

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
‘NICOLAE TESTEMIȚANU’**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: [616.831-005/009.86]:616-008.9

**CIOBANU NATALIA**

**PARTICULARITĂȚI PATOGENICE ALE ACCIDENTULUI VASCULAR  
CEREBRAL ISCHEMIC LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC**

**321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Conducător științific:**

**Groppa Stanislav**  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar, academician al AȘM

**Consultant științific:**

**Ciobanu Lucia**  
doctor habilitat în științe medicale,  
conferențiar cercetător

**Autor**

**Ciobanu Natalia**

**CHIȘINĂU, 2020**

© Ciobanu Natalia, 2020

## CUPRINS

<b>ADNOTARE (română, rusă, engleză).....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA ABREVIERILOR .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCERE.....</b>	<b>10</b>
<b>1. ACTUALITĂȚI ÎN DOMENIUL DEREGLĂRILOR METABOLICE LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL.</b>	
1.1. Aspecte epidemiologice ale accidentului vascular cerebral.....	18
1.2. Subtipuri de accident vascular cerebral ischemic.....	19
1.3. Criterii de diagnostic ale sindromului metabolic.....	21
1.4. Epidemiologia sindromului metabolic.....	24
1.5. Corelații clinico-patogenetice dintre sindromul metabolic și riscul dezvoltării accidentului vascular cerebral.....	26
1.6. Rolul citokinelor inflamatorii în patogeneză accidentului vascular cerebral ischemic.....	38
1.7. Evaluarea ultrasonografică a arterelor carotide.....	44
1.8. Sinteza capitolului 1.....	46
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU</b>	
2.1. Materialul și designul cercetării.....	48
2.2. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor.....	50
2.3. Metodele de investigație aplicate în studiu .....	52
2.3.1. Metode de laborator .....	53
2.3.2. Metode instrumentale .....	55
2.4. Sinteza capitolului 2.....	57
<b>3. CARACTERISTICA CLINICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE</b>	
3.1. Caracteristica generală a grupului de studiu.....	58
3.2. Compararea loturilor de studiu.....	68
3.3. Sinteza capitolului 3.....	79
<b>4. CARACTERISTICA MARKERILOR IMUNO-INFLAMATORII, AFECTĂRII CEREBRALE ISCHEMICE, A STRESULUI OXIDATIV ȘI DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE LA PACIENȚII CU AVC ISCHEMIC</b>	
4.1. Cercetarea markerilor imuno-inflamatori în grupurile de studiu.....	80

4.2. Cercetarea markerilor afectării cerebrale ischemice în cele 2 loturi de studiu.....	90
4.3. Caracterizarea stresului oxidativ și a metaboliților oxidului nitric.....	94
4.4. Determinarea valorilor predictive de evoluție a accidentului vascular cerebral ischemic.....	103
4.5. Sinteza capitolului 4.....	106
<b>5. STATUTUL VASCULAR AL PACIENTILOR DIN LOTURILE STUDIATE. EXAMENUL ECOGRAFIC PRIN DOPPLER-DUPLEX AL VASELOR CAROTIDIENE, SEGMENTUL EXTRACRANIAN</b>	
5.1. Caracteristica structurii segmentului carotidian extracranian.....	109
5.2 Cercetarea corelației dintre markerii biologici și ultrasonografici de afectare ateromatoasă a vaselor carotidiene. ....	114
5.3. Sinteza capitolului 5.....	117
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMADĂRI PRACTICE.....</b>	<b>118</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>120</b>
<b>ANEXE.....</b>	<b>134</b>
<b>DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....</b>	<b>163</b>
<b>CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>164</b>

## ADNOTARE

### **Ciobanu Natalia. Particularități patogenice ale accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu sindrom metabolic**

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2020. Structura tezei: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 190 titluri, 110 pagini de text de bază, 37 tabele, 29 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 26 lucrări științifice.

**Cuvinte cheie:** sindrom metabolic, accident vascular cerebral, factor de risc, citokine inflamatorii, vase carotide. **Domeniul de studiu:** neurologie. **Scopul și obiectivele lucrării** vizează cercetarea particularităților complexului de dereglări metabolice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în relație cu markerii afectării cerebrale ischemice, markerii biologici și ultrasonografici de afectare vasculară aterosclerotică carotidiană și elaborarea unor criterii pentru prognozarea evenimentelor vasculare cerebrale în efortul de a dezvolta precoce metode terapeutice de prevenție. **Noutatea și originalitatea științifică:** s-a efectuat un studiu al complexului de dereglări metabolice la pacienții cu accident vascular cerebral (AVC) ischemic cu stabilirea relațiilor dintre factorii de risc ce compun sindromul metabolic (SM), subtipul de AVC ischemic, markerii biologici și ultrasonografici de afectare vasculară aterosclerotică carotidiană. S-au cercetat biomarkerii afectării cerebrale ischemice (citokine inflamatorii, proteina S-100 $\beta$ , MMP-9) în faza acută și rolul acestora în prognozarea recuperării funcționale. **Problema științifică soluționată în teză** rezidă în determinarea unui complex de factori de risc ce constituie SM la pacienții cu AVC, identificarea cărora va contribui la optimizarea stratificării riscului, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie primară și secundară și tratament. S-au elaborat criterii de prognostic a evoluției AVC cu recomandări ce țin de prevenție. **Semnificația teoretică:** au fost relevate particularitățile clinico-biochimico-dopplerografice ai factorilor de risc ce compun SM la pacienții cu AVC, rolul biomarkerilor cerebrali cu elaborarea în baza datelor obținute a unor criterii pentru prognozarea evenimentelor cerebro-vasculare. **Valoarea aplicativă a lucrării:** Implementarea în practică a criteriilor Federației Internaționale de Diabet, Asociației Americane de Cardiologie și Institutului Național al Inimii, Plămânului și Sângelui din 2009 de estimare a SM, de comun cu valorificarea markerilor cerebrali ischemici și Doppler-duplex al segmentului extracranian al vaselor carotidiene, care vor facilita diagnosticul precoce al SM și al componentelor sale, precum și riscul pentru un AVC primar sau repetat. **Implementarea rezultatelor științifice** s-a efectuat în activitatea clinică a catedrei de neurologie nr. 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a secției de Neurologie BCV și a Laboratorului științific de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

## АННОТАЦИЯ

Чобану Наталья. **Патогенные особенности ишемического инсульта у пациентов с метаболическим синдромом**, диссертация на соискание ученой степени доктора медицины, Кишинев, 2020. **Структура диссертации:** введение, 5 главы, выводы и рекомендации, библиография из 190 источников, 110 страниц основного текста, 37 таблиц, 29 рисунков. Результаты исследования опубликованы в 26 научных работах. **Ключевые слова:** метаболический синдром, инсульт, факторы риска, воспалительные цитокины, каротидные сосуды. **Область исследования:** неврология. **Цель и задачи работы** включают исследование особенностей комплекса метаболических нарушений у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в соотношении с маркерами церебрального ишемического поражения, биологическими и ультразвуковыми маркерами каротидного атеросклеротического поражения сосудов, и разработку ряда критериев для прогнозирования эволюции инсульта в попытке развить терапевтические методы профилактики. **Новизна и оригинальность исследований:** было проведено исследование метаболических нарушений у пациентов с ИИ с установлением отношений между факторами риска, составляющими метаболический синдром (МС), подтип ИИ, маркеры каротидного атеросклеротического поражения сосудов. Были исследованы биомаркеры ишемического поражения головного мозга (воспалительные цитокины, протеин S-100В, MMP-9) в острой фазе и их роль в прогнозировании функционального восстановления. **Решенная научная задача:** заключается в установлении комплекса факторов риска, составляющих МС у пациентов с ИИ, установление которых способствует оптимизации выделения групп риска, принятие мер первичной и вторичной профилактики. Были разработаны прогностические критерии развития ИИ. **Теоретическая значимость:** были соотнесены клиничко-биохимико-доплерографические особенности факторов риска, составляющих МС у пациентов с ИИ, роль церебральных биомаркеров с разработкой на базе полученных данных некоторых критериев для прогнозирования ИИ. **Практическая ценность работы:** применение критериев Международной Федерацией Диабета, Американской Ассоциацией Кардиологов и Национальным Институтом Сердца, Легкого и Крови (2009) по оценке МС, в совокупности с валификацией церебральных маркеров и ультразвуковое исследование экстракраниального сегмента каротидных сосудов, для раннюю диагностику МС а также и риска первичного или повторного ИИ. **Внедрение результатов:** принципы результатов данной работы использованы и успешно внедрены в повседневной практике Кафедры неврологии №. 2, Кишинёвский Государственный Университет Медицины и Фармации им. ‘‘Николая Тестемицану’’, отделение Неврологии Церебро-васкулярных заболеваний и Научной Лаборатории Церебро-васкулярных заболеваний и Эпилепсии Института Скорой Медицинской Помощи.

## SUMMARY

Ciobanu Natalia. **Pathogenic peculiarities of ischemic stroke in patients with metabolic syndrome**, thesis for the scientific degree of PhD, Chisinau, 2020. **Thesis structure**: introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography from 190 sources, 110 pages as basic text, 37 tables, 29 figures. The results obtained are published in 26 scientific works. **Key words**: metabolic syndrome, stroke, risk factor, inflammatory cytokines, carotid arteries. **Field of study**: neurology. **The aim and objectives** of the thesis target to investigate the peculiarities of metabolic syndrome in patients with ischemic stroke in relation with the markers of ischemic stroke, the ultrasonographic and biological markers of carotid atherosclerotic vascular damage and to elaborate some criteria for the outcome of cerebrovascular events in order to develop preventive therapeutic methods. **Novelty and scientific originality**: the study has been conducted on the cluster of metabolic syndrome (MS) risk factors in patients with ischemic stroke with setting the relationships between the risk factors making up the MS, ischemic stroke subtype and the biological and ultrasonographic markers of carotid atherosclerotic artery disease. There were investigated the biomarkers of the cerebral ischemic damage (inflammatory cytokines, MMP-9, protein S-100) in the acute phase and their role in the prognosis of functional recovery. **The scientific problem** highlight the role of MS in stroke, whose identification will contribute to the optimizations of risk stratification, early initiation of primary and secondary prophylaxis measures and treatment. There have been developed outcome criteria for stroke with recommendations related to prevention. **Theoretical significance**: have been revealed the clinical-biochemical-dopplerographic particularities of the risk factors making up MS in patients with stroke, the role of cerebral biomarkers in stroke patients, there have been elaborated some criteria for the prognosis of cerebrovascular events. **Practical value**: practical implementation of the criteria of International Diabetes Federation, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute in order to estimate the SM, practical use of ischemic cerebral markers and of ultrasound exam of the extra-cranial segment of carotid arteries which will facilitate the early diagnosis of its components, as well as the risk for stroke. **Implementation of the results** were made in the daily practice of Neurology Nr. 2 Department, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Cerebrovascular Disease Department and Scientific Laboratory of Cerebrovascular Disease and Epilepsy of IMSP Institute of Emergency Medicine.

