

# ROLUL SINDROMULUI METABOLIC ÎN PATOGENIA ACCIDENTELOR VASCULARE CEREBRALE ISCHEMICE

Doctorandă **Natalia CIOBANU**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## THE ROLE OF METABOLIC SYNDROME IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE

**Summary.** Stroke is one of the most important public health problem with a strong socio-economic impact worldwide, and is also a major cause of disability in highly developed countries [1, p. 189].

The current incidence of stroke and the lack of effective treatment measures have led to the need to deepen research regarding the risk factors for stroke. The analysis of the major risk factors for ischemic stroke reveals that an important part of them is represented by some of the defining components of the metabolic syndrome or closely related to it, such as: high blood pressure, hyperlipidemia, diabetes mellitus, physical inactivity, coronary disease, biological markers of inflammation [2, p. 753; 3, p. 70].

**Keywords:** stroke, risk factors, metabolic syndrome.

**Rezumat.** Accidentul vascular cerebral (AVC) este una dintre cele mai stringente probleme de sănătate publică, cu un puternic impact socio-economic la nivel mondial, fiind totodată și o cauză majoră a dizabilităților în țările înalt dezvoltate [1, p. 189].

Incidența actuală a accidentelor vasculare cerebrale și lipsa unor măsuri eficiente de tratament au condus la necesitatea aprofundării cercetării factorilor de risc. Analiza factorilor majori de risc pentru AVC ischemic evidențiază faptul că un loc important printre aceștia îl ocupă unele componente definitorii ale sindromului metabolic sau aflate în strânsă relație cu acesta, precum: hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, diabetul zaharat, inactivitatea fizică, boala coronariană, prezența markerilor biologici ai inflamației [2, p. 753; 3, p. 70].

**Cuvinte-cheie:** accident cerebrovascular, factori de risc, sindrom metabolic.

## INTRODUCERE

Accidentul vascular cerebral (AVC) este o problemă de sănătate publică importantă, reprezentând cauza principală a invalidității și a spitalizării prelungite a pacienților [1, p. 189; 4, p. 12]. Cel puțin 30 la sută dintre supraviețuitorii AVC sunt restabiliți incomplet, iar alte 20 la sută necesită asistență în activitatea cotidiană, astfel impunând cheltuieli economice enorme [4, p. 12]. În structura mortalității populației Republicii Moldova accidentele vasculare cerebrale ocupă locul doi după cardiopatia ischemică [2, p. 753].

În ultima perioadă s-a observat o sporire a interesului pentru sindromul metabolic (SM) – un grup de factori de risc strâns înrudiți pentru boala cardiovasculară în general și cerebro-vasculară în particular, SM reprezentând o problemă îngrijorătoare de sănătate publică mai ales pentru că prevalența SM în lume este în creștere [1, p. 190; 6, p. 598].

## CRITERII DE DIAGNOSTIC AL SINDROMULUI METABOLIC

Sindromul Metabolic cunoaște mai multe definiții, formulate de diverse organizații mondiale. Pentru a

simplifica cercetarea clinică și a stabili diagnosticul, în 1998 Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în 1999 Grupul European de Studiu al Insulinorezistenței, în 2001 Programul Național al SUA de Educație asupra Colesterolului (NCEP) și în 2005 Federația Internațională pentru Combaterea Diabetului (IDF) propun noi criterii de diagnostic.

În anul 2009, societățile mondiale de studiu al bolilor cardiovasculare, reunite, au stabilit că pentru a defini SM, obezitatea abdominală nu mai este un criteriu obligatoriu, fiind suficientă prezența oricăror trei factori de risc dintre cei cinci specificați de IDF, iar valoarea glicemiei de la care putem susține o tulburare a metabolismului glucidic a scăzut la 100 mg% (5,6 mmol/l) [8, p. 29].

Obezitatea viscerală, ale cărei efecte nocive sunt incontestabile, este determinată la valori ale taliei  $\geq 80$  cm la femei și  $\geq 94$  cm la bărbați (pentru europeni) independent de valorile indicelui masei corporale. Tabelul 1 prezintă definiția sindromului metabolic elaborată de Federația Internațională de Diabet (IDF), Asociația Americană a Inimii (AHA), Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI), 2009.

