), **ce atestă existența perturbărilor menționate**. Existența unei hiperreactivități simpatice mai este ilustrată și de următoarele constatări:

I) activitatea reninei plasmatice crescută la dublu. Se cunoaște faptul că activitatea angiotensinei reflectă direct activitatea reninei plasmatice – angiotensina care acționează direct asupra sistemului arterial ca agent presor stimulează și producerea adreno-corticală de aldosteron.

II) creșterea cantității de cortizol – implicat în mecanismul reglării sistemului hipotalamo-hipofizo-adrenal. S-a mai dovedit și faptul că o creștere a activității simptice și a cortizolemiei reprezintă factori cauzali în hipertensiunea arterială și ateroscleroza sistemică.

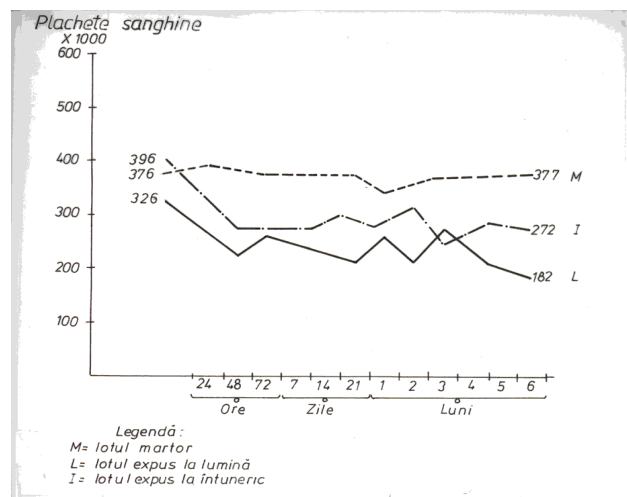
În condițiile de suprasolicitare realizate experimental, s-a mai evidențiat un fapt frapant pe lângă tulburările metabolice, ce constă în scăderea numărului reducerea importantă a numărului de trombocite, fenomen ce se produce din prima zi în unele din cazurile expuse la lumină; treptat numărul trombocitelor serice este scăzut în perioada următoare a experimentării.

Modificări importante se produc în privința cantității de trombocite, care se reduc cu până la 50%, cu mecanism probabil dublu, atât prin inhibiția megacariopoezei la stadiul de megacariocit granular, cât și prin tendința de aderare endotelială.

Valorile medii ale trombocitelor la cele 3 loturi de animale, unul expus acțiunii luminii, al 2-lea la întuneric și lotul martor

O explicație a scăderii numărului de trombocite la periferie o găsim în aspectul medulogramei care prezintă aspectul de inhibiție în *stadiul de megacariocit*, fapt ce denotă imposibilitatea formării trombocitului medular din organul hematoformator trombocitar. Se știe că *celula trombocitară formatoare este reprezentată prin megacarioblast*, din care se formează megacariocitul ce se poate transforma în trombocite. În măduva animalelor expuse la lumină se constată megacarioblaști frecvenți,

frecvente megacariocite granulate și megacariocite trombocitogene extrem de rare. Se constată deci un *aspect de megacariopoeză inhibată la stadiul de megacariocit granulat*, deci o inhibiție în stadiul de megacariocit, fapt ce determină scăderea apreciabilă a numărului trombocitelor la periferie. Mai intră în discuție o a doua explicație, prin tendința de aderare la endoteliul sistemului arterial. Este mecanismul prin care poate fi indusă disfuncția endotelială; este reprezentat deci de aderarea trombocitelor la endoteliul arterial. Dispunem de argumente ilustrative pentru intricarea modificărilor morfofuncționale plachetare cu factorii endoteliali. Creșterea adezivității și agregabilității plăcuțelor sanghine antrenează modificări morfologice și biochimice ale acestora, cu eliberare de substanțe cu efect vasoconstrictor, de enzime proteolitice și reacție inflamatorie endotelială. La peste 50% din animale s-au constatat alterări structurale predilecte ale intimei coronarelor, cu discontinuitatea membranei limitante internă, creșterea permeabilității sale, se evidențiază celule endoteliale tumefiate cu discontinuitatea endoteliului, cu aspect anfractuos neregulat al endoteliului, cu sânge lacat aderente la peretele arterial îngroșat. De altfel, în unele imagini ale lumenului arterelor vaselor coronare se găsește sânge lacat (hematii și trombocite dezintegrate).



