

PROCESELE INFLAMATOARE VASCULARE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT

C. Dudea, E. Mody*, Ligia Bancu, Simona Bătașă, Gina Suciu,
Smaranda Demian, Corina Ureche, R. Macavei

Clinica Medicală nr 1

*Disciplina de biochimie clinică

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Concepțiile despre aterogeneză au evoluat de-a lungul timpului, trecând de la conceptul "metabolic", de dereglare a metabolismului colesterolului, la cel al lipidelor (lipoproteinelor), apoi la relevarea rolului sistemului trombocitar și al proceselor de coagulare-fibrinoliză (1, 3, 13, 18). A venit apoi rândul punerii în evidență a "reacțiilor" care se petrec în peretele vascular, ca răspuns la diverse agresiuni (3, 5, 6, 10, 18). Peretele vascular prezintă o particularitate unică în organism, în sensul că nu are capilare, astfel încât aprovizionarea cu oxigen și substanțe energetice și "spălarea" de deșeurile metabolice se face printr-un proces special de circulație a lichidelor și substanțelor conținute în acestea în sens unic dinspre lumenul vascular, prin endoteliu, țesut subendotelial și lamina elastică internă, spre capilarele limfatice și sangvine din straturile externe ale mediei peretelui arterial.

În ultima vreme s-a relevat rolul proceselor inflamatoare (1, 3, 6, 9, 16) și chiar al unor procese imunologice din peretele vascular în aterogeneză (8, 9, 11, 15, 17).

Astăzi se concepe că aterogeneza este un proces complex (1, 3, 19), în care rolul esențial îl joacă modificările pe care le suferă *endoteliul vascular* (arterial). Acesta poate să fie *lezat* (adică să prezinte discontinuități), sau *"activat"*, termen prin care se înțelege că endoteliul suferă o modificare a permeabilității sale, care crește pentru anumite categorii de molecule (de exemplu, lipide) sau celule (miocite) (5).

Leziunea sau activarea endotelială se produce sub acțiunea stresului hemodinamic (creșterea presiunii intraarteriale, turbulențe în imediata vecinătate a deschiderii ramurilor arteriale sau a curburilor arteriale etc.), a stresului biochimic (prezența unor molecule mari și foarte mari, cum sunt de exemplu unele lipoproteine (3, 13)), dar și a agresiunii unor toxine

microbiene (8), a unor virusuri (4) sau a complexelor imune circulante (6, 15). În interacțiunea dintre endoteliu și acești factori agresivi intravasculari intervine în mod esențial sistemul trombocitar - principalul factor "de legătură" dintre conținutul și conținătorul vascular -, a cărui capacitate de reacție este modificată în ateroscleroză (2), astfel că microtrombii trombocitari intravasculari și parietali care se produc în "reacție" sunt mai numeroși, tind să aibă o durată de viață mai prelungită și aderă mai frecvent și durabil la endoteliu, pe care-l "activează". Este ca și cum *mecanismele "de reparare" a leziunilor endoteliale* depășesc pragul fiziologic și induc procese cu caracter patogen. Se știe apoi că sistemul trombocitar, de la un moment dat al reacțiilor sale, intervine și în procesele de coagulare-fibrinoliză (18).

O dată produsă leziunea sau activarea endotelială, se declanșează în continuare o serie de *reacții biologice de tipul general al proceselor inflamatoare vasculare* și în care se cuprind:

-*Afluxul crescut al lipoproteinelor din plasmă în stratul subendotelial, intimă*; este vorba mai ales de lipoproteinele "aterogene", cu densitate mică și foarte mică (LDL și VLDL), care depășesc concentrația până la care pot fi "drenate" ("antrenate") spre limfaticile din media arterială, de către lipoproteinele "protectoare", antiaterogene, cu densitate mare (HDL); acumularea lipidelor în intimă va antrena macrofagele și "depozitarea":

-*Migrarea de monocite din sânge în intimă*, aceste celule devenind aici *macrofage*, înglobând colesterol, până la transformarea lor în celule spumoase (16);