**Criterii pentru definirea SM (IDF, AHA, NHLBI), 2009**

Criteria	Limite pentru definiție
Creșterea circumferinței abdominale	Limite cu specificitate națională și populațională
Nivelul crescut al trigliceridelor (sau tratament specific pentru hipertrigliceridemie)	≥150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Nivelul scăzut al HDL-colesterolului (sau tratament specific pentru HDL-colesterol scăzut)	<50 mg/dl la femei (<1,3 mmol/l) <40 mg/dl la bărbați (<1mmol/l)
HTA (sau tratament antihipertensiv)	TAs ≥130mmHg și/sau TAd ≥85 mmHg
Nivel crescut al glicemiei a jeun (sau tratament pentru hiperglicemie)	≥100 mg/dl (>5,6 mmol/l)

### EPIDEMIOLOGIA SINDROMULUI METABOLIC

Incidența SM la nivel mondial este destul de mare și în continuă creștere. În conformitate cu definiția Programului Național al SUA de Educație asupra Colesterolului, prevalența SM printre adulții din SUA, conform rapoartelor Sondajului Național privind Examinarea Sănătății și Alimentației au ajuns la 24,1% între anii 1988 și 1994, și 34,6% între 1999 și 2002. Studiul desfășurat între anii 1988–1994 sub egida Programului Național al SUA de Educație asupra Colesterolului a inclus un lot de 9 000 de subiecți cu vârsta peste 20 de ani și a evaluat frecvența SM la 25% după criteriile OMS și 24% după criteriile NCEP (6,7% pentru subiecții între 20-29 de ani, respectiv 43,5% pentru cei cu vârste între 60-69 de ani) [9, p. 404; 10, p. 212].

În Republica Moldova au fost efectuate puține studii care ar arăta prevalența SM. Unul dintre ele, realizat într-o comunitate rurală din centrul Republicii în 2015, ne prezintă o incidență a SM de 36,0%, fiind nesemnificativ mai mare la bărbați (38,33% vs. 34,44%) ( $p=0,51$ ). Cea mai frecventă formă clinică a SM întâlnită în cadrul eșantionului studiat a fost forma din trei componente (62%): hipertensiunea arterială (HTA), obezitatea abdominală și dislipidemia. S-a demonstrat că obezitatea abdominală este un factor de risc important pentru dislipidemia aterogenă [10, p. 146].

Prin urmare, SM devine o problemă îngrijorătoare de sănătate publică. Schimbările din mediul uman, comportamentul și stilul de viață, posibil, contribuie la dimensiunile epidemice ale SM. Creșterea riscului de boală cardiovasculară și diabet zaharat (DZ) tip II este asociată cu prevalență curentă mare a SM, acesta fiind acum recunoscut ca unul dintre cele mai mari amenințări pentru sănătatea umană a secolului al XXI-lea.

### CORELAȚII CLINICO-PATOGENETICE DINTRE SINDROMUL METABOLIC ȘI RISCUL CEREBROVASCULAR

În structura mortalității populației Republicii Moldova AVC ocupă locul doi după cardiopatia ischemică, fiind urmat de tumori, afecțiuni digestive, traume ș. a. Studiile prospective arată ca această afecțiune crește în fiecare an, atât ca incidență, cât și ca prevalență, experții OMS declarând că AVC-urile vor deveni până în anul 2030 principala cauză de mortalitate [11, p. 1748].

La cea de-a XXIX-a Conferință Internațională a Asociației Americane de Stroke, desfășurată în 2004, s-a arătat că, în Sindrom Metabolic, prezența simultană a factorilor multipli de risc cardiovasculari dublează riscul de AVC. După 14 ani de cercetare, numărul celor care au făcut un AVC ischemic sau atac ischemic tranzitoriu a fost mai mare în rândul celor cu SM și diabet zaharat, riscul fiind de 1,78 ( $p = 0,06$ ) pentru bărbați și de 2,21 ( $p = 0,02$ ) pentru femei. Astfel s-a ajuns la concluzia că tratamentul factorilor de risc, componenți ai SM, poate reduce riscul de AVC înainte de dezvoltare la acești subiecți a diabetului zaharat [12, p. 6-7].

În urma unui studiu privind riscul de ateroscleroză în cadrul comunităților, în cadrul căruia au fost supravegheate timp de nouă ani 14 993 de persoane de vârstă medie, s-a stabilit că femeile cu SM au risc pentru AVC ischemic de 2,41 mai mare decât media pe populația generală, iar bărbații de 2,11 [13, p. 201-206].

Studiul privind riscul pentru un accident vascular cerebral în Manhattan de Nord s-a desfășurat într-o comunitate multiethnică cu vârsta medie de 69 de ani și a constatat prezența SM la 42% din populația dată, subiecții cu SM având un risc mediu de a face un prim AVC de 1,5 față de cei fără SM. S-a constatat o aso-

ciere între riscul scăzut de AVC ischemic la vârstnici și valorile crescute ale HDL-colesterolului. Acest studiu a arătat că obezitatea abdominală este un factor de risc independent pentru AVC ischemic la toate rasele. Aceasta este un factor de risc mai puternic decât indicele masei corporale și are un efect mai important asupra persoanelor tinere [15, p. 2730].