În expunerea loturilor de animale la acțiunea prelungită a stimulului luminos intens, care depășește capacitatea de adaptare neurovegetativă, umorală și metabolică, survin perturbări în modalitățile de răspuns ale sistemului nervos central. Perturbările funcționale ale sistemului neuroendocrin antrenează tulburări metabolice generale și consecutive ale activității metabolice proprii ale peretelui arterial coronarian și pancreatic, cu antrenarea unor leziuni în intima arterială. Prin expunerea loturilor de animale în ambele condiții experimentale, reacția este obținută în receptorii specifici pentru lumină sau întuneric și se transmit receptorii specifici pentru lumină sau întuneric și se transmit pe calea nervilor optici la scoarța cerebrală în ariile vizuale. Persistența excitației la nivelul ariei vizuale

constituie un factor neobișnuit de suprasolicitare, ce poate determina modificări funcționale ale excitabilității corticale, cu implicații în coordonarea altor funcții, în special a celor *vegetative, vasomotorii și metabolice*.

Căile simplificate ale recepției, transmiterea, codificarea și integrarea reacțiilor vasomotorii și metabolice generale și locale vasculare sunt configurate în schemă. Schema integratoare privind unele relații posibile între tulburările metabolice generale și modificări structurale ale peretelui arterial survenite în condiții de agresivitate, suprasolicitare. Sistemul nervos central (S.N.C.) influențează activitatea deosebit de complexă a hipotalamusului, care conține centrii nervoși de integrare, capabili să declanșeze reacții importante vasculare și metabolice. Modificările ambientale, prin schimbarea bioritmului nictemeral, reprezintă o suprasolicitare de adaptare a animalelor, situație considerată stare de stres, agresiunea depășind nivelul posibilităților de adaptare a mecanismelor de reglare, fapt ce antrenează perturbări metabolice generale și consecutive peretelui arterial. Deasemeni determină tulburări hemodinamice de vasomotricitate, disfuncție endotelială, leziuni ale peretelui arterial, îngustarea lumenului arterial, cu reducerea fluxului sanguin în regiunea irigată normal anterior. Existența stresului neurohormonal în condițiile experimentale este ilustrată de rezultatele examinărilor: electroretinograma, potențial evocat, tensiunea centrală a retinei, activitatea reninei plasmatică, dozarea aldosteronului, cortizolului, angiotensinei.

În respectivele condiții experimentale de suprasolicitare, prin expunere la acțiunea de factori stresanți, au loc importante solicitări ale sistemului nervos central (SNC), care prin scoarța cerebrală influențează activitatea deosebit de complexă a hipotalamusului, unde se realizează reglarea și controlul metabolismului. *Hipotalamusul* conține centrii nervoși de integrare, capabili să declanșeze reacții importante vasculare și metabolice. În hipotalamus este sediul *glicoreceptorilor*, precum și al unor celule sensibile față de nivelul lipidelor circulante și care alcătuiesc liporeceptorii. Aceste sisteme receptoare din hipotalamus condiționează interdependența dintre metabolismul proteic, glucidic și lipidic, influențând deci și modificările nivelului lor seric și metabolismul propriu al peretelui arterial.