## LISTA ABREVIERILOR

<b>ACC</b>	– Artera carotidă comună
<b>ACI</b>	– Artera carotidă internă
<b>AGE</b>	– Agenții finali de glicare avansată
<b>AHA</b>	– Asociația Americană de Cardiologie
<b>AOPP</b>	– Produsele proteice de oxidare avansată
<b>ARIC</b>	– The Atherosclerosis Risk in Communities Study
<b>AUC</b>	– Suprafața de sub nivelul curbei ROC
<b>AVC</b>	– Accident vascular cerebral
<b>CA</b>	– Circumferința abdomenului
<b>CI</b>	– Interval de încredere
<b>DZ</b>	– Diabet zaharat
<b>EDS</b>	– End diastolic velocity
<b>EGIR</b>	– European Group for the Study of Insulin Resistance
<b>FA</b>	– Fibrilație atrială
<b>FR</b>	– Factor de risc
<b>FW</b>	– Factorul von Willebrand
<b>HDL-colesterol</b>	– Lipoproteine cu densitate înaltă
<b>hsPCR</b>	– Proteina C reactivă înalt sensibilă
<b>HTA</b>	– Hipertensiunea arterială
<b>HVS</b>	– Hipertrofia de ventricul stâng
<b>ICAM</b>	– Molecula de adeziune intercelulară
<b>VCAM</b>	– Molecula de adeziune vasculară
<b>IDF</b>	– Federația Internațională de Diabet
<b>IL</b>	– Interleukina
<b>IM</b>	– Infarct miocardic
<b>IMC</b>	– Indicele masei corporale
<b>IMT</b>	– Grosimea intimei medii a arterei carotide
<b>IMV</b>	– Infarct miocardic vechi
<b>IR</b>	– Insulinorezistență

<b>LDL-colesterol</b>	– Lipoproteine cu densitate joasă
<b>MCP</b>	– Proteina monocit-chemotactică
<b>MMP-9</b>	– Matrix metaloproteinaza–9
<b>NCEP</b>	– National Cholesterol Education Program
<b>NO</b>	– Oxidul nitric
<b>NO2</b>	– Nitrat
<b>NO3</b>	– Nitrit
<b>NOS</b>	– Sintetaza oxidului nitric
<b>NHANES</b>	– National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NHLBI</b>	– Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge
<b>OMS</b>	– World Health Organisation
<b>p</b>	– Test de semnificație statistică
<b>PAI-1</b>	– Activatorul de plasminogen de tip 1
<b>PSV</b>	– Peak systolic velocity
<b>r</b>	– Indice de corelație
<b>ROC</b>	– Receiver-operating characteristic curves
<b>ROS</b>	– Specii reactive de oxigen
<b>RR</b>	– Risc relativ
<b>SM</b>	– Sindromul metabolic
<b>TAd</b>	– Hipertensiunea arterială diastolică
<b>TAs</b>	– Hipertensiunea arterială sistolică
<b>TC</b>	– Tomografie computerizată
<b>TG</b>	– Trigliceridele
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	– Factorul necrozei tumorale– $\alpha$
<b>TOAST</b>	– Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
<b>TTGO</b>	– Testul oral de toleranță la glucoză
<b>TXA2</b>	– Tromboxanul A2
<b>VLDL</b>	– Lipoproteine cu densitate foarte joasă

## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța problemei abordate.** Accidentul vascular cerebral (AVC) este una din cele mai importante 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, reprezentând a doua cauză de mortalitate în lume după cardiopatia ischemică și patologia oncologică [41, 56, 85]. De asemenea, AVC reprezintă cauza principală a invalidității și a spitalizării prelungite a pacienților. Cel puțin 30% din supraviețuitorii AVC sunt incomplet restabiliți, iar alte 20% necesită asistență în activitatea cotidiană, astfel impunând cheltuieli economice enorme. De asemenea, AVC-ul este a doua cauză de apariție a demenței și e cea mai frecventă cauză de epilepsie la vârstnici, precum și o cauză frecventă de depresie [2, 10, 40, 56, 182].

Accidentul vascular cerebral ischemic reprezintă aproximativ 80%-85% din toate AVC-urile. Incidența actuală a accidentelor vasculare cerebrale și lipsa unor măsuri eficiente de tratament au dus la necesitatea aprofundării cercetării factorilor de risc. Analiza factorilor majori de risc pentru AVC-urile ischemice evidențiază faptul că un loc important între aceștia îl ocupă unele componente definitorii ale sindromului metabolic sau aflați în strânsă relație cu acesta, precum: hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, diabetul zaharat, inactivitatea fizică, boala coronariană, prezența markerilor biologici de inflamație [2, 5, 11, 26, 42].

Sindromul metabolic reprezintă o constelație de factori de risc strâns înrudiți pentru boala cardiovasculară în general și cerebrovasculară în particular [2, 26]. În Republica Moldova au fost efectuate puține studii care ar arăta prevalența SM. Unul dintre ele ne prezintă o prevalență a SM în grupul de vârstă de peste 50 ani de 36,2% [29, 68]. Deci sindromul metabolic reprezintă o problemă îngrijorătoare de sănătate publică, dar mai îngrijorător este faptul că prevalența este în creștere. Conform unor studii prevalența sindromului metabolic la pacienții cu AVC ischemic variază între 46% și 65 % în dependență de criteriile utilizate pentru diagnosticul pozitiv de sindrom metabolic [19, 45].

Mulți investigatori au observat că obezitatea centrală, hipertensiunea arterială, rezistența la insulină, toleranța alterată la glucoză, dislipidemia coexistă frecvent la pacienți, dar numai începând cu Reaven în 1988 agregarea acestor factori a fost încadrată sub denumirea de sindrom X metabolic [131, 132].

De-a lungul timpului și denumirea acestui sindrom a fost modificată, propunându-se „sindromul de insulinorezistență“, „cuartetul morții“, „sindromul X metabolic“ și „sindromul dismetabolic“. Sindromul metabolic recunoaște mai multe definiții, formulate de diverse organizații mondiale de studiu. Pentru a simplifica cercetarea clinică și a stabili diagnosticul, în

1998 Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în 1999 Grupul European de Studiere a Insulinorezistenței (EGIR), în 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) și apoi Federația Internațională de Diabet (IDF) în 2005 propun noile criterii de diagnostic [132, 150].

La ora actuală, denumirea recomandată este de „sindrom metabolic“ și se utilizează definiția propusă în 2009 de Asociația Americană de Cardiologie (AHA), Federația Internațională de Diabet (IDF) și Institutul Național al Inimii, Plămânului și Sângelui (NHLBI) care are ca punct de pornire interrelațiile dintre factorii de risc metabolici: – rezistența la insulină; – dislipidemie aterogenă; – HTA; – obezitate; – defecte ale coagulării, inflamației și fibrinolizei [25, 162]. Definiția recomandată de Federația Internațională de Diabet (IDF) include aceleași criterii punând accent mai mult pe „creșterea circumferinței abdominale“. Ca urmare acestei definiții au fost stabilite 5 criterii de diagnostic [131].

Existența a minimum 3 criterii din cele 5 este suficientă pentru diagnosticul pozitiv al SM.

**Tabelui 1.** Criteriile pentru definirea sindromului metabolic [5, 131].

Criteriu	Limite pentru definiție
Creșterea circumferinței abdominale	Limite cu specificitate națională și populațională (europeni $\geq 94$ cm (bărbați), $\geq 80$ cm (femei) )
Nivelul crescut al trigliceridelor (sau tratament specific pentru hipertrigliceridemie)	$\geq 150$ mg/dl (1,7 mmol/l)
Nivelul scăzut al HDL-colesterol (sau tratament specific pentru HDL-colesterol scăzut)	$< 50$ mg/dl la femei ( $< 1,3$ mmol/l) $< 40$ mg/dl la bărbați ( $< 1$ mmol/l)
HTA (sau tratament antihipertensiv)	TAs $\geq 130$ mmHg și/sau Tad $\geq 85$ mmHg
Nivel crescut al glicemiei a jeun (sau tratament pentru hiperglicemie)	$\geq 100$ mg/dl ( $\geq 5,6$ mmol/l)

Asocierea dintre sindromul metabolic și AVC ischemic este mai mică decât în cazul bolii coronariene cardiace. În ghidurile pentru prevenția primară a AVC, realizate de Asociația Americană de Cardiologie și Stroke, sindromul metabolic este încadrat ca un factor de risc mai puțin documentat, dar, dată fiind prevalența ridicată a SM, cercetarea asocierii sale cu AVC este cu siguranță relevantă pentru a avea o mai bună înțelegere etiologică și pentru a identifica persoanele cu risc crescut pentru un eveniment vascular.

Unul din factorii etiologici de bază în dezvoltarea patologiei vasculare ischemice este ateroscleroza stenozantă extracraniană a arterelor brahiocefalice – 40% [41, 103] care în cazul sindromului metabolic este favorizată de către dereglarea metabolismului lipidic și un răspuns inflamator aberant. Sindromul metabolic la pacienții hipertensivi este însoțit de afectarea prin ateroscleroză a vaselor de calibru mare, afecțiunile având un grad sporit de risc de destabilizare a plăcii și apariție a complicațiilor [11, 47, 51, 60].

Deși nu există nici o îndoială că factorii de risc multipli cresc semnificativ riscul de evenimente cerebro-vasculare, sunt disponibile puține informații cu privire la impactul grupării factorilor de risc și relevanța clinică a fiecărui factor de risc în cadrul sindromului [116]. În acest scop mi-am propus de a analiza impactul sindromului metabolic și a componentelor sale asupra modificărilor peretelui vaselor cervicale, modificări aflate în strânsă legătură cu procesul accelerat de ateroscleroză inițiat precoce la acești pacienți. Prezența SM la pacienții cu boli vasculare aterosclerotice preexistente identifică pacienții cu risc crescut de AVC ischemic sau atac ischemic tranzitor [51].

**Scopul:** cercetarea particularităților complexului de dereglări metabolice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în relație cu markerii afectării cerebrale ischemice, markerii biologici și ultrasonografici de afectare vasculară aterosclerotică carotidiană și elaborarea unor criterii pentru prognozarea evoluției evenimentelor cerebrovasculare în efortul de a dezvolta precoce metode terapeutice de prevenție primară și secundară.

#### **Obiectivele lucrării:**

1. Evidențierea caracteristicilor clinice și spectrului factorilor de risc la pacienții cu AVC ischemic cu sau fără SM.
2. Identificarea fenotipurilor carotidiene și asocierea acestora cu plăci aterosclerotice la pacienții cu AVC ischemic cu sau fără SM.
3. Determinarea corelației dintre nivelul markerilor proinflamatori, indicatorii metabolismului lipidic și glucidic, parametrii antropometrici și markerii de afectare aterosclerotică a vaselor carotide la pacienții cu AVC.
4. Cercetarea dinamicii markerilor afectării cerebrale ischemice, a stresului oxidativ și glucotoxicității în faza acută a AVC la pacienții cu SM și fără SM și corelarea lor cu dinamica deficitului neurologic cu evidențierea rolului acestora în prognozarea recuperării funcționale a pacienților.
5. Elaborarea în baza datelor obținute a unor criterii pentru prognozarea evoluției evenimentelor cerebro-vasculare în efortul de a crea metode terapeutice de prevenție primară și secundară.

### **Noutatea și originalitatea științifică:**

S-a realizat în premieră un studiu al complexului de dereglări metabolice la pacienții cu AVC ischemic cu stabilirea relațiilor dintre factorii de risc ce compun SM, markerii biologici și ultrasonografici de afectare vasculară aterosclerotică carotidiană. S-au evidențiat corelația dintre prezența factorilor de risc, parametrii antropometrici, markerii biologici ai inflamației, indicatorii metabolismului lipidic și glucidic cu markerii de afectare aterosclerotică a carotidilor. S-au cercetat biomarkerii afectării cerebrale ischemice în faza acută a evenimentului vascular și rolul acestora în prognozarea recuperării funcționale. S-a calculat riscul relativ al afectării vaselor carotide la pacienții cu diabet zaharat (DZ), cu SM, s-a elucidat valoarea hsPCR în prognozarea AVC ischemic, s-a calculat riscul relativ de dezvoltare pe parcursul vieții a DZ în funcție de prezența rudelor de gradul 1 cu DZ.

**Problema științifică soluționată** constă în stabilirea unei relații complexe între factorii de risc ce constituie SM, inclusiv și biomarkerii afectării cerebrale ischemice și markerii afectării aterosclerotice a carotidelor la pacienții cu AVC ischemic, identificarea cărora va contribui la optimizarea stratificării riscului, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament, fapt ce va permite reducerea numărului de pacienți cu SM, care sunt la moment pe un trend ascendent.