Există studii care indică o creștere a riscului pentru un eveniment vascular acut în funcție de fiecare dintre factorii de risc ce constituie SM. Astfel, riscul de AVC se dublează pentru valori ale colesterolului seric peste 6,2 mmol/l și ale trigliceridelor serice peste 2,3 mmol/l față de valori mai mici de 5,0 mmol/l pentru colesterol și mai mici de 1,7 mmol/l pentru trigliceride; crește de peste 8-9 ori pentru valori ale TA sistolice mai mari de 140 mm Hg și/sau ale TA diastolice mai mari de 90 mm Hg față de valori mai mici de 120 mm Hg sistolică și respectiv mai mici de 80 mm Hg diastolică [7]. Într-un alt studiu epidemiologic s-a evidențiat că nivelul seric crescut al HDL-colesterolului peste 1,3 mmol/l are un efect de protecție asupra riscului de AVC ischemic [14, p. 1562-1566]. Un alt studiu prospectiv de cohortă a urmărit timp de 20 de ani un număr de peste 6 000 bărbați de vârstă medie din Suedia și a confirmat rolul major ca factor de risc al HTA pentru AVC; la această populație s-a demonstrat că dacă hipercolesterolemia izolată se corelează cu riscul de AVC la limita semnificației statistice, hipercolesterolemia asociată cu prezența markerilor biologici de inflamație dublează riscul de AVC [16].

În Grecia a fost efectuat un studiu de tip caz-control, în cadrul căruia s-a cercetat asocierea dintre SM și AVC ischemic acut non-embolic pe 163 de pacienți cu vârsta de peste 70 de ani cu un prim AVC ischemic, în comparație cu 166 de persoane din grupul martor. Frecvența SM a fost crescută la pacienții cu AVC: 46%, respectiv 15,7% [17, p. 270].

Intr-un studiu caz-control efectuat în 2008-2009 la spitalul Al-Zahra, în Isfahan, Iran, s-a constatat prezența SM conform criteriilor NCEP la 62,2% pacienți cu AVC ischemic, comparativ cu 34% dintre participanții în grupul de control [19, p. 167-170].

Studiul, efectuat în 2009 la Spitalul central din Dacca, Bangladesh, a arătat că 65,2% dintre pacienții internați cu AVC ischemic prezentau și SM conform criteriilor NCEP [18].

Concluzia acestor studii este că SM se asociază cu un risc crescut de AVC acut ischemic, non-embolic, la pacienții în vârstă. Depistarea SM necesită luarea de măsuri în scopul profilaxiei primare și secundare a AVC-ului prin administrarea tratamentului specific pentru fiecare factor de risc.

Sunt evidențiate cinci mecanisme implicate în dislipidemie și ateroscleroză la pacienții cu SM [20, p. 347; 21, p. 1-7]:

- Modificări metabolice (hiperglicemie, insulino-rezistență, dislipidemie);
- Stresul oxidativ și glicozilarea proteinelor (în urma diminuării protecției antioxidante, creșterea formării radicalilor liberi, formarea în exces a produșilor proteice de glicozilare avansată);
- Disfuncția endotelială (cauzată de hiperglicemie, insulino-rezistență, stresul oxidativ, tulburarea sintezei de NO);
- Inflamația (creșterea expresiei citokinelor implicate în întreținerea inflamației, acesta fiind un element fiziopatologic cheie în leziunile aterosclerotice avansate);
- Statusul protrombotic (creșterea nivelului de fibrinogen, creșterea expresiei inhibitorului activatorului de plasminogen-1, hiperactivarea trombocitelor).

#### ROLUL INSULINOREZISTENȚEI ȘI HIPERINSULINEMIEI

La pacienții cu SM defectul primar este insulino-rezistența. Insulino-rezistența țesuturilor periferice stă la baza dezvoltării DZ tip II. Creșterea nivelului de insulină care rezultă din insulino-rezistență activează sistemul simpatoadrenergic și sistemul renină-angiotensină, iar aceasta conduce la disfuncție endotelială. Se dereglează echilibrul dintre cele două căi activate de insulină prin legarea de receptorul său: calea mediată prin PI-3K (fosfatidilinositol 3-kinaza), care în mușchi conduce la creșterea captării și utilizării glucozei, iar în celulele endoteliale conduce la creșterea sintezei de NO și calea mediată de MAPK (mitogen-activated protein kinaze), care conduce la creșterea proteinelor inflamatorii. Insulino-rezistența determină creșterea producției de endotelină 1 ce poate cauza vasoconstricție și joacă un rol important în dezvoltarea HTA. Potrivit studiilor, circa 50% dintre pacienții cu HTA esențială prezintă o creștere a rezistenței la insulină. Mecanismul acestei asocieri nu este pe deplin cunoscut, dar se considera că inițial crește rezistența la insulină care este mai greu de depistat decât creșterea TA [22, p. 54-67].