-*Migrarea din media peretelui arterial, prin lamina elastică internă, în inimă, a unor miocite, care proliferază aici și se transformă din celule contractile, în celule metabolice, macrofagice* (12); de notat că migrarea și proliferarea miocitelor în intimă (chiar cu caracter monoclonal) se face sub acțiunea unui factor mitogen de origine trombocitară (14), eliberat în cantitate mai mare de numărul crescut de microtrombi trombocitari degranulați;

-*Migrarea unor limfocite în intimă* (prin mecanisme și cu rol încă insuficient cunoscute);

-*Modificări calitative ale substanțelor din matricea țesutului colagen al intimei*, apărând tipuri patologice de colagen și glucoproteine, care nu există în mod normal;

În final, după mai mult timp și dacă procesele se repetă, pe lângă proliferarea celulară amintită, în intimă se produce un *proces de scleroză*, mai ales în jurul aglomerărilor de celule care au încorporat colesterol (din care o parte, în urma necrozelor celulare, devin "depozite" inerte extracelulare de colesterol) și *astfel se produce placa aterosclerotică*, definitorie pentru boală (19).

Pe fața internă a endoteliului arterial, tot ca o consecință a proceselor inflamatoare, se produc frecvent *trombi* locali, parietali, care apoi în parte se resorb, iar în parte "se organizează" prin infiltrare cu celule și proliferare conjunctivă, cu endotelizare secundară: prin repetiție, se pot suprapune straturi succesive, "ca foile de ceapă", atât de caracteristice plăcilor aterosclerotice.

Rezultă că procesele inflamatoare de la nivelul endoteliului și întimei (dar care se extind atât spre straturile profunde ale mediei, cât și spre conținutul intravascular) acționează atât ca *mecanisme "declanșatoare"*, de inițiere a aterogenezei, cât și ca *mecanisme care întrețin în permanență dezvoltarea procesului de formare a leziunilor aterosclerotice și a complicațiilor acestora* (trombozele).

Ținând seama de acest caracter permanent, continuu, al proceselor inflamatoare vasculare din ateroscleroză, ne-am propus să studiem felul în care se comportă testele de laborator care sunt considerate ca indicatoare ale prezenței unor procese inflamatoare intravasculare (tocmai prin faptul că modificările acestor teste sunt bine cunoscute din utilizarea lor în multe alte boli - variate ca mecanisme și cauze - dar în care există în mod evident un proces inflamator). Am căutat să utilizăm cât mai multe teste (pentru a vedea că există concordanță). S-a efectuat în același timp o explorare complexă a modificărilor pe care le prezintă lipidele sanguine, a căror comportare și semnificație este de altfel bine statuată în literatura medicală (2).

Au fost investigați 147 de pacienți cu cardiopatie ischemică (CI), această boală fiind în general considerată ca indicatorul principal al aterosclerozei. Lotul a fost selectat dintr-un număr mai mare, din care s-au exclus apoi cazurile care fie prezentau date incomplete, fie prezentau și alte afecțiuni, care ar fi creat probleme în interpretare. În cele ce urmează este prezentată o sinteză a datelor (detalii au fost expuse în alte lucrări anterioare) (2, 9).

S-au constituit 4 loturi inițiale de studiu, dar în lucrarea de față este prezentată doar o sinteză comparativă a datelor obținute pe totalul pacienților, pe cazurile de CI fără diabet zaharat (DZ) (122 cazuri) și pe cazurile de CI cu DZ non-insulinodependent (25 de cazuri), deoarece pe parcursul culegerii și prelucrării datelor au reieșit unele diferențe la pacienții cu DZ.

Un număr de 37 de pacienți care nu prezentau CI sau DZ au servit ca lot martor pentru validarea valorilor normale ale testelor utilizate.

Rezultatele sunt prezentate în tabel, într-o primă coloană fiind valorile normale, apoi media (și deviația standard - DS) pe totalul cazurilor studiate, apoi media numai pe cazurile de CI fără DZ și în fine, media pe cazurile de CI cu DZ. În această ordine sunt prezentate și datele analitice pentru fiecare test. S-au constatat următoarele:

Proteinemia totală: față de normal (70 ± 10 g/l) se constată o creștere la 78,19 (77,96 - 79,31) g/l.

Fracția *albuminelor* scade de la normal ($55\pm 5\%$) la 43,15 (43,15 - 42,64)%.