**Importanța teoretică.** Rezultatele cercetării au demonstrat rolul unui spectru de factori de risc, ce constituie SM, pentru AVC ischemic, precum HTA prezent în proporție de 98,04% din pacienți, supraponderabilitate/obezitate – 84,3% și dislipidemie – 66,7%. S-a arătat rolul factorilor de risc de tip metabolic asupra structurii peretelui vascular carotidian și subtipurii de AVC ischemic.

Pe parcursul studiului s-a constatat că un număr semnificativ de pacienți s-au adresat după ajutor medical în afara ferestrei terapeutice, ceea ce demonstrează nivelul de cunoaștere a pacienților a noțiunilor de AVC, a semnelor de alarmă pentru AVC și necesității solicitării ajutorului medical cât mai curând posibil. S-a evidențiat rolul major genetic al moștenirii DZ, demonstrând un risc de 7,79 ori mai mare de dezvoltare a diabetului zaharat la persoanele cu rude diabetice de gradul unu.

S-au obținut date obiective noi în ceea ce privește dinamica markerilor stresului oxidativ, a inflamației, disfuncției endoteliale, markerilor afectării cerebrale ischemice în primele 24 ore de la debutul AVC ischemic și evoluția biomarkerilor pe parcurs a 7 zile de tratament. S-a cercetat corelația dintre biomarkerii afectării cerebrale ischemice și gradul de deficit neurologic care a permis elaborarea ulterioară a unor criterii de predicție a evoluției deficitului neurologic și a complicațiilor, aceștea, pe viitor dictând tactica de tratament. S-a arătat că pacienții cu SM

prezintă un grad de expresie al inflamației mai mare, manifestat prin valori semnificativ statistic elevate ale IL-6 și hsPCR, s-a observat o corelație pozitivă între acești indicatori și valorile IMT ( $r=0,45$ , respectiv  $r=0,38$ ), plăcile ateromatoase la nivelul segmentului extracranian al arterelor carotide întâlnindu-se cu o frecvență de 2 ori mai mare comparativ cu lotul de control.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Rata înaltă a factorilor de risc constituenți ai SM la pacienții cu AVC ischemic constatată în prezentul studiu, impune necesitatea screening-ului obligatoriu pentru acest sindrom la toți pacienții cu sau fără AVC ischemic, rezultatele studiului confirmând și semnificația hipertensiunii arteriale, obezității/supraponderabilității, dislipidemie și insulinoresistenței ca componente a SM, conform consensului Asociației Americane de Cardiologie, Federației Internaționale de Diabet Zaharat și Institutului Național al Inimii, Plămânului și Sângelui (2009).

Această cercetare demonstrează gradul de expresie semnificativ statistic mai exprimat a inflamației sistemice și a stresului oxidativ la pacienții cu SM, de asemenea la această categorie de pacienți cu o frecvență de 2 ori mai mare s-au întâlnit plăci ateromatoase la nivelul arterelor carotide, pe când în grupul de control cu o frecvență mai mare a fost prezentă fibrilația atrială și tabagismul.

Grație acestui studiu de cohortă s-au obținut date noi ce țin de oportunitatea și utilitatea aprecierii unor biomarkeri specifici ca: metaboliții oxidului nitric, catalazei, ceruloplasminei, AGE, AOPP, hsPCR, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , MMP-9, proteinei S-100 $\beta$ , care ar deține un rol de predictor în evoluția evenimentelor vasculare majore la pacienții cu SM sau fără SM.

#### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

1. Ponderea factorilor de risc de tip dismetabolic la grupul general de studiu a fost după cum urmează: un singur factor de risc de tip dismetabolic a fost identificat la 17% pacienți, 2 factori de risc la 34,3%, 3 factori de risc la 25,2%, 4 factori de risc la 19,5%, iar 5 factori de risc la 3,8%. În grupul de control cea mai frecventă combinație a factorilor de risc a fost hipertensiunea arterială și obezitatea abdominală întâlnită la 62% reprezentanți ai grupului de control, aceeași combinație de factori de risc în grupul de bază a avut o frecvență de 95%. Asocierea dintre obezitate abdominală, hipertensiune și diabet zaharat s-a întâlnit în proporție de 58,8%, iar hipertensiune, obezitate viscerală și hipertrigliceridemie la 67,6%.
2. Valorile hsPCR și IL-6, AOPP și AGE au fost semnificativ statistic elevate în grupul de pacienți cu AVC ischemic și SM pe când factorii antioxidanți precum ceruloplasmina și catalaza au fost diminuate, ceea ce ar demonstra gradul de expresie al inflamației sistemice și a stresului oxidativ mai înalt la această categorie de pacienți.

3. Concentrațiile citokinelor proinflamatorii (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) au corelat cu deficitul neurologic, dar sunt necesare studii viguroase pentru a demonstra rolul acestora în prognosticul recuperării funcționale la victimele unui AVC.
4. Concentrațiile hsPCR, MMP-9 și a Proteinei S-100 $\beta$  pot fi luate în considerație la pacienții cu AVC ischemic în faza acută cu scop de a prognoza evoluția evenimentului vascular, iar concentrațiile IL-1 $\beta$  și MMP-9 ar putea fi luate în considerație la pacienții cu AVC ischemic în faza acută cu scop de a prognoza transformarea hemoragică a focarului ischemic.
5. În studiul de față s-a arătat că pacienții cu sindrom metabolic prezintă valori ale IMT și ale diametrului intern al arterei carotide comune semnificativ mai mari decât subiecții fără sindrom metabolic. Stenoza arterelor carotide >50% s-a întâlnit cu o frecvență de aproape 2 ori mai mare la pacienții cu SM.
6. Fenotipul carotidian 3 s-a înregistrat la mai mult de jumătate din pacienții cu sindrom metabolic (59,8%), iar fenotipul 1 a predominat la pacienții fără SM (62,9%). Fenotipurile 2 și 4 s-au întâlnit mai rar, dar în aproape 50% cazuri s-au asociat cu stenoze severe.
7. Diagnosticul și managementul corect al SM reprezintă o parte importantă a profilaxiei AVC. Rezultatele obținute ne sugerează faptul că clusterul de factori de risc constituenți ai SM se asociază cu alterarea structurii arterelor carotide, aceste modificări explicând relația dintre SM și riscul înalt al patologiilor cardio-cerebro-vasculare. În SM riscul bolilor vasculare cerebrale este multifactorial, iar depistarea precoce al acestora și tratarea lor, pot preveni evenimentele vasculare.

**Implementarea rezultatelor științifice** s-a efectuat în activitatea clinică a catedrei de neurologie nr. 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a secției de Neurologie BCV și a Laboratorului științific de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

**Aprobarea rezultatelor.** Rezultatele de esență ale studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice: al V-lea Congres al Neurologilor din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2015); The 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation (Cluj-Napoca, 2016); la Zilele Universității și Conferința științifică anuală, USMF „N. Testemițanu” (Chișinău, 2016, 2018); The 26<sup>th</sup> European Stroke Conference (Berlin, 2017); The 3<sup>rd</sup> Congress of the European Academy of Neurology (Amsterdam, 2017); XXIII World Congress of Neurology (Kyoto, 2017); al VI-lea Congres al Neurologilor și Neurochirurgilor (Chișinău, 2017); The 4<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology (Lisabona, 2018); The 4<sup>th</sup> European Stroke Organisation Conference (Gothenburg, 2018).

**Materialele tezei** au fost discutate și aprobate la ședința comună a Catedrei de neurologie nr. 2 a IP USMF „N. Testemițeanu” din 19 septembrie 2018 (proces verbal nr. 2); la ședința Seminarul științific de profil „Neurologie clinică – 321.05, Neurochirurgie – 321.21, Neuroștiințe (inclusiv psihofiziologie) – 312.02” din cadrul IP USMF „N. Testemițeanu” din 11 octombrie 2018 (proces verbal nr. 2).

**Publicații la tema tezei.** Materialele studiului au fost reflectate în 26 lucrări științifice, inclusiv 12 articole au fost publicate în edițiile unor reviste de circulație națională, 3 publicații ca monoautor, 2 articole în reviste internaționale, prezentări și comunicări rezumative la 2 conferințe științifice naționale, 7 conferințe științifice internaționale și 4 congrese internaționale.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Teza este constituită din următoarele compartimente: introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 190 surse și 5 anexe. Lucrarea este expusă pe 110 de pagini text de bază și include 37 tabele, 29 figuri.

În compartimentul **Introducere** se argumentează actualitatea și importanța problemei cercetate, sunt trasate scopul și obiectivele studiului, este redată noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a cercetării, este expusă aprobarea rezultatelor studiului.

**Capitolul 1 „Actualități în domeniul dereglărilor metabolice la pacienții cu AVC ischemic”** cuprinde o sinteză succintă a datelor din literatură cu referire la realizările și problematica domeniului de interes investigațional. Sunt prezentate datele epidemiologice ale AVC și SM la nivel mondial, factorii de risc, ipotezele etiopatogenice ale maladiei bazate pe suportul științific contemporan, este elucidată evoluția conceptelor despre SM și criteriile de diagnostic. Este descrisă corelația clinico-patogenetică dintre sindromul metabolic și riscul cerebrovascular, rolul insulinoresistenței, hiperinsulinemiei și hiperglicemiei în patogeneza modificărilor ateromatoase și creșterea riscului pentru AVC. Un subcapitol aparte este dedicat citokinelor inflamatorii: este elucidat mecanismul de acțiune al acestora și rolul acestora în AVC. Un alt subcapitol este dedicat investigației prin Doppler-duplex al vaselor extracraniene carotidiene: utilitatea măsurării IMT, gradarea stenozelor carotidiene și clasificarea plăcilor ateromatoase.

**În Capitolul 2 „Materiale și metode de cercetare”** se descrie metodologia și designul cercetării. Sunt expuse aranjamentele protocolului de cercetare, fiind prezentate criteriile de selectare a pacienților și principiile conform cărora au fost monitorizați pe parcursul internării.

Sunt nominalizați parametri studiați și metodele de investigare prin intermediul cărora au fost determinați. Sunt anunțate metodele de procesare statistică a rezultatelor obținute.

**Capitolul 3 „Caracteristica clinică a pacienților din loturile studiate”** prezintă o caracteristică detaliată a lotului general de studiu conform datelor demografice, modul de viață, antecedente patologice și ereditare, dă o caracteristică clinică și a rezultatelor investigațiilor paraclinice, după care un subcapitol este dedicat comparării celor două grupe de studiu în funcție de prezența sau absența sindromului metabolic.

**În Capitolul 4 „Caracteristica markerilor imuno-inflamatori, a stresului oxidativ și glucotoxicității, a metaboliților oxidului nitric și insulinorezistenței la pacienții cu AVC ischemic”** se referă la caracteristica markerilor afectării cerebrale ischemice și a stresului oxidativ în grupul general de cercetare precum și la fiecare grup de studiu separat. S-au analizat citokinele inflamatorii precum IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , hsPCR, markerii afectării cerebrale ischemice: proteina S-100 $\beta$ , MMP-9, markerii stresului oxidativ: ceruloplasmina, produșilor finali de oxidare avansată, catalaza, metaboliții oxidului nitric: NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>, dereglarea metabolismului glucidic prin determinarea produșilor finali de glicare și insulinorezistența prin determinarea insulinei bazale și calcularea indicelui HOMA.

**În Capitolul 5 „Statusul vascular al pacienților din loturile studiate. Rezultatele examenului ecografic prin doppler-duplex al vaselor extracraniene”** caracterizează datele geometrice ale arterelor carotide, segmentul extracranian și prezența afectării ateromatoase în funcție de prezența sau lipsa factorilor de risc constituenți ai SM, în acest capitol sunt prezentați indicatorii de corelație dintre gradul de expresie al citokinelor inflamatorii, profilul lipidic și glucidic, parametrii antropometrici cu markerii de afectare aterosclerotică a vaselor carotide la pacienții ce au suferit AVC ischemic și se includ sau nu se includ în criteriile SM.