Examinările histopatologice cu microscopie optică a segmentelor de artere *coronare și pancreatice de dimensiuni medii*, la lotul de câini expuși efectului luminii, arată diferite aspecte patologice: vase coronare pline cu sânge, aproape întregul lumen, în interiorul arterei – prezența unor conglomerate de hematii și trombocite pe cale de dezintegrare cu zone de sânge *lacet*. Se mai remarcă o îngroșare discontinuă a endoteliului, în special în zona adiacentă sângelui lacet, față de restul lumenului (coronar). Endoteliul modificat devine neregulat, anfractuos cu mici distrugerii, pierderi de substanță cu zone formate din hematii și trombocite pe cale de degranulare și dezintegrare, cu ten-

dință de aderare la endoteliu. În artera pancreatică se observă modificări asemănătoare cu cele evidențiate în arterele coronare de dimensiuni asemănătoare. Artera pancreatică – plină cu sânge, hematii aderente de endoteliul festonat. Celulele endoteliale apar tumefiate, cu particule celulare aderente de intimă. Tulburările metabolice generale, exprimate prin hiperglicemie și hiperlipidemie, constatate în condițiile experimentale, contribuie la reactivitatea plachetară, crește tendința de activare a trombocitelor, scade fluiditatea membranei plachetare, asociate cu excesul de radicali liberi, stresul oxidativ, care exercită acțiuni nocive și participă la disfuncția endotelială.

Pe o altă secțiune de arteră coronară, provenită de la alt animal, se constată aglomerare de hematii și trombocite aderente de endoteliu. O altă coronară cu peretele îngroșat, cu endoteliul anfractuos rezultat cu mici distrugerii de substanță și membrană imitantă internă. Se mai pot întâlni și alte modificări structurale ale peretelui coronarian îngroșat și cu proliferare de țesut conjunctival sub endotelial. În ramurile mici aglomerare de hematii și trombocite cu tendințe de aderare la endoteliu, extravasare de hematii din arterele mici. De asemenea, modificări structurale și multe altele se găsesc în cca 40% din animalele de experiență, leziunile fiind mai pronunțate la câinii în vârstă de 8–10 ani. Vârsta putând fi considerată un factor de potențare a tulburărilor neuro-endocrine, metabolice și structurale arteriale coronariene și pancreatice de dimensiuni asemănătoare.

La microscopul electronic se constată modificări ale membranei limitante interne ce prezintă discontinuitate, prezența de infrastructuri (trombocite, particule fibroplasmatic), ce aderă la intima vasului. În intimă, la nivelul membranei bazale apar o serie de vacuolizări cu modificări de permeabilitate și edem perivascular, ce disociază infrastructurile inclusiv fibre de collagen. În vecinătatea vasului, mucofilamente cu dilatare ale reticulului sarcoplasmatic cu leziuni distrofice. Mitocondrii cu tendință de vacuolizare și dezintegrare a creștelor, sunt o parte din semnele de suferință metabolică.

Rezultatele se pot considera ca argumente ce pledează pentru o posibilă legătură între tulburările metabolice și modificările peretelui arterial coronar și pancreatic. Întrucât nu am găsit cercetări asemănătoare, nu putem face comparații aprofundate cu alte date referitoare la modificările metabolice generale și cele evidențiate în peretele arterelor.

Cu privire la aspectele anatomo-patologice ale arterelor pancreatice provenite de la loturile de animale expuse condițiilor de suprasolicitare, este de remarcat și faptul că respectivele modificări anatomice evidențiate în arterele pancreatice medii sunt asemănătoare cu leziunile constatate în arterele coronare de aceleași dimensiuni întâlnite la același animal. Constatările cu privire la asemănarea leziunilor arteriale coronare cu cele pancreatice la animalele menținute în condiții experimentale

identice au o valoare teoretică. Rezultatele obținute nu pot fi extrapolate și utilizate pentru înțelegerea patogeniei Diabetului zaharat de tip 2, fiind reale diferențe între hiperglicemia experimentală și cea din diabetul zaharat de tip 2. Interesul este suscitată de elucidarea exercităată de efectul condițiilor stresante asupra metabolismului general al dinamicii metabolismului glucidic și lipidic, exprimat prin hiperglicemie, hiperlipidemie și de creșterea cantității de lipide în peretele arterelor coronare și pancreatice. Metabolismul lipidic din peretele arterial este dependent de mai mulți factori, printre care și nivelul lipidelor serice. În privința cantității de lipide din peretele arterial sunt diferențe în funcție de vârstă. La animalele de 8-10 ani, modificările sunt mai evidente, iar la animalele de 2 ani modificările anatomo-patologice ale endoteliului se întâlnesc mai rar și sunt mai puțin evidente. Creșterea lipidelor în aortă la lotul expus acțiunii stimulului luminos este foarte importantă.