Alfa-1-globulinele cresc de la $2\pm 1\%$ la 4,23 (4,14 - 4,64)%.

Alfa-2-globulinele cresc de la $8\pm 2\%$ la 15,44 (15,31 - 16,44)%.

Beta-globulinele nu prezintă modificări semnificative.

Gama-globulinele cresc de la $18-20\pm 2\%$ la 24,51 (24,45 - 24,80)%

Raportul albumine/globuline scade de la 1 - 1,5 la 0,757 (0,759 - 0,736).

Glucidele totale legate de proteine (glucoproteinele - GP) în ser prezintă o ușoară creștere de la $4\pm 0,2$ g/l la 4,448 (4,435 - 4,666) g/l.

Glucoproteinograma obținută prin electroforeză prezintă modificări similare cu proteinograma arătată mai sus, în sensul că:

-*glucoproteinele legate de albumine* (GP-alb) scad ușor, de la $15\pm 2\%$ la 13,73 (13,80 - 10,50)%;

-*GP-alfa-1-globulinele* cresc de la $16\pm 2\%$ la 19,61 (19,20 - 22,01)%;

-*GP-alfa-2-globulinele* cresc de la $26\pm 3\%$ la 36,54 (35,80 - 39,50)%.

-*GP-beta-globulinele* prezintă o scădere nesemnificativă, de la $22\pm 2\%$ la 21,24 (21,30 - 21,00)%.

-*GP-gamaglobulinele* prezintă o scădere netă de la $12\pm 2\%$ la 8,38 (8,60 - 7,50)%, aici fiind o deosebire față de ceea ce se observă în proteinogramă.

Activitatea antiproteazică a serului scade de la $2\pm 0,2\%$ U/l la 1,40 (1,5 - 1,0) U/l.

Gama-glutamyl-transpeptidaza serică crește foarte evident, de la 15 ± 5 U/l la 64,20 (57,5 - 96,0) U/l.

Fibronectina, care în mod normal se găsește în cantități mici în ser (200 ± 50 mg/l) crește evident la 400,85 (401,04 - 392,02) mg/l.

Proteina C reactivă, care în mod normal nu se pune în evidență în ser, a fost prezentată în 36% din totalul cazurilor (în 32,54% din cazurile cu CI și în 50% din cazurile cu DZ).

Tipizarea glucoproteinelor plachetare arată că cele trei tipuri de GP prezintă o creștere față de normal, pe seama reziduuului:

-*tipul I* crește de la $16\pm 3\%$ la 18,60 (19 - 17)%;

-*tipul II* crește de la $30\pm 3\%$ la 33,64 (33,3 - 35)%;

-*tipul III* crește de la $35\pm 3\%$ la 39,62 (39,4 - 40,5)%;

-*reziduul* scade de la 19% la 8,14%.

Imunoelectroforeza a arătat următoarele modificări ale proporției tipurilor de imunoglobuline:

-*IgA* suferă variații nesemnificative: de la $2\pm 0,5$ g/l la 2,23 (2,25 - 2,16) g/l;

-*IgG* crește net de la 10 ± 5 g/l la 17,88 (17,67 - 18,92) g/l;

-*IgM* crește ușor de la $1\pm 0,5$ g/l la 1,69 (1,65 - 1,86) g/l.

Complexele imune totale circulante în sânge, care normal sunt sub 50 U, cresc la 105,95 (106,53 - 105,23) U PEG.

Fracția C₃ a complementului scade de la $1 \pm 0,5$ g/l la 0,61 (0,64 - 0,48) g/l, deci există un consum de complement.

Sideremia (care scade în inflamații) prezintă în lotul studiat valori de 13,92 micromoli/l (14,4 - 12,0) în loc de 20 ± 5 micromoli/l.

Cupremia (care crește în inflamații) prezintă în lotul studiat valori de 25,88 micromoli/l (25,1 - 29,0), în loc de 20 ± 5 micromoli/l.