Teza este finalizată prin **Concluzii și Recomandări practice.**

# **1. ACTUALITĂȚI ÎN DOMENIUL DEREGLĂRILOR METABOLICE LA PACIENȚII AVC.**

## **1.1. Aspecte epidemiologice ale AVC ischemic**

Accidentul vascular cerebral (AVC) este a doua cauză de mortalitate în lume după afecțiunile cardiace și patologia oncologică, și prima cauză de mortalitate în rândul bolilor neurologice. Conform OMS, în lume suferă un AVC în fiecare an aproximativ 20 milioane de oameni, dintre care aproape 5 milioane decedază [41, 56, 62, 84]. Potrivit Centrului Național pentru Managementul Sănătății în Republica Moldova în anii 2000-2017 s-a înregistrat o creștere progresivă a incidenței și prevalenței bolilor cerebrovasculare raportate la 10000 de populație: incidența a crescut de la 20,4 în 2000 la 24,45 în 2017 și prevalența – de la 67,0 în 2000 la 221,31 în 2017, iar rata mortalității prin AVC în anul 2016 a fost de 159,2 la 100 000 de locuitori [67]. Conform datelor preliminare ale Agenției Naționale pentru Sănătate Publică a Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale structura mortalității pe clase ale cauzelor de deces practic nu s-a schimbat nici pentru anul 2018: cele mai multe decese (58,1%) au drept cauză bolile aparatului circulator, urmate de tumori maligne (16,5%), bolile aparatului digestiv (9,1%), accidentele, intoxicațiile și traumele (6,1%), bolile aparatului respirator (4,2%) și alte cauze (6,0%) [187].

Incidența AVC crește exponențial cu vârsta, afectând anual aproximativ 25 de persoane la 100 000 locuitori în grupa de vârstă 35-44 ani și 1500 de persoane la 100 000 locuitori în grupa de vârstă 75-84 ani [61]. Dacă în țările înalt dezvoltate aproape un sfert din decesele rezultate în urma unui AVC revin persoanelor mai tinere de 70 de ani, în țările subdezvoltate acestei categorii de vârstă îi revin aproape jumătate de cazuri [58, 61]. AVC-ul reprezintă o problemă majoră, cu implicații socio-economice importante, pentru că pacienții care supraviețuiesc deseori rămân cu dizabilități motorii și cognitive severe, majoritatea neputând să-și reia activitatea pe care o desfășurau până la debutului bolii [18, 106, 137]. Potrivit statisticelor mondiale la 40% din bolnavii post-AVC persistă deficiențe funcționale moderate și în 15%-30% cazuri – severe, aproximativ un pacient din 6 în următorii 5 ani va suporta un AVC repetat [2, 71, 77]. Datele despre recurența accidentului vascular cerebral sunt limitate. La nivel mondial riscul cumulativ de recurență după primul AVC a fost de 1 până la 4% la 1 lună, de la 7 la 13% la un an și a atins aproape 40% la 10 ani [67].

În anul 2011 în RM au fost înregistrate 12 043 cazuri noi de AVC, iar în 2012 - 11 963 cazuri noi. În structura mortalității în Republicii Moldova bolile cerebrovasculare ocupă locul II cu 172.1 cazuri la 100 000 populație [2, 41].

Ca și afecțiunile cardiovasculare, AVC-ul este o suferință a vârstei înaintate, însă, cu o frecvență mai mică, acesta apare și la tineri. Unul dintre motivele ce explică incidența crescută a AVC-urilor observată în ultimele decenii este creșterea duratei medii de viață. Este bine cunoscut faptul că cu înaintarea în vârstă crește riscul de AVC. În grupa de vârstă de 45-54 ani, risc anual este de 0,1%, 65-74 ani - 1%, peste 80 ani - 5% [87, 158]. În cazul persoanelor de vârstă medie, una din 1000 dezvoltă AVC. După 80 de ani, aproape fiecare al patrulea devine victimă al acestei boli. Potrivit unor rapoarte, riscul de deces din cauza acestei boli a crescut cu o medie de 11% pe an, iar începând cu vârsta de 69 ani, riscului se dublează la fiecare 6,6 ani. Respectiv, odată cu creșterea duratei de viață și proporția populației în vârstă crește și, în mod inevitabil, și incidența AVC [77]. Conform datelor US Census Bureau (SUA), numărul persoanelor care vor deceda de cauză AVC în 2050 va crește de 3 ori în comparație cu anul 2000 [83, 141].

### **1.2. Subtipuri de AVC ischemic**

Accidentul vascular cerebral este o boală heterogenă, se cunosc mai mult de 150 de factori de risc pentru AVC. AVC-urile pot fi clasificate în: ischemice și hemoragice. Această distincție între AVC hemoragic și ischemic este extrem de importantă pentru managementul și tratamentul corect al AVC-ului. 80-85% din AVC-uri sunt de origine ischemică și 12-15% sunt hemoragice. Din cadrul AVC hemoragic 9-10% sunt datorate unei hemoragii intracerebrale, iar 3-5% sunt datorate unei hemoragii subarahnoidiene [1, 69, 158]. Conform raportului elaborat în 2006 de Asociația Americană a Inimii și Stroke repartizarea AVC-urilor ischemice este următoarea: 20% - patologie vasculară cerebrală aterosclerotică, 25% - AVC lacunar, 20% - AVC de origine cardioembolică, 30% - de origină criptogenă, 5%- de altă cauză [8, 21, 157].

Conform altor clasificări etiopatogenetice frecvența subtipurilor AVC este următoarea [133, 166]:

AVC de origine aterotrombotică: -ateotromboza arterei cerebrale - 34%,

- embolia arterio-arterială - 21%,

AVC de origine cardioembolică - 22%,

AVC lacunar - 22%,

AVC de origine hemodinamică - 15%,

AVC de origine hemoreologică - 7%.

Există mai multe clasificări ale AVC-urilor ischemice. Una dintre cele mai utilizate este clasificarea AVC-urilor ischemice conform clasificării etiopatogenice TOAST. În 1993 neurologii Harold P. Adams și Jose Biller au propus o nouă metodă de clasificare ale AVC-urilor, care a devenit cunoscută ca clasificarea TOAST. Aceeași cercetători au efectuat în anii

'80 un studiu multicentric de tratament al AVC-urilor ischemice în faza acută cu un preparat anticoagulant reprezentat de un heparinoid cu masa moleculară mică denumit Org 10172 (danaparoid sodium), în cadrul acestei cercetări ei au avut nevoie de a clasifica AVC-urile după factorii etiopatogenetici, acest studiu a fost denumit TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), respectiv și denumirea clasificării a rămas aceeași [1, 8, 164].

Incidența AVC ischemic conform clasificării TOAST (1993) este următoarea [79, 87, 158]:

- Macroangiopatie sau ateroscleroza arterelor mari - 13%-17%,
- Microangiopatie sau ocluzia arterelor mici - 18,4%-23%,
- Cardioembolism - 27%-36,5%,
- AVC de altă etiologie determinată - 2%-6%,
- AVC de etiologie neprecizată sau concomitentă - 26,4%-42,3 %.

În 1991 Bamford a propus o metodă simplă și rapidă de clasificare a AVC-urilor ischemice bazat pe un studiu realizat în cadrul proiectului comunitar Oxfordshire (Oxfordshire Community Stroke Project). Clasificarea Bamford sau Oxford prezice localizarea și dimensiunea infarctului cerebral, precum și recuperarea funcțională, mortalitatea și posibilitatea unui AVC repetat [112].

**Tabelul 1.1.** Clasificarea clinico-imagistică Bamford/Oxford a AVC ischemic [112]

	AVC lacunar	Afectarea parțială a circulației anterioare	Afectarea totală a circulației anterioare	Afectarea circulației posterioare
Manifestări clinice	Unul din următoarele: deficit motor sau senzitiv; deficit senzitivo-motor; hemipareză atactică	2 din următoarele: deficit motor sau senzitiv, tulburare a funcției înalt corticale, hemianopsie	Toate: deficit motor sau senzitiv, tulburare a funcției înalt corticale, hemianopsie	Hemianopsie izolată; ataxie cerebelară; semne de afectare a trunchiului cerebral
Prognostic	Mortalitate: la o lună-2%; La un an-11%; Recurență-risc scăzut	Mortalitate: la o lună-4%; La un an-16%; Recurență-risc foarte înalt	Mortalitate: la o lună-39%; La un an-60%; Recurență-risc scăzut	Mortalitate: la o lună-7%; La un an- 19%; Recurență-risc înalt

Cel mai simplu mod de a utiliza clasificarea Bamford este de a preciza prezența sau absența celor patru caracteristici principale pentru AVC - hemipareza, disfuncție corticală (inclusiv probleme de limbaj), hemianopsia și semnele de afectare a trunchiului cerebral (tabelul 1.1).

Incidența AVC-urilor ischemice conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxford (1991) este următoarea [8, 158, 164]:

- Infarct total în circulația anterioară sau complet - 6%,
- Infarct parțial în circulația anterioară sau incomplet - 46%,
- Infarct lacunar - 20%,
- Infarct în circulația posterioară - 28%.

### **1.3. Criterii de diagnostic ale sindromului metabolic**

În ultima perioadă s-a observat o creștere a interesului pentru sindromul metabolic (SM)- o constelație de factori de risc strâns înrudiți pentru boala cardiovasculară în general și cerebro-vasculară în particular. Prevalența SM în populația generală este de cca. 24%-35% la persoanele adulte [60] (se estimează că în SUA există aproximativ 55 de milioane de cazuri, sau unul din 3 adulți suferă de SM). Prevalența SM variază în dependență de vârstă, astfel maximul prevalenței se întâlnește la vârsta de 50-70 de ani pentru bărbați și de 60-80 pentru femei [162]. Deci SM reprezintă o problemă îngrijorătoare de sănătate publică, dar mai îngrijorător este faptul că prevalența este în creștere [42, 84, 146].

Gruparea diferitor anomalii metabolice, ca HTA, hiperglicemia și hiperuricemia a fost observată la unii pacienți încă în 1923. În 1988, Reaven a inventat termenul "sindromul X" pentru acest conglomerat de anomalii metabolice, inclusiv intoleranța la glucoză, HTA, dislipidemie, iar rezistența la insulină fiind problema fiziopatologică de bază [5, 32, 97, 146]. În definiția lui Reaven nu a fost inclusă obezitatea. În 1989, Kaplan l-a redenumit "Cvartetul morții", apoi a inventat termenul "Sindromul Rezistenței la Insulină". Ultimele două decenii au adus o serie de definiții și criterii pentru a identifica această condiție.

Diagnosticul sindromului metabolic are o importanță deosebită la subiecții nediabetici, fiind un indicator al riscului crescut de apariție a diabetului zaharat de tip 2 și a bolilor cardio-cerebro-vasculare [36, 59].

SM recunoaște mai multe definiții, formulate de diverse organizații mondiale de studiu. Pentru a simplifica cercetarea clinică și a stabili diagnosticul, în 1998 Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în 1999 Grupul European de Studiere a Insulinorezistenței (EGIR), în 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) și apoi Federația Internațională de Diabet (IDF) în 2005 propun noile criterii de diagnostic [36, 131, 162].