Tulburările metabolice generale și din peretele arterelor pancreatice pot antrena modificări structurale, cu diminuarea lumenului ce influențează irigarea pancreasului, cu posibile consecințe asupra producerii de Insulină în cantitate redusă.

Constatarea cu privire la creșterea glicemiei din primele zile și care se menține crescută până la sfârșitul experimentului, pe de o parte și pe de altă parte, evidențierea la examenul anatomo-patologic ale unor porțiuni din arborele arterial, prin care se evidențiază modificări anatomice care ar putea fi puse în legătură cu reducerea fluxului sanguin în organul irigat (respectiv pancreasul) reprezintă dovezi ale posibilei relații dintre condițiile de stres și tulburărilor metabolice din Diabetul zaharat tip 2.

Într-un studiu axat pe analiza modificărilor anatomo-patologice ale diferitelor porțiuni din arborele arterial la decedații prin accidente de natură aterosclerotică sau de ciroză hepatică, adenociroză, alte tumori, s-au evidențiat diferențe apreciable, atât în privința gradului, cât și a frecvenței leziunilor arteriale. Leziunile sunt mai evidente în arteriolele organelor viscerele la decedații cu ateroscleroză sistemică, față de cei cu ciroză hepatică sau tumori hepatice.

Aspecte anatomo-patologice ale leziunilor aterosclerotice din unele artere mari și mijlocii (aortă, coronare, arterele iliace, renale, splenice, *artera pancreatică*), precum și rețeaua arteriolară din unele organe și țesuturi (rinichi, ficat, pancreas, splină, miocard, mușchi scheletic și piele) au fost evidențiate de studiul necropsic făcut la 70 de decedați cu vârste diferite (28-86 ani), grupați după bolile cauzatoare de deces în felul următor: 18 cazuri cu ateroscleroză sistemică (morți prin accidente vasculare), 30 cazuri de ciroză hepatică, 4 de adenociroză, 14 cu diferite tumori și 4 decedați de cauze diverse.

Analiza comparativă a leziunilor anatomopatologice, raportate la vârstă și la cauza decesului, au arătat modificări deosebit de semnificative, atât ale vaselor

mari și mijlocii, cât și a rețelei arteriolare din organele menționate. Rețeaua arteriolară din organ prezintă rareori leziuni discrete cu ciroze hepatice, tumori – pe când la lotul cu ateroscleroză sistemică, afectarea arteriolelor renale, splenice, *pancreatice*, musculare este de regulă și evidentă, constând din proliferarea endoteliului, depunere de material mucopolizaharidic subendotelial, elastoză și fibroză. Se constată că leziunile aterosclerotice ale aortei la lotul cu ciroză hepatică se prezintă sub forma unor leziuni moderate sau reduse. Aceste constatări sunt valabile și pentru celelalte artere.

Examinările anatomopatologice demonstrează afectarea aterosclerotică a *arterelor pancreatice*. Leziunile caracteristice aterosclerozei sunt prezente în arterele care irigă corpul și coada pancreasului.