Un mecanism important prin care insulino-rezistența determină disfuncția endotelială este inițierea inflamației și creșterea nivelului seric al proteinei C reactive (PCR). Lipoproteinele cu densitate joasă (LDL, de la *low density lipoproteins*) sunt preluate în prezența PCR de macrofage și transformate în celule spumoase în spațiul subendotelial. Oxidarea LDL poate crește nivelul proteinelor care stimulează endotelial să intensifice preferențial producția de inhibitori endogeni ai

NO-sintazei. Endoteliul vascular e afectat și prin creșterea producției de radicali liberi de oxigen, și de eliberare în exces a acizilor grași din țesutul adipos care produc și ei în final radicali liberi de oxigen ce inhibă sinteza de NO [22].

Numeroase studii experimentale și epidemiologice au sugerat că hiperinsulinemia accelerează dezvoltarea aterosclerozei. În modele experimentale, insulina promovează dezvoltarea leziunii și se opune regresiei leziunii și protecției estrogen-asigurată împotriva aterosclerozei. Hiperinsulinemia locală indusă de perfuzie arterială selectată accelerează ateroscleroza în artera perfuzată [24, p. 1-9]. A fost demonstrat că insulina stimulează musculatura netedă și celulele fibroblaste subintimale din culturile celulare, măbind absorbția și sinteza locală a lipidelor de către aceste celule. Insulina induce, de asemenea, inhibarea fibrinolizei.

S-au efectuat studii experimentale pentru a explora potențialele mecanisme care leagă hiperinsulinemia și riscul cardiovascular crescut. Un factor implicat în acest proces este inhibitorul activatorului de plasminogen de tip 1, care provoacă afectarea fibrinolizei. Creșterea nivelului de PAI-1 este asociată cu un risc crescut de infarct miocardic, iar hiperinsulinemia rezultă din creșterea expresiei genelor PAI-1 și, în cele din urmă, crește nivelul PAI-1 în ser.

Studiul lui Bradley a arătat că celulele endoteliale și NO afectează în mod decisiv metabolismul muscular. Prin inhibarea sintezei de NO s-a obținut și inhibarea captării de glucoză în timpul activității musculare. Un rol decisiv în apariția insulinoresistenței i s-a atribuit și nitric oxid-sintazei inductibile, o enzimă care apare în multiple țesuturi și celule (printre care și adipocitele) și care este supraexprimată în caz de inflamație. Aceasta contribuie la o sinteză marcată de NO, care conduce la neutralizarea radicalilor liberi de oxigen. Se produce astfel peroxinitrit, care participă la nitrozilarea diferitelor proteine (printre care și a receptorilor de insulină) și facilitează astfel insulinoresistența. Disfuncția endotelială nu este însoțită doar de scăderea vasodilatației mediate de NO (ceea ce poate conduce la hipertensiune arterială), sau de insulinoresistență, ci și de fibrinoliză, microalbuminurie și de disfuncția lipoprotein lipazei insulino-dependente, ceea ce conduce la creșterea trigliceridelor și scăderea lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL, de la *high density lipoprotein*) [24, p. 1240; 25, p. 441]. Toate aceste efecte se regăsesc și în caracteristicile sindromului de insulinoresistență.

## ROLUL HIPERGLICEMIEI

Disfuncția endotelială în hiperglicemia cronică este cauzată de creșterea stresului oxidativ, acesta

servind drept inițiator al inflamației adventițiale și a neovascularizării în *vasa vasorum* la modele experimentale de ateroscleroză la diabetici. Studiile au demonstrat creșterea inflamației, neovascularizației și hemoragiilor în placa ateromatoasă la pacienții diabetici cu ateroscleroză.

Hiperglicemia cronică stă la baza producerii leziunilor cronice specifice SM. Efectele negative se manifestă prin forțarea unor căi metabolice anormale, dintre care cele mai importante sunt: activarea protein kinazei C pe calea diacilglicerolului, creșterea căii hexosaminelor, creșterea glicării avansate și formării produsilor finali de glicare avansată (AGE, de la *advanced glycation end-products*), creșterea căii polioliol, activarea factorului proinflamator al transcripției nucleare NF-kappa B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) [24, p. 1240].