Electrolitii serici au prezentat următoarele valori:

-*natremia* prezintă o creștere nesemnificativă, de la 140 ± 7 mmol/l la 141,0 mmol/l;

-*kaliemia* prezintă o scădere ușoară de la 4 ± 0 mmol/l la 3,28 mmol/l (3,55 - 3,30);

-*calcemia* prezintă o scădere de la $2,4 \pm 0,2$ mmol/l la 2,16 (2,15 - 2,20) mmol/l;

-*magneziemia* scade ușor de la $0,9 \pm 0,2$ mmol/l la 0,864 (0,88 - 0,80) mmol/l.

Discuții

Cea mai importantă constatare cu caracter general care s-a desprins din studiu este aceea că *practic toate testele care pot indica un proces inflamator sunt pozitive în aproape totalitatea cazurilor de CI*, indiferent de forma clinică pe care o prezintă aceasta (forma miocardiopatică, forma cu angină pectorală, forma cu infarct miocardic relativ recent, forma asociată cu diabet zaharat).

Modificările cele mai exprimate și semnificative privesc:

-Creșterea proteinemiei totale, a fracției alfa- și gamaglobulinelor, scăderea fracției albuminelor și a raportului albumine/globuline;

-Creșterea cantității glucidelor legate de proteinele plasmatice, a fracției glucoproteinelor (GP) legate de alfa-globuline și scăderea fracției GP-albuminelor și GP-gamaglobulinelor;

-Cele trei tipuri de GP plachetare cresc (pe seama rezidului).

-Activitatea antiproteazică a serului scade, iar gama-glutamil transpeptidaza crește net;

-Proteinele considerate "specifice" pentru inflamație: fibronectina și proteina C reactivă sunt prezente sau net crescute într-un număr mare de cazuri;

-Sideremia, cupremia și electrolitemia prezintă modificări similare cu cele care se întâlnesc în alte procese inflamatoare evidente;

-Proteinele imunitare relevă: o creștere a IgG și IgM și a complexelor imune totale circulante, concomitent cu scăderea fracției C₃ a complementului (consum de complement).

O altă constatare importantă este aceea că *modificările de tip inflamator vascular ale testelor studiate sunt mai exprimate în cazurile cu diabet zaharat decât în cazurile de CI fără DZ*. Astfel, devierile în sensul semnificației de inflamație sunt mai exprimate în cazurile de DZ mai ales în ce privește: proteinemia totală, raportul albumine/globuline, alfa-1 și alfa-2-globulinele. GP-legate de albumine și de alfa-globuline, gama-glutamil-transpeptidaza, prezența proteinei C reactive, tipurile II și III ale GP plachetare, modificările sideremiei și cupremiei și scăderea complementului C₃. Comparativ, modificările au fost mai puțin exprimate în cazurile de DZ decât în CI fără DZ în ce privește: activitatea antiproteazică a serului, creșterea concentrației fibronectinei și tipului I de GP plachetară.

Gradul mai exprimat al modificărilor indicatoare pe proces inflamator în cazurile cu DZ sugerează că în aceste cazuri, pe lângă inflamația proprie procesului de aterogeneză, se mai adaugă și o componentă proprie de vasculită datorată însăși diabetului zaharat. Aceasta ar explica de ce în DZ leziunile arteriale, inclusiv cele de tip aterosclerotic, au tendința de a evolua mai repede spre complicații vasculare majore: cardiopatie ischemică, accidente vasculare cerebrale, arteriopatii periferice până la cangrenă, boli renale și oculare etc.

Concluzia generală care se desprinde din studiu este aceea că testele biochimice care pot indica un proces inflamator sunt modificate în acest sens în practic toate cazurile de CI (și deci de ateroscleroză în general), cu caracter persistent, ceea ce constituie încă un argument că în ateroscleroză există de la început și pe tot parcursul ulterior al bolii un proces inflamator în peretele vascular (și cu "răsunet" în sângele circulant). Acest proces inflamator vascular este mai accentuat în cazurile cu DZ. /

Ca o consecință firească a acestei constatări, trebuie revizuite mijloacele de tratament și profilaxie a aterosclerozei și prin prisma felului în care ele influențează în sens favorabil procesele inflamatoare.