Investigațiile anatomo-patologice, histobiochimice, la decedații prin accidente vasculare cerebrale, coronariene, au arătat prezența modificărilor de natură aterosclerotică ale aortei abdominale pe toată întinderea ei. Afectate simultan cu aorta abdominală sunt *arterele coronare*, (*în special coronara stângă*) și *arterele mezenterice și pancreatice*. Procesul aterosclerotic din peretele arterelor pancreatice este asemănător cu modificările structurale produse de leziunile aterosclerotice din arterele coronare de dimensiuni mijlocii și mici. În arterele pancreatice mijlocii s-au evidențiat la decedații în jurul vârstei de 50 de ani frecvente modificări de leziuni aterosclerotice, cu precădere în arterele care irigă corpul și coada pancreasului. Mult mai rar se întâlnesc leziunile aterosclerotice în zona capului pancreasului irigată de artera duodeno-pancreatică. Este de amintit faptul că pancreasul, și anume capul pancreasului are o vascularizație comună cu duodenul, care primește sânge din arterele duodeno-pancreatice (ca și capul pancreasului). Corpul și coada sunt vascularizate de arterele pancreatice. Analiza morfologică a leziunilor aterosclerotice ale peretelui arterial, a permis evidențierea de modificări importante, începând cu endoteliul cunoscut cu proprietăți metabolice ce au consecințe funcționale multiple, printre care modularea reactivității vasculare. Endoteliul arterial al cărei suprafață integră asigură schimburile dintre elementele curentului sanghin și perete arterial este partea de arteră care suferă încă din stadiul incipient al bolii. Asupra endoteliului arterial nu acționează numai lipoproteinele cu densitate mare, ci se știe că intervin și alți factori sanguini, fibrinolitici, enzimatici pe lângă stresul hemodinamic. Treptat are loc îngroșarea peretelui, cu îngustarea lumenului arterelor. Compromiterea integrității endoteliului arterial este determinantă pentru inițierea și progresia leziunilor aterosclerotice. Disfuncția endotelială care antrenează o scădere a funcției arteriale cu tulburări de vasomotricitate, este prezentă atât în Ateroscleroza sistemică, cât și în Diabetul zaharat tip 2. Existența unei relații dintre acele două entități patologice este posibilă. Numeroasele studii anatomopatologice au căutat să fundamenteze științific existența unei posibile asocieri

de tip cauză efect, a unei interdependențe fiziopatologice (patologice).

Este locul de reamintit, constatările din cercetările experimentale în condițiile de stres hemodinamic asupra modificărilor pereților arteriali pancreatici unde endoteliul se prezintă îngroșat cu leziuni, cu discontinuitate, este anfractuos. Fără a le putea considera identice cu leziunile aterosclerotice constatate în arterele pancreatice de la cazurile decedate, sunt date utile pentru interpretarea fiziopatologiei aterosclerozei sistemice.

Leziunile de tip aterosclerotic induse arterei pancreatice produc îngustarea lumenului, cu reducerea fluxului sanguin al zonei irigate, normal anterior constituirii leziunilor aterosclerotice. Este posibil ca ateroscleroza arterei pancreatice să fie sau nu însoțită de limitarea fluxului sanguin. Atunci când fluxul sanguin este scăzut are ca urmare ischemia pancreasului din zona insuficient irigată, cu o reducere a secreției de Insulină de către celulele afectate de tulburarea ischemică indusă de leziunile arterelor care irigă corpul și coada. Este logic de admis că celulele Beta-pancreatice distribuite cu preponderență în corpul și coada pancreasului suferă din cauza leziunilor aterosclerotice ale arterelor pancreatice care vascularizează corpul și coada pancreasului. Acestea sunt zonele pancreasului unde Insulele Langerhans s-ar afla în mai mare cantitate în care celule Beta-pancreatice reprezintă 70%. Sunt constatări ce acreditează ipoteza existenței unei posibile interrelații în dublu sens între leziunile aterosclerotice și diabetul zaharat tip 2 odată cu înaintarea în vârstă.

Concluzii

În cercetări experimentale efectuate pe loturi de câini, prin expunerea acțiunii unor factori stresanți de suprasolicitare a mecanismelor de adaptare la schimbarea ritmului nictemeral, s-au evidențiat unele perturbări funcționale neuroendocrine, tulburări metabolice și modificări anatomopatologice arteriale pancreatice și coronariene în care leziunile endoteliale sunt evidente. Modificările structurale ale arterelor pancreatice pot fi puse în legătură cu condițiile de agresivitate a factorilor stresanți, care determină modificări metabolice generale și în funcționalitatea arterelor pancreatice.