Glicozilarea proteinelor este principalul factor responsabil de complicațiile cronice vasculare care constă în legarea glucozei în mod ireversibil și proporțional cu concentrația sanguină, de capătul N-terminal al aminoacizilor, peptidelor, proteinelor sanguine și tisulare, formând inițial o bază Schiff instabilă. Apoi printr-o rearanjare de tip Amadori se formează o cetoamină stabilă, numită fructozamină. În anumite condiții, acest produs Amadori formează AGE. AGE nu pot fi eliminați și sunt acumulați, la nivel renal, de membrane vasculare. Efectele patologice ale AGE rezidă în faptul că substanțele astfel modificate își pierd o parte din proprietăți (ex. enzime, proteine structurale, acizi nucleici etc.) și o serie de celule (endoteliale, adipocite, monocite etc.) posedă receptori de suprafață pentru AGE. Prin legarea AGE de acești receptori sunt stimulate stresul oxidativ și inflamația și se declanșează reacții care în final dau naștere disfuncției endoteliale și adipocitare. În diabet, LDL glicozilate nu sunt recunoscute de receptorii specifici și prin urmare sunt asimilate de macrofage ducând la o producere accelerată de celule spumoase. AGE se leagă de receptori de la nivelul membranelor bazale, favorizând depunerea de colagen ce se depozitează continuu în pereții vasculari și modifică proteinele matricei extracelulare, ceea ce determină îngroșarea peretelui vascular, rigiditate vasculară și creșterea permeabilității membranei bazale, determină reducerea sintezei de NO [28, p. 61-68] și avantajează sinteza de specii reactive ale oxigenului. AGE favorizează remodelarea vasculară prin activarea factorilor de creștere precum TGF (*transforming growth factor*) și CTGF (*connective tissue growth factor*). AGE cresc susceptibilitatea LDL la oxidare și activarea receptorilor care sunt responsabili pentru eliberarea interleukinei 1, factorului de necroză tumorală și factorilor de creștere care pot stimula mi-



grarea și proliferarea celulelor musculare netede [26, p. 505-509]. Proteinele glicozilate devin mai susceptibile la stresul oxidativ. Are loc stimularea producerii radicalilor liberi de oxigen și a peroxidării lipidelor și scăderea capacității antioxidante. Glicozilarea lipoproteinelor conduce la scăderea catabolismului LDL și VLDL (*very low density lipoprotein*) și accelerarea catabolismului HDL, toate aceste fenomene favorizând ateroscleroza [25, p. 440].

Prezența sindromului metabolic determină o stare procoagulantă, favorizată de creșterea agregării plachetare, glicozilarea factorilor V-VIII și fibrinogenului, creșterea inhibitorului activatorului plasminogenului: PAI-1, cu creșterea vâscozității sanguine. Hiperinsulinismul, hiperglicemia și angiotensina II sunt stimulatori importanți în expresia genei PAI-1 și sinteza acestuia, factorii respectivi determinând, prin urmare, inhibarea fibrinolizei. Activitatea fibrinolitice scăzută este considerată, așa cum un studiu realizat la spitalul Nothwick Park din Londra o dovedește, un factor de risc în evoluția bolilor cardiovasculare. Alți factori procoagulanți la persoanele cu rezistență la insulină includ deficiența proteinei C, proteinei S, antitrombinei III și nivelul crescut al fibrinogenului și factorului tisular [26].

### ROLUL DISLIPIDEMIEI ÎN CADRUL SM

Defectul primar la pacienții cu SM este insulinorezistența. Scăderea sensibilității la insulină a țesutului adipos, muscular și hepatic are o importanță clinică majoră. Insulinorezistența țesutului adipos se manifestă prin lipsa sensibilității la acțiunea anti-lipolitică a insulinei, ceea ce duce la creșterea lipolizei și respectiv la hiperproducția trigliceridelor și a acizilor grași liberi cu stimularea gluconeogenezei. Alterarea metabolismului lipoproteinelor caracteristică hiperglicemiei se manifestă prin creșterea nivelului de VLDL în urma creșterii sintezei hepatice prin sporirea fluxului de acizi grași liberi din țesutul adipos în ficat secundar lipolizei. Nivelul VLDL crește și din cauza scăderii degradării periferice prin micșorarea activității lipoproteinlipazei, aceasta fiind activată de insulină. Creșterea LDL este explicată prin majorarea producției de LDL mici și dense, aterogene și prin scăderea activității LDL-receptorilor din cauza deficitului de insulină. Apar modificări structurale ale lipoproteinelor ca urmare a oxidării LDL și glicozilării de către AGE. Creșterea stresului oxidativ asociat factorilor de risc cardiovasculari duce la apariția leziunilor vasculare și creșterea permeabilității celulelor endoteliale disfuncționale pentru LDL, urmate de oxidarea acestora în intima arterială. Drept consecință, sunt eliberați o serie de factori de creștere celulară și profibrotici, sporind proliferarea celulelor

musculare netede și producerea de colagen în exces, cu inițierea formării plăcii de aterom [6, 23].