**Table 1.2.** Criteriile SM (OMS, EGIR, NCEP-ATP-III, IDF) [5, 36, 131, 162]

	OMS, 1998 Alterarea toleranței la Glu sau diabet și /sau rezistență la insulină și 2 din ceilalți factori	EGIR, 1999 Prezența hiperinsulinemi ei a jeun și 2 din ceilalți factori	NCEP-ATP III, 2001 3 sau mai mulți din factorii:	NCEP-ATP III, revizuită, 2004	IDF, 2005 Circumfer ința taliei ≥94 cm (bărbați), ≥80cm(fe mei) și minim 2 din FR
Obezitate centrală	Raport CA/șold ≥0,9(b), și/sau kg/m <sup>2</sup>	Talia ≥94cm (b) și ≥80 cm (f)	Talia ≥102cm (b) și ≥88cm (f)	Talia ≥102cm (b) și ≥88cm (f)	
Tensiune arterială (mmHg)	≥140/90	≥140/90 sau tratament anti- HTA	≥130/85 sau tratament anti-HTA	≥130/85 sau tratament anti-HTA	≥130/85 sau tratament anti-HTA
Dislipide mie (mg/dl)	TG≥150, HDL- colesterol<35mg/dl (b),<39 mg/dl (f)	TG≥150, HDL- colesterol<39 sau tratament pentru dislipidemie	TG≥150, HDL- colesterol <40(b),<50 (f)	TG≥150, HDL- colesterol <40(b),<50 (f)	TG≥150, HDL- colesterol <40(b),<50 (f)
Disglicem ie (mg/dl)	Glucoza a jeun ≥110 și/sau Glucoza postprandială ≥7,8 la diabetici	Glucoza plasmatică a jeun≥110 la non-diabetici	Glucoza plasmatică a jeun≥110	Glucoza plasmatică a jeun≥100	Glucoza plasmatică a jeun≥100
Alți factori	Microalbuminuria ≥20 μg/min sau albumina/creatinin a ≥20 mg/g	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică	Nu se aplică

Diagnosticul de sindrom metabolic se baza pe oricare 3 factori de risc după NCEP-ATP III sau pe întrunirea factorilor de risc cum ar fi alterarea toleranței la glucoză sau diabet și/sau rezistență la insulină și 2 din ceilalți factori după criteriile OMS sau, conform criteriilor IDF, pe asocierea la obezitatea abdominală a cel puțin încă 2 din celelalte 4 criterii. Aceste definiții s-au modificat pe parcursul timpului, spre exemplu circumferința abdominală a fost fixată la 102 cm pentru bărbați și 88 cm pentru femei de către NCEP-ATP III, aceasta fiind o definiție americană și nefiind adaptată populației europene și nici celei asiatice. Această definiție trebuie modulată în funcție de grupurile etnice, scopul primordial fiind de a identifica în fiecare populație grupul subiecților cu risc care trebuie supuși metodelor de prevenție [27, 82, 127, 131]. Concepțiile SM au dat prioritate obezității viscerale, care ar declanșa cascada celorlalți factori asociați, justificând denumirea de talie hipertrigliceridemică dată de canadieni [32, 66, 82].

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 3 factori de risc din cei 5 ale criteriilor IDF, iar valoarea glicemiei de la care putem susține o tulburare a metabolismului glucidic a scăzut la 100 mg/dl (5,6 mmol/l) [7, 19, 148, 162].

Obezitatea viscerală, ale cărei efecte nocive sunt incontestabile, este relevată de dimensiunile taliei  $\geq 80$  cm la femei și  $\geq 94$  cm la bărbați (pentru europeni) independent de valorile IMC [27, 47]. Tabelul 1.3. 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.

**Tabelul 1.3.** Criterii pentru definirea SM (IDF, AHA, NHLBI) 2009 [5]

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

Deși utilizarea circumferinței taliei pentru a evalua adipozitatea abdominală este superioară IMC, valoarea limită pentru circumferința taliei este populațional specifică deoarece există diferențe în funcție de etnie și sex între adipozitatea generală, obezitatea abdominală și acumularea de grăsime viscerală [5, 48, 80, 131].

**Tabelul 1.4.** Valorile circumferinței abdominale în dependență de etnie și sex [131]

Țară/grupă etnică	Circumferința abdominală, bărbați	Circumferința abdominală, femei
Europeni	94 cm	80 cm
Asia de Sud	90 cm	80 cm
China	90 cm	80 cm
Japonia	90 cm	80 cm
America de Sud și Centrală	Utilizează recomandările Asiei de Sud până se vor obține date mai exacte	
Africanii din Sudul Saharnei	Utilizează recomandările europene până se vor obține date mai exacte	
Populația din zona mediteraneană de Est și Orientul mijlociu (arabii)	Utilizează recomandările europene până se vor obține date mai exacte	

Asocierea dintre SM și AVC este mai mică decât în cazul bolii coronariene cardiace. În ghidurile pentru prevenția primară în AVC, realizate de Asociația Americană a Inimii și Stroke, SM este încadrat ca un factor de risc mai puțin documentat [50, 61, 62]. Dar, dată fiind prevalența ridicată a SM în populație, evaluarea asocierii sale cu AVC este cu siguranță relevantă pentru a avea o mai bună înțelegere etiologică și pentru a identifica indivizii cu risc crescut pentru un eveniment vascular acut [47, 50].

#### **1.4. Epidemiologia sindromului metabolic**

Prevalența SM la nivel mondial este destul de mare și în continuă creștere. În conformitate cu definiția National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), prevalența SM printre adulții din USA conform rapoartelor National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) au ajuns la 24,1% între anii 1988 și 1994, și 34,6% între 1999 și 2002. Studiu desfășurat între anii 1988-1994 de NCEP ATP III a inclus un lot de 9000 de subiecți cu vârsta peste 20 de ani și a apreciat prevalența SM la 25% după criteriile OMS și 24% după criteriile ATP III (6,7% pentru subiecții între 20-29 de ani,

respectiv 43,5% pentru cei cu vârste între 60-69 ani) [54, 90]. O analiză a componentelor SM în acest studiu evidențiază că hipertrigliceridemia crește riscul pentru AVC cu 66%, HTA cu 44%, HDL-colesterolul seric scăzut crește riscul cu 35%, iar rezistența la insulină cu 30% [122].

**Tabelul 1.5.** Prevalența sindromului metabolic conform cohortelor NHANES [84, 116]

	N	ATPIII 2001	ATPIII revised	WHO	IDF
NHANES 1988-1994	8,814	23,7%			
NHANES 1988-1994	8,608	23,9%		25,1%	
NHANES1988-1994	6,436	24,1%	29,2%		
NHANES 1999-2002	1,677	27,0%	32,3%		
NHANES 1999-2002	3,601	34,6%			39,1%
NHANES 2003-2006	3,423	34%			

Diverse studii efectuate în alte țări au dat frecvențe similare de SM din întreaga lume. Totuși anumite grupuri etnice prezintă predispoziție la dezvoltarea SM: hispanici 32%, albi 24%, afro-americieni 22% [84, 116].

Așadar, prevalența SM în populația generală, conform criteriilor NCEP-ATP III, reprezintă 25-35% și este practic similară în Europa și în SUA [116, 154]. În rezultatul utilizării diferitor definiții, doar 33,4% dintre bărbați și 37,8% dintre femei cu SM corespund tuturor criteriilor de diagnostic ale definițiilor OMS, NCEP-ATP III și IDF, doar 45,3% persoane satisfac toate criteriile de diagnostic ale definițiilor NCEP-ATP III, IDF și AHA/NHLBI [116, 154]. Deci datele sunt diferite în dependență de criteriile utilizate.

Hu și colab. au studiat 61566 bărbați și 5356 femei cu DZ într-o cercetare prospectivă de cohortă realizată în 11 țări europene și au raportat o prevalență a SM la femei de 14,2%, iar la bărbați de 15,7% [54].

În România o analiză efectuată pe 1028 persoane adulte din populația generală în 2002, a identificat SM asociat obezității la 47% din femei și 51% din bărbați [73]. O altă

analiză epidemiologică realizată pe 2900 persoane adulte din Cluj-Napoca, a relevat prezența SM în 11,2% din cazuri [154]. Conform datelor din EPIDIAB, ce a realizat un studiu analitic prospectiv cu o durată de 5 ani, adresat cazurilor nou depistate cu DZ și a inclus o treime din populație, la persoanele cu DZ tip 2 nou depistat, SM a fost prezent la 58,8% din cei care asociază și obezitate și la 32,8% din cei cu supraponderabilitate [73, 154].

În Republica Moldova au fost efectuate puține studii care ar arăta prevalența SM. Unul dintre ele ne prezintă o prevalență a SM în grupul de vârstă de până la 30 ani de 6,0%; cu vârsta între 30 și 50 ani – de 14,8% și cu vârsta peste 50 ani de 36,2% conform criteriilor IDF [29]. De asemenea a fost evaluată prevalența componentelor SM în populația rurală în cadrul studiului The Country wide Intergrated Non-communicable Disease Intervention. Astfel, în grupul de vârstă 25-64 ani excesul ponderal a fost înregistrat la 12,3% bărbați și 22,5% femei, HTA – respectiv la 31,2% și 28,8%, iar hipercolesterolemia – respectiv la 31,7% și 31,8%. Toate studiile demonstrează o creștere a prevalenței cu înaintarea în vârstă [130, 154]. Un alt studiu realizat într-o comunitate rurală din Republica Moldova a arătat o prevalență a SM de 36% conform criteriilor elaborate în 2009 de către AHA, NHLBI și IDF. De asemenea, acest studiu a demonstrat că obezitatea abdominală este un factor de risc important pentru dislipidemia aterogenă [68].

Deci SM devine o problemă îngrijorătoare de sănătate publică. Schimbările constante moderne în mediul uman, comportamentul și stilul de viață ar fi putut contribui decisiv la dimensiunile epidemice ale SM. Creșterea riscului de boală cardio-cerebro-vasculară și diabet zaharat tip II este asociată cu prevalență mare de SM, acesta fiind acum recunoscut ca unul dintre cele mai mari amenințări pentru sănătatea umană [11, 42].

### **1.5. Corelații clinico-patogenetice dintre sindromul metabolic și riscul cerebro-vascular**

Accidentul Vascular Cerebral ischemic reprezintă aproximativ 80%-85% din toate AVC-urile [41, 158]. În structura mortalității populației Republicii Moldova, conform datelor preliminare ale Agenției Naționale pentru Sănătate Publică a Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, bolile aparatului circulator reprezintă prima cauză de deces (58,1%), fiind urmată de tumori maligne (16,5%), bolile aparatului digestiv (9,1%), accidentele, intoxicațiile și traumele (6,1%), bolile aparatului respirator (4,2%) și alte cauze (6,0%) [187]. De asemenea, AVC reprezintă cauza principală a invalidității și a spitalizării prelungite a pacienților [41, 85]. Studiile prospective arată că 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 [99].

La a 29-a Conferință Internațională a Asociației Americane de Stroke (2004), s-a arătat că, în SM, prezența simultană a factorilor multipli de risc cardiovasculari poate să dubleze riscul de AVC, prin analiza rezultatelor studiului realizat asupra descendenților direcți ai persoanelor incluse în Studiul Framingham, vârsta medie fiind de 59 ani. După 14 ani de urmărire numărul celor care au făcut un AVC ischemic sau AIT a fost mai mare în rândul celor cu SM și DZ, 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 riscului de AVC înainte de apariția DZ [118].

În cadrul cercetării The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, au fost supravegheați timp de 9 ani 14993 persoane de vârstă medie. SM a fost stabilit conform criteriilor National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association, s-a stabilit că femeile cu SM au risc pentru AVC ischemic de 2,41 mai mare decât populația generală, iar bărbații de 2,11 [93, 146].

Există studii de prevalență care indică o creștere a riscului pentru fiecare dintre factorii de risc, în dependență de severitatea lor. 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 TAs mai mari de 140 mmHg și/sau ale TAd mai mari de 90 mm Hg față de valori mai mici de 120 mmHg pentru TA sistolică și, respectiv, mai mici de 80 mmHg pentru TA diastolică [10, 11, 120, 139]. 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 [18, 139]. Un alt studiu prospectiv de cohortă a urmărit timp de 20 de ani un număr de peste 6000 bărbați de vârstă medie din Suedia și a confirmat rolul major ca factor de risc al HTA pentru AVC [39, 123], 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.

North Manhattan Stroke Study a fost desfășurat într-o comunitate multietnică cu vârstă medie de 69 ani, prezența SM a fost constatată la 42% din acea populație, populația aceasta a fost supravegheată într-un interval mediu de 4,6 ani, subiecții cu SM au avut un risc mediu de a face un prim AVC de 1,5 față de cei fără SM [150]. S-a constatat o asociere între riscul scăzut de AVC ischemic la vârstnici și valorile crescute ale HDL-colesterolului [140]. North Manhattan Stroke Study a aratat că obezitatea abdominală este un factor de risc independent

pentru AVC ischemic la toate rasele. Aceasta este un factor de risc mai puternic decât IMC și are un efect mai important asupra persoanelor tinere [140, 150].