La loturile experimentale amintite, s-a evidențiat că arterele pancreatice medii de aceleași dimensiuni cu arterele coronare prezintă modificări morfologice asemănătoare. Exemplu îl constituie imaginea cu artera pancreatică plină cu sânge, cu hematii aderente de endoteliu. Mai menționăm și constatarea că leziunile arteriale pancreatice care irigă corpul și coada pancreasului sunt mai evident exprimate la animalele în vârstă de 8 ani, față de cele tinere de sub 2 ani! Sunt constatări care ne îngăduie a face o analogie între leziunile asemănătoare din unele porțiuni de arteră pancreatică și coronară constatăte la același animal de experiență. Asemănarea dintre leziunile arterelor pancreatice și coronare de aceleași dimensiuni medii pot

fi considerate ca modificări aterosclerotice. Examenul microscopic și ultramicroscopic evidențiază la lotul supus acțiunii luminii îngroșarea endoteliului din arterele coronare și pancreatice, endoteliu care apare anfractuos, cu mici distrugerii de substanță, hematii și trombocite cu tendință de aderare la endoteliu. Celulele endoteliale tumefiate cu leziuni vacuolare în citoplasmă, balonizări în sarcolemă. În capilarul arteriolar, în intima vasului, apar vacuolizări ce exprimă tulburări de permeabilitate.

Prezența condițiilor de suprasolicitare a organismului considerate factori de stres, responsabile de tulburări ale metabolismului lipidic, glucidic și proteic în paralel cu inducerea de modificări morfofuncționale ale arterei pancreatice, sugerează în clinică influența stresului asupra diabetului zaharat tip 2, în care leziunile aterosclerotice ale arterelor pancreatice ar putea fi o cauză de a induce apariția tulburărilor metabolice. Studiul efectuat explorează posibilul impact al stresului din condițiile experimentale asupra riscului pe termen mediu (8-10 luni) de apariție a leziunilor aterosclerotice în arborele arterial. Rezultatele numeroaselor investigații aduc un plus de informații pentru înțelegerea mecanismului modificărilor metabolice generale și structurale ale peretelui arterelor pancreatice. Cu privire la posibila legătură între aceste rezultate rămâne o ipoteză ce merită susținută de investigațiile viitoare în domeniul influenței condițiilor stresante în producerea hiperglicemiei și a inducerii unor modificări structurale ale arterelor pancreatice. Fără a extrapola în clinică datele obținute în cercetările experimentale pe animale în condiții de stres hemodinamic, cu hiperglicemie și leziuni în structura arterelor pancreatice, reprezintă un punct de plecare în analiza și interpretarea modificărilor anatomopatologice constatate în arterele pancreatice provenite de la decedații prin accidente vasculare cerebrale sau coronariene, ciroză hepatică, tumori etc. Asocierea leziunilor aterosclerotice cu diabetul zaharat se referă numai la tipul 2. Ambele entități patologice coexistă, progresează și se accentuează cu înaintarea în vârstă.

Investigațiile, prin rezultatele lor, evidențiază rolul stimulului luminos ca factor de suprasolicitare care, depășind capacitatea de adaptare neurovegetativă favorizează unele perturbări ale hemostazei metabolice și hemodinamice ce antrenează simultan hiperglicemie și modificări morfofuncționale arteriale, cu predilecție ale arterelor coronare și pancreatice. Respectivile modificări sunt asemănătoare la arterele ce au aceleași dimensiuni și sunt mai exprimate la arterele ce provin de la animalele în vârstă de 8-10 ani, în raport cu cele în vârstă de sub 2 ani. Efectul asupra homeostazei glucozei, odată cu înaintarea în vârstă se exprimă prin secreția redusă de insulină, fenomen pe care l-am evidențiat la animalele expuse experiențelor. Inducerea hiperglicemiei contribuie la reactivitatea plachetară, crește tendința de activare a acestora și de aderare la endoteliu, scade permeabilitatea membranelor plachetare pentru apă, toate efecte ce pot

contribui la producerea **disfuncției endoteliale**.