Din cauza persistenței factorilor ce induc disfuncția endotelială (fumat, DZ, HTA, dislipidemie, obezitate, factori genetici, microalbuminurie), placa de aterom va evolua spre stadiul de vulnerabilitate, instabilizată, și se poate complica prin eroziune sau ruptură.

### ROLUL INHIBITORULUI ACTIVATORULUI DE PLASMINOGEN-1

PAI-1 este sintetizat în diferite tipuri de celule și țesuturi: ficat, splină, adipocite, hepatocite, trombocite, megacariocite, macrofage, celule endoteliale [28]. PAI-1 formează legături covalente cu activatorul tisular de plasminogen și oprește degradarea fibrinei activate, prevenind formarea plasminei din plasminogen [23; 28, p. 1881]. PAI-1 joacă un rol important în dezvoltarea aterosclerozei și a evenimentelor trombotice acute (tromboza venoasă profundă și infarctul miocardic). Activatorul tisular al plasminogenului și PAI-1 influențează în mod direct formarea și degradarea cheagului de sânge și, prin urmare, se poate utiliza pentru determinarea riscului de tromboză arterială. PAI-1 constituie o moleculă proinflamatorie, procoagulantă și profibrotică. PAI-1 este exprimată în țesuturile afectate (inclusiv miocard și creier), iar raportul PAI/t-PA reprezintă un indicator al stării sistemului fibrinolitic, respectiv al riscului de tromboză și AVC ischemic.

Trebuie de remarcat rolul important al acestor molecule în aterogeneză. Un eveniment major care stă la baza aterosclerozei este inhibarea fibrinolizei ca urmare a concentrației și activității sporite a PAI-1, care constituie, în esență, un indicator al fibrinolizei ineficiente. Aceste tulburări duc la formarea trombilor și destabilizarea plăcii aterosclerotice. S-a demonstrat legătura dintre hiperglicemie și creșterea concentrației de PAI-1 în plasma sanguină în multe patologii, inclusiv SM, diabet și obezitate. Datele recente demonstrează cu certitudine rolul PAI-1 în progresia creșterii țesutului adipos și reglementarea proceselor insulin-dependente în adipocite. PAI-1 stimulează migrarea limfocitelor și neutrofilelor în zona inflamației.

Există dovezi preliminare că PAI-1 poate fi un factor ce predispozează la formarea de plăci încărcate cu lipide în sistemul vascular mai degrabă decât plăcile relativ bogate cu celule. Conținutul ridicat de lipide poate predispozează aceste plăci la rupere și precipita evenimente vasculare acute. Sobel și colegii au cercetat colorarea imunohistochimică a specimenelor arterelor coronariene umane privind conținutul PAI-1 la subiecții cu și fără diabet. Materialul ateromatous la pacienții cu DZ a fost bogat în PAI-1 comparativ cu cel obținut de la pacienții nediatectici. În afară de funcția

de reglare a sistemului de fibrinoliză, PAI-1 este, de asemenea, un agent care afectează remodelarea structurilor matriceale. Datele experimentale și clinice sugerează că PAI-1 este nu numai biomarker, ci și unul dintre cei mai importanți mediatori ai bolilor sistemice cum ar fi bolile vasculare, astmul, cancerul, rezistența la insulină, obezitatea.

### ROLUL PRODUSELOR PROTEICE DE OXIDARE AVANSATĂ

Condițiile care predispun la SM sunt asociate cu creșterea stresului oxidativ și a inflamației. Stresul oxidativ dereglează funcția endotelială și poate juca un rol important în patogeneza aterosclerozei [27]. *Produsele proteice de oxidare avansată* (PPOA) au fost propuse ca posibili markeri ai leziunilor oxidative.

Stresul oxidativ joacă un rol central în patogeneza SM și în progresia complicațiilor sale. Hiperglicemia și inflamația din cadrul SM induc hiperproducția speciilor reactive de oxigen. Cea mai importantă formă de specie reactivă de oxigen este anionul superoxid, care este rapid neutralizat *in vivo* de enzimele anti-oxidante și, în cazul disfuncției endoteliale, oxidează NO producând peroxinitrat generând cascada de formare a speciilor reactive de oxigen care conduce la oxidarea carbohidraților, lipidelor, proteinelor [20].