În Kuopio (Finlanda) s-a investigat asocierea dintre hiperinsulinemie și riscul de AVC la 970 de bărbați (34–64 de ani), urmăriți clinic timp de 22 de ani. În această perioadă, 70 de bărbați au avut AVC. Hiperinsulinemia s-a asociat cu riscul de AVC, dar nu independent de obezitatea abdominală și alți factori de risc. În studiul Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease s-a observat că bolnavii cu SM sunt de două ori mai expuși la riscul de recidive în cazul stenozelor arteriale intracraniene [25].

Un studiu realizat în Republica Moldova pe 812 subiecți, a identificat rolul obezității abdominale în HTA. În acest studiu au fost incluși 487 (60%) femei și 325 (40%) bărbați cu vârsta medie de  $48,1 \pm 14,1$  ani. Obezitatea a fost unul dintre cei mai frecvenți factori de risc, identificați la 600 (74%) subiecți. Hipertensiunea a fost identificată la 290 (36%), 37 (5%) au prezentat fibrilație atrială și 58 (7%) - diabet zaharat. Creșterea colesterolului total s-a constatat la 450 (55%), nivel crescut a LDL-colesterolul la 232 (29%) și scăzut a HDL-colesterolul la 110 (14%) subiecți. Circumferința abdominală a corelat cu tensiunea arterială sistolică ( $r=0,43$ ,  $p<0,0001$ ), tensiunea arterială diastolică ( $r=0,40$ ,  $p<0,0001$ ), indicele masei corporale ( $r=0,85$ ,  $p<0,0001$ ) și nivelul acidului uric ( $0,35$ ,  $p<0,0001$ ) [64].

Bolnavii care au avut deja un AVC urmat de sechele motorii dezvoltă un risc crescut de SM apărut ulterior evenimentului vascular. Inactivitatea fizică cauzată de decondiționarea musculară și cardiovasculară duce la creșterea rezistenței la insulină și creează condiții de dezvoltare a SM ca factor de risc suplimentar la pacienții cu risc cardiovascular deja înalt [123].

La Institutul Maastricht din Olanda, studiindu-se corelația dintre SM și rigiditatea arterială la 364 pacienți, cu vârsta medie de 36 de ani, se constată că rigiditatea arterială apreciată ultrasonic prin distensibilitatea arterelor carotide a fost asociată cu o prevalență a SM de 18,3% la bărbați și 3,2% la femei. Persoanele cu SM, comparativ cu cele fără factori de risc, au avut o distensibilitate mai mică la nivelul arterelor carotide [25].

Studiul Insulin Resistance Atherosclerosis Study a avut drept scop principal aprecierea interrelației dintre insulinorezistență și factorii de risc cardiovasculari. Acest studiu a evidențiat legătura directă dintre grosimea complexului intimă-medie la nivelul arterei carotide și nivelul de insulinorezistență, obezitate abdominală, dislipidemie și activitatea sistemului de hemostază. S-a demonstrat că grosimea peretelui arterei carotide creștea cu 30 mKm la fiecare unitate a insulinorezistenței [91, 184].

Bernhard Igseder și colab. într-un studiu pe 1.588 de austrieci de vârstă medie (1.001 bărbați și 587 de femei) au studiat diferența legată de sex cu privire la asocierea aterosclerozei incipiente cu SM și au constatat că în ateroscleroza incipientă (determinată prin IMT și extinderea plăcilor în arterele carotide aplicând modulul B) grosimea intimă-medie a fost semnificativ mai mari la subiecții cu SM. Diferențele în ceea ce privește scorul B au rămas semnificativ numai la femei, HDL-colesterolul a prezentat cel mai mare impact asupra IMT a carotidilor la bărbați, în timp ce glicemia a fost mai importantă la femei [25].

În Suedia, la Göteborg s-au cercetat raportul dintre apolipoproteina B și apolipoproteina A1 în relația cu SM și modificările grosimii intimă-medie ale arterei carotide, la persoanele în vârstă. S-a demonstrat că IMT, la nivelul arterei carotide, bilateral, la 313 bărbați cu vârstă medie de 58 de ani, se află într-un raport strâns cu componentele SM. De asemenea, a existat o coliniaritate puternică între grupurile Apolipoproteina B/Apolipoproteina A1 și lipidele aterogenetice [25].

În Grecia a fost efectuat un studiu caz-control, în cadrul căruia s-a cercetat asocierea dintre SM și AVC ischemic acut non-embolic la persoanele în vârstă, în colaborare cu Secția de Biochimie clinică a Spitalului Royal Free din Londra, pe 163 de pacienți cu vârstă de peste 70 ani cu un prim AVC ischemic, în comparație cu 166 de persoane din grupul martor. Prevalența SM a fost crescută la pacienții cu AVC: 46%, respectiv 15,7% [113].

Într-un studiu caz-control efectuat în 2008-2009 la Alzahra hospital, în Isfahan, Iran, s-a constatat prezența SM conform criteriilor NCEP ATP III la 62,2% pacienți cu AVC ischemic, comparativ cu 34% din participanții grupului de control [45].

Un alt studiu efectuat în 2009 în Bangladesh, Dhaka medical college Hospital, a arătat că 65,2% din pacienții internați cu AVC ischemic prezentau și SM conform criteriilor NCEP ATP III [21].

Un studiu tip caz-control ce a implicat 125 subiecți cu accident vascular cerebral ischemic și 300 subiecți sănătoși realizat în Republica Moldova în 2016 a arătat că 54% din pacienți și 36% din grupul control au respectat criteriile sindromului metabolic conform recomandărilor din 2009 ale AHA, NHLBI, IDF (OR: 2,1; CI<sub>95%</sub> 1,1–3,1, p=0.05). De asemenea, și prevalența plăcilor ateromatoase la nivelul segmentului extracranian carotidian a fost semnificativ mai înalt la pacienții cu accident vascular (67,2% vs. 20,0%) [22].

Un alt studiu efectuat în Moldova pe pacienții cu AVC ischemic și SM a arătat prevalența factorilor de risc ce constituie SM după cum urmează: creșterea circumferinței abdominale s-a constatat la toți pacienții (100%), circumferința abdominală medie la femei fiind de 106,5 cm, iar la bărbați – 109,3 cm. HTA esențială a fost prezentă la 95%. Hiperglicemia cronică s-a

constatat la 93,3%. Distribuția în dependență de numărul factorilor de risc a fost următoarea: sindrom metabolic a fost definit după 3 criterii la 56,6%, după 4 criterii la 33,4% și după 5 criterii la 9% [23].

Concluzia acestor studii este că SM se asociază cu un risc crescut de AVC acut ischemic, non-embolic, la pacienții în vârstă. Cunoașterea SM este însă deja un argument important în profilaxia primară și secundară a AVC [22, 25, 27, 82, 121].

În dezvoltarea patologiei vasculare ischemice unul din factorii etiologici de bază este ateroscleroza stenoizantă a arterelor brahiocefalice – 40% [41, 92, 153]. Prevalența aterosclerozei carotidiene este de 25,4% la bărbați și 26,4% pentru femei (vârsta 18-99 ani) [46, 65].

În procesul formării plăcii de aterom inițial este lezat endoteliul arterial, această etapă este caracterizată drept disfuncție endotelială [6, 17, 171]. Apoi se formează striile lipidice, acestea sunt reprezentate de agregate de celule spumoase și limfocite, prezente încă din prima decadă de viață, ele pot rămâne statice sau chiar pot regresa. Leziunea majoră în ateroscleroză este prezentată de plăci ateromatoase sau fibro-ateromatoase, ele conțin un nucleu central bogat în lipide și un înveliș extern fibros, tot ele conduc la ocluzie vasculară progresivă [65, 173]. Complicațiile ce pot apărea în această etapă constau în eroziunea, fisurarea sau ruptura plăcilor fibroase, acestea fiind denumite ca „vulnerabile”, complicând până la tromboza pe placă de aterom și ducând la riscul ocluziei vasculare complete [9, 173, 174].

Sunt evidențiate 5 mecanisme implicate în dislipidemie și ateroscleroză la pacienții cu SM [9, 147, 159]:

- Calea metabolică (hiperglicemie, insulinorezistență, dislipidemie),
- Stresul oxidativ și glicozilarea proteinelor (în urma diminuării protecției antioxidante, creșterea formării Radicalilor Liberi, formarea în exces a podușilor proteici de glicozilare avansată) [185, 186],
- Disfuncția endotelială (datorată hiperglicemiei, insulinorezistenței, stresului oxidativ, tulburări de sinteză a NO) [55, 186],
- Inflamația (creșterea expresiei citokinelor implicate în întreținerea inflamației, acesta fiind un element fiziopatologic cheie în leziunile aterosclerotice avansate) [114],
- Statusul protrombotic (creșterea nivelului de fibrinogen, creșterea expresiei inhibitorului activatorului de plasminogen-1, hiperactivarea trombocitelor) [44, 88, 109].

Mai multe studii evidențiază că în evaluarea riscului de evenimente vasculare utilizarea examenului Doppler-duplex al segmentului extracranian al carotidelor completează

informațiile obținute prin scoruri de risc și poate impune modificări semnificative de conduită terapeutică [24, 52].

### **Rolul insulinoresistenței și hiperinsulinemiei**

Defectul primar la pacienții cu SM este insulinoresistența. Insulinoresistența țesuturilor periferice stă la baza dezvoltării DZ tip II. Creșterea nivelului de insulină care rezultă din insulinoresistență activează sistemul simpatoadrenergic și sistemul renina-angiotensină, iar acestea conduc la disfuncție endotelială. Se dereglează echilibrul dintre cele 2 căi activate de insulină prin legarea de receptorul său: calea fosfatidilinositol-3 kinazei care în mușchi, conduce la creșterea captării și utilizării glucozei, iar în celulele endoteliale conduce la creșterea sintezei de NO, și calea mitogen activated protein kinazei care conduce la creșterea proteinelor inflamatorii, de la proliferare celulară, la PAI-1. Insulinoresistența determină creșterea producției de endotelină 1, care poate cauza vasoconstricție și joacă un rol important în dezvoltarea HTA [17, 108]. Conform 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 consideră că inițial apare rezistența la insulină care este mai greu de pus în evidență practic decât creșterea TA [115, 162].

Un mecanism important prin care insulinoresistența determină disfuncție endotelială este inițierea inflamației și creșterea nivelului seric al PCR. Particulele de LDL colesterol în prezența PCR sunt preluate de macrofage și transformate în celule spumoase în spațiul subendotelial. Oxidarea particulelor de LDL poate crește nivelul proteinelor care stimulează endoteliul să intensifice preferențial producția de inhibitori endogeni ai NO sintetazei [17]. Endoteliul vascular e afectat și prin creșterea producției de radicali liberi de oxigen și de eliberare în exces de acizi grași din țesutul adipos care produc și ei în final radicali liberi de oxigen ce inhibă sinteza de NO [14, 17].

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 [90, 144]. A fost demonstrat că insulina stimulează musculatura netedă și celulele fibroblaste subintimale din culturile celulare și că ea crește absorbția și sinteza locală a lipidelor de către aceste celule. Insulina induce, de asemenea, inhibarea fibrinolizei [134, 185].

Studiul Quebec, un studiu prospectiv ce a implicat 196 pacienți cu patologii cardiovasculare, a demonstrat relația dintre nivelul de insulină crescută și boală coronariană [32].

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 (PAI-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 [4, 6, 12].