Observația clinică mai veche după care în DZ leziunile aterosclerotice - și vasculare în general - au tendința de a evolua mai repede, inclusiv și la vârste mai tinere, capătă un suport mai obiectiv prin constatarea că modificările testelor de inflamație (vasculară) sunt mai exprimate ca în CI fără DZ. Acesta este un argument în plus pentru necesitatea depistării și tratării corecte, cât mai precoce și permanentă a DZ, nu numai în cazul arteriopatiilor periferice, ci și al cardiopatiei ischemice și, în general, al tuturor bolilor cu substrat vascular și în care DZ poate juca un rol tiopatogenetic oarecare.

Tabel

Modificările testelor indicatoare de procese inflamatoare în
cardiopatia ischemică și diabetul zaharat

Test	Val. norm.	Unit măș.	Total		Card. isch.		Diabet zah.	
			Media	D.S.	Media	D.S.	Media	D.S.
Proteinemie totală	7±10	g/l	78,19	6,96	77,96		79,31	
Rap. Alb/glob	1±1,5	%	0,757		0,759		0,736	
Albumine	55±5	%	43,13	5,45	43,15		42,64	
alfa-1-glob.	2±1	%	4,23	1,83	4,14		4,64	
alfa-2-glob.	8±2	%	15,44	2,88	15,31		16,44	
beta-glob.	12±2	%	12,00	1,73	12,11		11,28	
gamma glob.	18±2	%	24,51	2,55	24,45		24,80	
Glucide totale legate de prot.	4±0,2	g/l	4,448	0,375	4,441		4,666	
GP-albumine	15±2	%	13,73	2,61	13,80		10,50	
GP-alfa-1-glob.	16±2	%	19,61	2,74	19,20		22,01	
GP-alfa-2-glob.	26±3	%	36,54	3,075	35,80		39,50	
GP-beta-glob.	22±2	%	21,24	2,36	21,30		21,00	
GP-gamma glob.	12±2	%	8,38	2,37	8,60		7,50	
Activitatea antiproteazică a serului	2±0,2	U/l	1,40	0,9	1,5	0,7	1,0	2,0
Gama-glutamil- transpeptidaza	15±5	U/l	64,20	36,80	57,5	38,0	96	32,0
IgA	2±0,5	g/l	2,23	1,41	2,25		2,16	
IgG	10±5	g/l	17,88	2,18	17,67		18,92	
IgM	1±0,5	g/l	1,69	0,41	1,65		1,86	
C ₃	1±0,5	g/l	0,61	0,419	0,64		0,48	
C.I.	<50	UPEG	105,95		106,53		105,23	
Fibronectina Prot. C react.	200±50 % pozit.	mg/l	400,85 36%	4,608	401,04 32,5%		392,02 50%	
Sideremie	20±5	μmol/l	13,92	4,32	14,4	4,9	12,0	2,0
Cupremie	20±5	μmol/l	25,88	5,40	25,1	6,0	29,0	3,0
GP-plachetare								
-tip I	16±3	%	18,60	3,8	19		17	
-tip II	30±3	%	33,64	2,8	33,3		35	
-tip III	35±3	%	39,62	3,8	39,4		40,5	
-reziduu	3±19	%	8,14		8,3		7,5	
Na ⁺	140±7	μmol/l	141,0	3,38	141,0	3,6	141,0	25
K ⁺	4±5	μmol/l	3,28	0,46	3,55	0,4	3,30	0,7
Ca ⁺⁺	2,4±0,2	μmol/l	2,16	0,36	2,15	0,4	2,20	0,2
Mg ⁺⁺	0,9±0,1	μmol/l	0,864	0,18	0,88	0,2	0,80	0,1

D.S.=deviația standard; C.I.=complexe imune (circulante); C₃=fracția C₃ a complementului; U PEG=unități propilen-etil-glicol.