Stresul oxidativ este frecvent cauzat de hiperproducerea NADPH oxidazei cu sinteza ulterioară a speciilor reactive de oxigen (ROS) și reducerea biodisponibilității NO [29, p. 230-231]. Fagocitele activate sunt o altă sursă de ROS: neutrofilele conțin mieloperoxidaza, care catalizează reacția între ioni de clorură și peroxidul de hidrogen pentru a genera acidul hipocloros. Acidul hipocloros oxidează proteinele, în special albumina, producând PPOA.

PPOA poate juca un rol important în extinderea și persistarea atât a stresului oxidativ, cât și a inflamației prin activarea neutrofilelor, monocitelor și limfocitelor-T. În cadrul unei cercetări s-a examinat nivelul PPOA la 60 de pacienți cu SM prin divizarea acestora în două grupe: pacienții care primeau tratament cu metformină și grupul de control care nu primea tratament, studiul dat demonstrând o descreștere semnificativă a nivelului PPOA (49%) doar în grupul tratat cu metformină (850 grame o dată pe zi timp de un an) [30, p. 896].

La subiecții obezi, nivelurile crescute de PPOA au fost corelate cu obezitatea centrală, trigliceridemia, peroxidarea lipidelor și insulinemia, și se reduc odată cu pierderea în greutate. Într-un grup mic de subiecți obezi, Frohnert și colegii [31] au depistat concentrații mai mari de PPOA în țesutul adipos subcutanat,

care a corelat pozitiv cu adipozitatea și concentrațiile plasmatiche ale acizilor grași liberi. Într-un alt studiu, femeile obeze au prezentat niveluri crescute de PPOA în plasmă în comparație cu persoanele de control. Nivelurile PPOA au fost mai ridicate la cei cu DZ și au fost asociate cu concentrațiile ridicate de rezistină, TNF-alfa și interleukina-6.

Odetti și colab. au demonstrat că conținutul plasmatic al PPOA la subiecți cu diabet zaharat tip 2 a fost ușor, dar nu semnificativ mai mare în comparație cu subiecții normali. În același grup la pacienții diabetici s-a observat, de asemenea, o corelație între hemoglobina glicozilată, rezistența la insulină și PPOA.

Niveluri ridicate de PPOA s-au constatat la pacienții cu diabet necontrolat medicamentos. Acești indicatori au corelat pozitiv cu trigliceridemia și mai ales la cei cu complicații cardiovasculare. Nivelul PPOA a fost ridicat în plasma și urina pacienților cu DZ tip 2 complicat cu nefropatie, acesta fiind asociat cu albuminuria și progresarea bolii renale [30, p. 196].

Tratamentul antihipertensiv cu perindopril (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) și hidroclorotiazidă, timp de 45 zile, a redus nivelul PPOA și a sporit activitatea superoxid-dismutazei, a catalazei și a concentrațiilor NO la subiecții hipertensivi [31].

Hiperlipidemia este asociată cu stresul oxidativ și inflamația. La subiecții cu hipercolesterolemie s-a constatat o corelație între colesterolul total și nivelurile de proteine carbonilate, precum și o diferență în grupări carbonil la subiecții cu colesterolul total între 200-240 mg/dl și cei cu colesterol total peste 240 mg/dl. Nivelul PPOA a fost corelat pozitiv cu trigliceridemia la un grup heterogen de pacienți spitalizați. La subiecții cu DZ și dislipidemie, tratamentul cu statine a scăzut nivelurile de grupări carbonil, iar grupările tiol au fost corelate invers cu apolipoproteinele B și pozitiv cu apolipoproteinele A [32].

### CONCLUZII

Sindromul metabolic reprezintă un grup de factori de risc pentru patologia cardio-cerebro-vasculară. Defectul primar în SM este rezistența la insulină, acesta ulterior determinând un statut proinflamator, protrombotic și un grad de expresie înalt al stresului oxidativ. Este necesară explorarea continuă a mecanismelor patofiziologice subiacente implicate în SM și în patologiiile asociate acestuia cu scopul de a înțelege mai bine legătura dintre sindromul dat și evenimentele vasculare și de a elabora noi strategii de tratament. Identificarea grupurilor de pacienți cu risc crescut de dezvoltare a bolii cardio- și cerebrovasculare în urma prezenței sindromului metabolic, în particular la subiecții

care au deja factori de risc vascular și inițierea precoce a tratamentului farmacologic și non-farmacologic reprezintă o etapă importantă a profilaxiei evenimentelor vasculare.