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 insulinorezistenței i s-a atribuit și nitric oxid-sintetazei inductibile (iNOS), o enzimă care apare în multiple țesuturi și celule (printre care și adipocitele) și care este supraexprimată în caz de inflamație. Aceasta duce la o sinteză marcată de NO, care conduce la neutralizarea radicalilor liberi de oxigen. Se produce astfel peroxinitrit (ONOO-), care participă la nitrozarea diferitelor proteine (printre care și a receptorilor de insulină) și facilitează astfel insulinorezistența. Disfuncția endotelială nu este însoțită doar de scăderea vasodilatației mediate de NO (ceea ce poate conduce la hipertensiune arterială), sau de insulinorezistență, ci și de fibrinoliză, microalbuminurie și de disfuncția lipoprotein lipazei insulino-dependente (ceea ce conduce la creșterea trigliceridelor și scăderea HDL) [108, 143, 159]. Toate aceste efecte se regăsesc și în caracteristicile sindromului de insulinorezistență.

### **Rolul hiperglicemiei**

Disfuncția endotelială în hiperglicemia cronică este datorată creșterii 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. Declanșatorul cascadei coagulării, factorul tisular, este crescut la pacienții diabetici cu control glicemic nesatisfăcător [31]. Microparticulele circulante ale factorului tisular sunt asociate cu apoptoza plăcii de către macrofage, închiderea verigii dintre inflamație, rupura plăcii și trombogenitatea sanguină [78].

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 proteinkinazei C pe calea diacilglicerolului, creșterea căii

hexosaminelor, creșterea glicării avansate și formării produșilor finali ai glicării, creșterea căii polioliol, activarea factorului proinflamator al transcripției nucleare factorul nuclear kappa B [67. 108].

Glicozilarea proteinelor este principalul factor responsabil de complicațiile cronice vasculare care constă în legarea glucozei în mod ireversibil și proporțional cu concentrația sanguină, de extremitatea N-terminală a aminoacizilor, peptidelor, proteinele 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, 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 (celulele endoteliale, adipocite, monocite etc.) posedă receptori de suprafață pentru AGE (RAGE). 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. LDL-glicozilat nu este recunoscut de LDL-receptor și prin urmare este asimilat de macrofage ducând la o producere accelerată de celule spumoase în diabet. 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 și favorizează sinteza de specii reactive ale oxigenului, AGE favorizează remodelarea vasculară prin activarea factorilor de creștere transforming growth factor și connective tissue growth factor. AGE cresc susceptibilitatea LDL-colesterolului la oxidare și activarea receptorilor care sunt responsabili pentru eliberarea interleukinei 1 (IL-1), factorului de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ) și factori de creștere care pot stimula migrarea și proliferarea celulelor musculare netede [31]. Proteinele glicozilate devin mai susceptibile la stresul oxidativ. Are loc stimularea producerii radicalilor liberi de oxigen și a peroxidării lipidelor și scăderea capacității antioxidante [108]. Glicozilarea lipoproteinelor conduce la scăderea catabolismului LDL-colesterol și VLDL și accelerarea catabolismului HDL-colesterol, toate aceste fenomene favorizând ateroscleroza.

Complicațiile macrovasculare din cadrul SM afectează vasele mari, duce la ateroscleroză accelerată, precoce, afectând ambele sexe, favorizată de hiperglicemie cronică, efectele lezionale vasculare ale hiperinsulinismului și insulinorezistenței, hiperlipoproteinemia secundară, activarea proteinkinazei C și acțiunea altor factori de risc ca HTA. Prezența sindromului metabolic determină o stare procoagulantă, favorizată de creșterea agregării

plachetare, glicozilarea factorilor V-VIII și fibrinogenului, creșterea PAI-1, cu creșterea vâscozității sanguine. Hiperinsulinismul, hiperglicemia și angiotensina II sunt stimulatori importanți în expresia genei PAI-1 și sinteza acestuia, acești factori determinând, deci, inhibarea fibrinolizei. Activitatea fibrinolitice scăzută este considerată, așa cum Nothwick Park Heart Study o dovedește, factor de risc în evoluția bolilor cardiovasculare [182]. 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 [44, 183].

### **Rolul dislipidemie 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 VLDL în urma creșterii sintezei hepatice prin creșterea fluxului de acizi grași liberi din țesutul adipos în ficat secundar lipolizei. Nivelul VLDL crește și datorită scăderii degradării periferice prin scăderea activității lipoproteinlipazei (în mod normal, aceasta fiind activată de insulină). Creșterea LDL este explicată prin creșterea producției de particule LDL mici și dense, aterogene și prin scăderea activității LDL-receptorilor datorită 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 particulele de LDL-colesterol, urmate de oxidarea acestora în intima arterială. Ca o consecință sunt eliberați o serie de factori de creștere celulară și profibrotici, crescând proliferarea celulelor musculare netede și producerea de colagen în exces, cu inițierea formării plăcii de aterom [78, 110, 124].

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

### **Rolul factorului von Willebrand**

Mecanismele implicate în disfuncția endotelială sunt strâns legate de tulburarea echilibrului sistemului de hemostază. Factorul von Willebrand (FW) e un alt marker molecular care reflectă disfuncția endotelială, se referă la glicoproteinele sintetizate și eliberate de către celulele endoteliale în patul circulant. Concentrația factorului von Willebrand în medie este 10 ug/ml [178]. Legându-se cu factorul VIII de coagulare, factorul von Willebrand în plasma

sanguină formează un complex ne-covalent. Acest lucru duce la stabilizarea factor VIII de coagulare în fluxul de sânge, protejându-l de inactivarea acestuia pe cale proteolitică și asigură participarea acestuia la procesul de trombogeneză în calitate de cofactor [179]. O altă caracteristică importantă a FW - formarea trombilor "primari" trombocitari la nivelul leziunii endoteliale prin formarea unei "punți" între stratul subendotelial și receptorul plachetar. FW este un multimer format din subunități cu lungimea de aproximativ 225 kDa. Mai mult de 85% din FW este sintetizat de către celulele endoteliale, deci prin evaluarea conținutului său în plasmă se poate obține informații cu privire la disfuncția endotelială, dar în afară de celule endoteliale, de asemenea, este produs și de megacariocite, și respectiv, se conțin în granulele- $\alpha$  trombocitare, dar cantitatea aceasta nu depășește 15% din cantitatea totală circulantă. Concentrațiile FW se pot menține ridicate la pacienții cu patologii oncologice, cu sindroame coronariene acute, în sarcină, DZ, anemie hemolitică [176].

Boneau și colab. au propus pentru prima dată utilizarea FW ca marker molecular al disfuncției endoteliale [181]. În cercetarea respectivă nivelul FW a fost în corelație directă cu gradul afectării vasculare la pacienții cu ateroscleroza vaselor periferice. Există unele limite de utilizare a FW în calitate de marker al disfuncției endoteliale. În caz de activare a trombocitelor crește nivelul FW din conținutul fracției formate de către trombocite. De asemenea, FW este o proteină de fază acută, respectiv, însoțește bolile inflamatorii.

Sunt cercetări ce arată activitatea crescută a FW la pacienții cu valvulopatii, în special la cei cu AVC de origine cardioembolică [181]. Activitatea crescută a FW este observată și la persoanele care suferă de HTA [72, 74]. G. Lip și Blann A. au efectuat un studiu în care au descris creșterea semnificativă a concentrației FW și P-selectinei la pacienții cu AVC ischemic și HTA și au indicat că corecția HTA nu conduce la normalizarea acestor parametri.

### **Rolul inhibitorului activatorului de plasminogen-1**

PAI-1 este sintetizat în diferite tipuri de celule și țesuturi: splină, adipocite, hepatocite, trombocite, megacariocite, macrofage, celule endoteliale [160, 168]. PAI-1 formează legături covalente cu t-PA și oprește degradarea fibrinei activate, prevenind formarea plasminei din plasminogen [4, 163]. PAI-1 joacă un rol important în dezvoltarea aterosclerozei și a evenimentelor trombotice acute (tromboza venoasă profundă și infarctul miocardic) [3, 6]. Activatorul tisular al plasminogenului și PAI-1 în mod direct influențează formarea și degradarea cheagului de sânge și, prin urmare, se poate utiliza pentru determinarea riscului de tromboză arterială. PAI-1 este o moleculă proinflamatorie, procoagulantă și profibrotică. PAI-1 este exprimată în țesuturile afectate (inclusiv miocard și creier), iar raportul PAI / t-PA este o indicație a stării sistemului de fibrinoliză, respectiv a 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 este, în esență, un indicator al fibrinolizei ineficiente [94]. 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 [6]. 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 la nivelul reacției inflamatorii [34].

Este demonstrată corelația nivelul seric PAI-1 și riscul de boli cardiovasculare – deci creșterea concentrațiile plasmatice ale PAI-1 sunt asociate cu riscul de infarct miocardic, angină pectorală și ateroscleroză [95, 96]. Există dovezi preliminare că PAI-1 poate fi un factor predispozant la formarea de plăci încărcate cu lipide în sistemul vascular, mai degrabă decât plăcile relativ bogate cu celule. Conținutul ridicat de lipide poate face aceste plăci în special predispuse la rupere și poate precipita evenimente vasculare acute. Sobel și colegii au evoluat colorarea imunohistochimică a speciimentelor arterelor coronariene umane la gradul conținutului PAI-1 la subiecții cu și fără diabet. Materialul ateromatous la pacienții cu DZ a fost expus în mod semnificativ la PAI-1 decât cel obținut de la pacienții nediabetici. În afară de funcția de reglare a sistemului de fibrinoliză, PAI-1 este, de asemenea, un agent care afectează remodelarea structurilor matriceale [185, 186]. Datele experimentale și clinice sugerează că PAI-1 este nu numai un biomarker, ci și unul dintre cei mai importanți mediatori ai bolilor sistemice cum ar fi bolile vasculare, astmul, cancerul, rezistența la insulină, obezitatea [34, 96]

### **Rolul produselor proteice de oxidare avansată (AOPP)**

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 [15, 100, 101]. Produsele proteice de oxidare avansată (Advanced oxidation protein products) (AOPP) au fost propuse ca unul din posibii markeri ai leziunilor oxidative ai căror origine este datorat stresului oxidativ și carbonic și crește activitatea inflamatorie globală [102].

Stresul oxidativ joacă un rol central în patogeneza SM și în progresia complicațiilor sale. Sunt puține date în ceea ce privește oxidarea proteinelor în cadrul SM, deși nivelurile ridicate a grupărilor carbonil sunt deseori detectate la subiecții cu obezitate, DZ, HTA sau dislipidemie, componente ale SM bine-cunoscute, deci componentele ce definesc SM, sunt asociate cu alterarea statutului oxidant/antioxidant și inflamație cronică subclinică ce sunt responsabile

pentru ateroscleroza accelerată [15, 16]. Hiperglicemia, inflamația din cadrul SM induce hiperproducția speciilor reactive de oxigen. Cea mai importantă formă de specie reactivă de oxigen este anionul superoxid ( $O_2^-$ ), care este rapid neutralizat in vivo de enzimele antioxidante, 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 [15, 84].

Stresul oxidativ este frecvent cauzat de hiperproducerea NADPH oxidazei cu sinteza ulterioară a speciilor reactive de oxigen (ROS) și reducerea biodisponibilității NO [16]. 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 produsele proteice de oxidare avansată (AOPP).

AOPP poate juca un rol important în extinderea și persistarea atât a stresului oxidativ, cât și a inflamației prin activarea neutrofilelor, monocitelor și limfocitelor-T [167].

În cadrul unei cercetări a fost examinată oxidarea proteică exprimată prin AOPP și grupările carbonil prin investigarea a 60 de pacienți cu SM prin divizarea acestora în 2 grupe: pacienții ce primeau tratament cu metformină și grupul de control ce nu primea tratament, acest studiu a demonstrat o descreștere semnificativă a nivelului AOPP (49%) și grupărilor carbonil (51%) doar în grupul tratat cu metformină (850 grame o dată pe zi timp de un an) [110].

Chiar dacă sunt puține date în privința stresului oxidativ la pacienții cu SM, există cercetări asupra oxidării proteice la subiecții cu obezitate abdominală, DZ, HTA, dislipidemie, principalele componente ale SM.