Bibliografie

1. *Cotran R.S., Munro J.M.*: Pathogenesis of Atherosclerosis. Recent Concepts. Ed. S.M. Grundy, A.G. Bearn, Hanley & Belfus, Philadelphia, 1988, 5-23;
2. *Dudea C. et al.*: Caracteristicile modificărilor lipidice în cardiopatia ischemică, în vederea comparației cu modificările inflamatoare vasculare. Sesiunea Științifică Anuală a Centrului de Cercetări Medicale Tg.-Mureș, 1989, vol. XV, 45;
3. *Dudea C.*: Stadiul actual al concepțiilor despre aterogeneză. Rev. med. 1989, 2, 201;
4. *Hajjar D.P. et al.*: Virus-induced Atherosclerosis (Herpes Infection) A.J.P. 1986, 122, 62;
5. *Hansson G.K., Bondjers G.*: Endothelial Dysfunction and Injury in Atherosclerosis. Acta Med. Scand. 1987, Suppl. 715, 11;
6. *Haynes D., Gershwin E.M.*: Vasculitis, in: *Wick G., Schwartz S., Förster O., Peterlick M.* (Ed), G. Fischer, Jena 1993, 422;
7. *Lau D.C.W.*: Atherosclerosis and Diabetes Mellitus., C.M.A.J. 1989, 140, 1446;
8. *Lopes-Virella, M.F., Virella G.*: Immunological and Microbiological Factors in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Clin. Immun. and Immunopathology, 1985, 37, 377;
9. *Módy E. et al.*: Prezența unor indicatori de modificări imunologice în cardiopatia ischemică; Sesiunea Științifică Anuală a Centrului de Cercetări Medicale Tg.-Mureș, 1989, vol. XV, 47;
10. *Nawroth P., Kiesel W., Stern D.*: The Role of Endothelium in the Homeostatic Balance of Haemostasis. Clinics in Haematology, 1985, 14, 531;
11. *Niculescu F., Rus H.G., Vlaicu R.*: Activation of the Human Terminal Complement Pathway in Atherosclerosis. Clin. Immun. Immunopathology, 1987, 45, 147;
12. *Nilsson J.*: Smooth Muscle Cells in the Atherosclerotic Process. Acta Med. Scand. 1987, Suppl. 715, 25;
13. *Patsch J.R.*: Atherosclerose. Pathophysiologie des Stoffwechsels der Plasmalipoproteine. in: *Wick G., Schwartz S., Förster O., Peterlick M.* (Ed), G. Fischer, Jena 1993, 442;
14. *Ross R.*: Growth Factors in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Acta Med. Scand. 1987, Suppl. 715, 33;
15. *Scheiffarth F., Baenkler H.W.*: Klinische Immunologie, 2. Aufl. G Fischer, Jena 1992, 360;
16. *Schwartz C.J. et al.*: Monocyte Macrophage Participation in Atherogenesis: Inflammatory Components of Pathogenesis. Seminars in Thrombosis and Haemostasis, 1986, 12, 79;

17. *Termijtelen A.*: Überprüfung der immunologische Reaktionsfähigkeit, in: *De Van den Twell J.G.* (Ed) Das menschliche Abwehrsystem. Spectrum der Wissenschaft, Heidelberg, 1992, 83;

18. *Thilo-Körner D.S.S.*: Interaktionen zwischen Gefäßwandendothel und dem Gerinnungs- und Fibrinolysesystem. Med. Welt, 1987, 38, 443;

19. *Ylä-Harttula S.*: Development of Atherosclerotic Plaques. Acta Med. Scand. 1986, Suppl 701, 7.

VASCULAR INFLAMMATORY PROCESSES IN ISCHAEMIC CARDIOPATHY AND DIABETES MELLITUS

*C. Dudea, E. Mody, Ligia Bancu, Simona Băjagă, Gina Suciu,
Smaranda Demian, Corina Ureche, R. Macavei*

Lately it has been thought that the inflammatory and even immunological processes in the arterial wall have an important role in the complex process of atherogenesis. Thus, we have studied 122 cases of ischaemic cardiopathy (IC) and 25 cases of IC associated with non-insulindependent diabetes mellitus (DM), which underwent a series of laboratory tests that can show the existence of an inflammatory process.

It has been found that in all the cases studied almost all the tests showed modifications of a type encountered in other apparent inflammatory processes. So it is possible to deduce that the inflammatory processes have a role not only in starting the process of atherogenesis, but they also have a further permanent practical action, contributing to the formation of atheromatous platelets and to their complications. The modifications of the tests indicating inflammation generally are more obvious in DM cases, in which both the effects of atherosclerosis and those of diabetic angiopathy are present. Hence the practical necessity of detecting as early as possible, just in preclinical stages, the presence of DM in order to complete adequately the prophylactic measures for atherosclerosis in general, including for IC.

Sosit la redacție: 17 noiembrie 1993