## BIBLIOGRAFIE

- Zota E., Efremova D., Groppa S. Accidentul vascular cerebral în Republica Moldova: aspect medico-sociale. Archives of the Balkan Medical Union. 2015, p. 189-193.
- Atabek M. E., Keskin M., Yazici C. et al. Protein oxidation in obesity and insulin resistance. Eur J Pediatr, 2006, 165 (11):753-756.
- Groppa S., Zota E. Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vasculare cerebrale. Revista de știință, inovare, cultură și artă Akademos. 2008, nr. 3(10), p. 70-74.
- Moraru A., Pascal O., et al. Protocol clinic național, Reabilitarea medicală a bolnavului cu accident vascular cerebral. Chisinau, 2012.
- Irace C., Cortese C., Fiaschi E. et al. Components of the Metabolic syndrome and Carotid Atherosclerosis. Role of Elevated Blood Pressure, Hypertension Journal, 2005. 45: 597-601.
- Sacco R. L., Benjamin H. L., Broderick I. P., et al. American Heart Association Prevention Conference. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. Stroke, 1997.
- Brandon P. Lucke-Wold, Ryan C. Turner, et al. Metabolic Syndrome and Its Profound Effect on Prevalence of Ischemic Stroke. AMSRJ, 2014, pag. 29-38.
- Gami A. S., Witt B. J., et al. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. Journal of the American College of Cardiology. 2007, 49(5): 403-414.
- Paul B. Nolan, Graeme Carrick-Ranson, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. Prev Med Rep. 2017, 7: 211-215.
- Groppa S., Ciobanu N., Efremova D. Studiul sindromului metabolic în populația unei comunități rurale din Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2016; 3(53): 146-150.
- Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367:1747-1757.
- Najarian R. The American Stroke Association's 29th International Conference, San Diego, 2004: 5-7.
- Rodriguez-Colon S., Jingping M., et al. Metabolic Syndrome Clusters and the Risk of Incident Stroke. The ARIC Study. AHA Journals, 2008:201-206.
- Berger K., Schulte H., Stogbauer F., Assmann G. Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. Prospective Cardiovascular Muenster Study. Stroke, 1998, 29(8): 1562-1566.
- Sacco R. L., Benson R. T., et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. JAMA, 2001, 285(21), 2729-2735.
- Engstrom G., Lind P., Hedblad B., et al. Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke. Stroke, 2002, 33(12): 2744-2749.
- Milionis H. J., Liberopoulos E., Goudevenos J., et al. Risk factors for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly individuals. Int J Cardiol, 2005, 99(2): 269-275.
- Fereshteh Ashtari, Mehri Salari, Ashraf Aminoroaya. Metabolic syndrome in ischemic stroke. A case control study. Journal of Research in Medical Sciences, 2012, pag. 167-170.
- Springer T. A. Adhesion receptors of the immune system. Nature, 1990, 3: 346-425.
- Strauss W., Iree M. Molecular characterisation of atherosclerosis, 2007, pag. 1-7.
- Barzilay J. I., Freedland E. S. Inflammation and its relationship to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and endothelial dysfunction. Metabolic syndrome and related disorders, 2003,1(1): 54-67.
- Schneiderman J., Sawdey M. S., Keeton M. R., et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1992, 89(15):6998-7002.
- Park J. Y., Takahara N., Gabriele A., et al. Induction of endothelin-1 expression by glucose. An effect on protein Kinase C activation. Diabetes, 2000, 49; 1239-48.
- Guerci B., Bohme P., Kearney-Schwartz A., et al. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Diabetes Metab, 2001, 27:436-47.
- Deedwania P. C. Diabetes is a vascular disease: the role of endothelial dysfunction in pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes. Cardiol Clin, 2004, 22:505-509.
- Inoguchi T., Li P., Umeda F., et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. Diabetes 2000; 49:1939-1945.
- Yasar Yildiz S., Kuru P., Toksoy Oner E., Agirbasli M. Functional Stability of Plasminogen Activator Inhibitor-1. The Scientific World Journal 2014.
- Vaughan D. E. PAI-1 and atherothrombosis. J Thromb Haemost. 2005, 3(8):1879-83.
- Barbato J. E., Zuckerbraun B. S., et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and the metabolic syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289:228-236.
- Frohnert B. I., Sinaiko A. R., Serrot F. J., et al. Increased adipose protein carbonylation in human obesity. Obesity 2011, 19(9):1735-1741.
- Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Warwas M. Markers of oxidative protein damage in plasma and urine of type 2 diabetic patients. Br J Biomed Sci, 2009, 66(4):194-199.
- Kedziora-Kornatowska K., Czuczejko J., et al. Effects of perindopril and hydrochlorothiazide on selected indices of oxidative stress in the blood of patients with essential hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006, 33(8):751-756.