Bibliografie

- Baltă N., Ciplea Al., Bordeianu A., Boroș I., Chiș R., Metz L., Ghizari E., Suhaciu Gh., Laky D., Stoicescu N. – Experimental reseatches regarding the metabolic changes determined by the propanged exposure to light or by keeping in darknees, Rev. roum. Morphol. Embryol. Physiol. Physiologie, 1982, 19, 169
- Baltă N., Gătina R., Ioan M., Moisin C., Petolea S., Drăgulescu N. – Hipertensiunea arterială – Studii asupra timpului de relaxare și de viață a protonilor eritrocitari și plachetari. Comunicare I.F.N.P., 1999;
- Balta N., -preocupari pentru optimizarea diagnosticului hipertensiunii arteriale in :Probleme actuale de patologie interna. Ed. Medicala Universitara I.Hatieganu 2009.
- Baltă N., Ciuntu L. – Le dosage de l'activité de la rénine plasmatique par la methode radio-immune et les modifications respectives sur l'influence du stimulus lumineux. Comunicare la Reuniunea Româno-Franceză de Biofizică Celulară și Medicină Nucleară, București, 12–13 nov. 1983
- Baltă N., Văcariu Adela, Vulpe Cristina – Light effect on lipidic and glucidic metabolism, Conference, Medical and biological effect of light, New York Academy od Sciences, 1984
- Balta N., Filcescu V., Dumitrascu D.L.-Actualitati in patologia miocardocronariana.Ed.Acad.Romane 1991 pg. 201-212
- Bax J. J., Young L. H. si colab., Screeningul bolii coronariene la pacientii cu Diabet Zaharat.Diabets Care-Ro,2008; 1:80-88
- Bordeianu A., Balta N., Ciplea Al., Rev.roum. Morphol.Embryol. Pshysilogic,1975,2,4;
- Chiș Rodica, Baltă N. – Studiul unor oligoelemente în sânge și țesutul arterial la câinii expuși luminii și întunerului, Comunicare la a III-a Conferința internațională – apa și ionii în sistemele biologice, București, 2–6 oct. 1991
- Danieliuc Ermilia, Baltă N. – Les modifications du potential évoqué par l'exposition à la lumière continue. Rev. Roum. Morphol. Embryol. Physiol-Physiologie, 1983, 20, 4, 243–250
- Danieliuc Ermilia, Baltă N. – Electroretinographic modifications determined by prolonged exposure, six mounths to light stimuli of dogs, Conference Medical and biological effects of light, New York Academy of Sciences, 1984
- Kloppel G., Lohr M., Habick K., Pathology and pathogenesis of Type and type 2 diabetes mellitus revisited. Surv. Synth.Pathol. Res., 1985:4:110-125
- Lopes-Virella M.F., Carter R.E., Gilbert G.E. si coalb.,Factorii de risc corelati cu inflamatia si disfunctia endoteliala .Diabetes Care-Ro,2009; nr. 1 ,45-51
- Ionescu Targoviste C., Tratat de diabet Paulescu, Ed.Acad. Romana 2004
- Munger R et Golay A., Physiopatologie du Diabetes de type 2 et implications therapeutiques, Med.et.Hyg,1994,52:1472
- Schneider D. Factors contributing to increased Platelet Reactivity in People with Diabetes. Diabetes Vare 2009 32.525
- Szoke E., Shrayef M. Effect of Againg on glucose Homeostasis Diabetes,Care –Ro 2008,3,539
- Tushuizen M.E. si colab., Dismetabolismul postprandial si boala cardiovasculara in diabetul tip 2,BMJ,2005;9,395
- Vischer U.M., et Moerloose Ph., Diabete et Atherosclerose: roles du l'hemostase, Med. et Hyg,1994,52:1480:5