La subiecții obezi, nivelurile crescute AOPP au fost corelate cu obezitatea centrală, trigliceridemia, peroxidarea lipidelor și insulinemia, și se reduc cu pierderea în greutate [89]. Într-un grup mic de subiecți obezi, Frohnert și colegii [49] au demonstrat concentrații mai mari de proteine carbonilate în țesutul adipos subcutanat, care corela pozitiv cu adipozitatea și concentrațiile plasmatice ale acizilor grași liberi. Într-un alt studiu, femeile obeze au prezentat niveluri crescute de AOPP în plasmă în comparație cu persoanele de control. Nivelurile AOPP au fost mai ridicate la cei cu DZ și au fost asociate cu concentrațiile ridicate de rezistină, TNF-alfa și IL-6. Zhou și colab. [105, 169] au demonstrat că expunerea adipocitelor la nivelurile de AOPP, în comparație cu concentrațiile serice găsite la subiecții cu obezitate și DZ, a indus o alterare celulară și o supraexpresie a TNF-alfa și IL-6 într-o manieră dependentă de nivel și timp probabil prin activarea NF-kB. Acest studiu subliniază o corelație între rezistența la insulină, stresul oxidativ și inflamație. Atabek și colab. [14] au observat valori mai mari de

AOPP la adolescenții obezi cu rezistență la insulină în comparație cu martorii, deși diferențele nu au fost semnificative statistic. Alți autori au demonstrat o corelație pozitivă între proteinele carbonilate, indicele HOMA și IMC la subiecții obezi [43]. La subiecții obezi cu SM, administrarea de metformină (timp de un an) și reducerea greutatei corporale au îmbunătățit parametrii stresului oxidativ, concentrația serică de NO și funcția endotelială [142].

Odetti și colab. au demonstrat că conținutul plasmatic al proteinelor carbonizate la subiecții cu diabet zaharat tip 2 a fost ușor, dar nu semnificativ mai mare în comparație cu subiecții normali [124]. În același grup, la pacienții diabetici la care s-a observat, de asemenea, o corelație între HbA1c și proteinele carbonizate [128], rezistența la insulină, exprimată prin indicele HOMA, a fost de asemenea, corelat cu nivelul grupărilor carbonil mai ridicate [141].

Niveluri ridicate de AOPP, proteine carbonilate și lipoperoxizi s-au constatat la pacienții cu diabet necontrolat medicamentos. Acești indicatori au corelat pozitiv cu trigliceridemia și mai ales la cei cu complicații cardiovasculare [152]. Nivelul AOPP a fost crescut în plasma și urina pacienților cu DZ tip 2 complicat cu nefropatie, iar valorile AOPP au fost asociate cu albuminuria și progresarea bolii renale [128]. La femeile cu diabet gestațional, s-a constatat o concentrație crescută a markerilor de oxidare proteică, cum ar fi AOPP, proteinele carbonilate, hidroperoxizi proteici. Aceasta a fost asociat cu o activitate redusă a paraoxonazei-1, o enzimă ce apără de oxidarea lipoproteinelor [57]. AOPP sunt, de asemenea, implicate în dezvoltarea retinopatiei diabetice.

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 AOPP a 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 [102], iar grupările tiol au fost corelate invers cu apolipoproteinele B și pozitiv cu apolipoproteinele A-I.

### **1.6. Rolul citokinelor inflamatorii în patogeneza AVC-ului ischemic**

În ultimii ani, crește interesul în ceea ce privește rolul factorilor inflamatori în patogeneza AVC, precum și în estimarea riscului pentru AVC primar și repetat conform nivelului markerilor inflamatori. Un interes mare îl reprezintă dezvoltarea unor noi linii de tratament pentru AVC, bazat pe efectele antiinflamatorii și imunomodulatorii.

Se consideră că SM se asociază cu un grad scăzut de inflamație cronică. AVC-ul este boală etiologic heterogenă, se cunoaște că ateroscleroza este un important factor de risc pentru AVC, contribuind în mod direct (prin formarea de plăci aterosclerotice în arterele cerebrale

majore) sau indirect (de exemplu, cardioembolismul ca urmare a aritmiilor cardiace provocate de bolile coronariene sau embolia vaselor de sânge cerebrale după un infarct miocardic) la dezvoltarea infarctului cerebral [104, 149]. La rândul său, ateroscleroza este privită ca o patologie cronică inflamatorie vasculară [76, 111] în dezvoltarea și progresia căreia poate juca un rol important inflamația intravasculară cauzată de diverși factori, inclusiv infecția cronică sistemică [101, 125, 126].

Inflamația reprezintă unul din factorii fiziopatologici cheie ai ischemiei cerebrale, ce stă la baza infarctului cerebral, de asemenea și a ischemiei cerebrale ce însoțește AVC-ul hemoragic, trauma cranio-cerebrală și alte tipuri de patologii cerebrale [37, 38]. Procesele inflamatorii lente identificate, în special, prin creșterea nivelului proteinei C reactive (PCR) și fibrinogenului sunt factori de risc suplimentari pentru AVC sau AIT. Mecanismele inflamatorii joacă un rol important în patogeneza AVC, chiar în absența unei boli aterosclerotice, cum ar fi în practica pediatrică [149].

Cercetările sunt concentrate asupra factorilor inflamatori ce determină formarea de plăci instabile sau vulnerabile, care se asociază cu AVC tromboembolice și sindroame coronariene acute.

Statusul proinflamator este recunoscut clinic prin creșterea PCR, acesta fiind prezent în mod obișnuit la pacienții cu SM. Obezitatea, prin excesul de țesut adipos, determină eliberarea de citokine proinflamatorii care duc la creșterea PCR. Citokinele inflamatorii induc rezistența la insulină atât a țesutului adipos, cât și a celui muscular. Indivizii cu rezistență la insulină prezintă un grad de inflamație chiar și în absența grăsimii corporale. Majoritatea componentelor SM sunt asociate cu prezența markerilor inflamatori, independent de vârstă, sex, activitate fizică și IMC.

Cercetările au evidențiat creșterea nivelului plasmatic al factorilor protrombotici și prezența unei stări proinflamatoare ușor de pus în evidență prin creșterea nivelului plasmatic al PCR. PCR-ul este unul din cei mai bine studiați biomarkeri inflamatori, el este considerat marker al riscului vasculo-metabolic [76, 155]. PCR este considerată a fi un reactant de fază acută, cu masa moleculară de 118 kDa, fiind produsă de către hepatocitele ficatului și la nivelul celulelor musculare netede de la nivelul arterelor, cu prevalență către vascularizarea afectată. PCR influențează în mod direct expresia moleculelor de adeziune, fibrinoliza, cât și disfuncția endotelială. Peste 25 de studii prospective au demonstrat că hsPCR este un predictor independent al riscului de infarct miocardic acut, AVC, boală arterială periferică și moarte subită, chiar și la persoane sănătoase. Întrucât nivelul plasmatic al PCR este relativ ușor și

ieftin de monitorizat, AHA a propus stadializarea prognosticului SM corelat cu riscul cardiovascular după cum urmează [76, 161, 162]:

- PCR < 1 mg/l – risc cardiovascular scăzut;
- PCR = 1-3 mg/l – risc cardiovascular mediu;
- PCR > 3 mg/l – risc cardiovascular ridicat.

Nivelurile de PCR crescute în plasma sanguină de până la 3 mg/l sau mai mult pot fi utilizate pentru a prezice severitatea AVC-ului și edemului cerebral, tulburărilor funcționale, riscului de AVC recurent. Creșterea PCR în lichidul cefalorahidian la 3-a zi de la debutul tulburărilor neurologice arată gradul de schimbări inflamatorii în zona de infarct, care este asociat cu un prognostic slab [161]. Disfuncția endotelială și activarea trombocitelor, care cauzează inflamație, reflectă relația dintre creșterea proteinei C-reactive și mortalitatea în AVC [75].

Fibrinogenul plasmatic este un reactant de fază acută a cărui importanță ca factor de risc pentru AVC a fost demonstrată în mai multe studii epidemiologice. Fibrinogenul are o putere de predicție inferioară hsPCR, în general calculându-se riscul adițional al celor doi reactanți de fază acută. Insulina, insulinezistența și inflamația sunt implicate în instalarea hiperfibrinogenemiei. S-a constatat o corelație pozitivă între nivelele plasmatiche ale fibrinogenului și controlul glicemic, unele studii au demonstrat că insulinoterapia nu are nici un efect benefic, iar terapia cu metformină duce la o reducere semnificativă a nivelelor fibrinogenului la pacienții cu DZ [35].

Dintre citokinele proinflamatorii, una din cele mai importante este factorul de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ) care prezintă un rol important în dezvoltarea obezității, a obezității asociate cu HTA și rezistență la insulină, acționând prin mecanism paracrin sau autocrin. TNF- $\alpha$  este crescut la nivelul țesutului adipos și în circulația sistemică la persoanele cu obezitate, rezistență la insulină și status proaterogenic.

TNF- $\alpha$  este o polipeptidă care este sintetizată de astrocite, macrofage, mastocite, celule endoteliale, limfocite T, celule ale sistemului imunitar periferic, sub influența cărora crește exprimarea moleculelor de adeziune celulară și moleculelor de adeziune a peretelui vascular, precum și migrarea limfocitelor la situsul inflamator, sinteza de leucotriene, de prostaglandine, metaloproteinaze, și activarea limfocitelor și fibroblaștilor. TNF- $\alpha$  are proprietăți proinflamatorii. Conținutul crescut de TNF- $\alpha$  în plasma sanguină a pacienților cu AVC ischemic corelează cu severitatea tulburărilor neurologice în perioada acută a AVC-ului [20, 117]. Nivelul de mediatori ai inflamației imune în plasma sanguină este mai ridicat la pacienții cu AVC cardioembolic comparativ cu celelate subtipuri de AVC [20]. TNF- $\alpha$  induce sinteza de

radicali liberi și inhibă apoptoza. În unele lucrări experimentale și clinice a fost demonstrat rolul neuroprotector al citokinei TNF- $\alpha$ , care este implicată în regenerarea axonală [26]. Până în prezent, rolul TNF- $\alpha$  în AVC ischemic este neclar. Pe de o parte, majorarea lui provoacă expresia moleculelor de adeziune intercelulară la nivel endotelial care duce la acumulare de leucocite, adeziunea și migrarea lor din vasele mici în creier. Acest lucru a servit ca bază teoretică pentru modelele experimentale, pentru menținerea nivelurilor ridicate de TNF- $\alpha$  necesare pentru supraviețuirea neuronilor în zona de ischemie cerebrală acută. Alternativ, hiperproducerea TNF- $\alpha$  promovează schimbări distructive în țesutul cerebral [26, 75, 136].

Interleukinele sunt considerate elementele cheie ale răspunsului vascular la inflamația cronică. Ele sunt implicate în apariția obezității și rezistenței la insulină. Există o serie de studii care au explorat rolul citokinelor inflamatorii în ischemia cerebrală. Citokinele a căror valoare în patogeneza AVC ischemic este demonstrat includ TNF- $\alpha$ , interleukina-1, interleukina-6, interleukina-10, interleukina-8. Ele sunt produse în principal de leucocite și își exercită efectul asupra lor. Celulele endoteliale și celulele musculare netede exprimă o mare varietate de interleukine și/sau receptori lor specifici, iar rolul lor în aterogeneză este îndreptat către macrofage și celulele T.

Expresia interleukinelor proinflamatorii și a receptorilor lor a fost demonstrată în cadrul leziunilor aterosclerotice, iar nivelele serice crescute se corelează pozitiv cu afectarea degenerativă arterială. Se pot clasifica în interleukine cu acțiune proinflamatorie (TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IFN $\gamma$ ) și cu proprietăți antiinflamatorii (IL-4, IL-10, IL-13) sau în funcție de celula secretantă: celulele T helper tip 1 produc IL-2, IL-12, TNF $\beta$  și Interferon-gamma, în timp ce T helper tip 2 - IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 și IL-13. Citokinele din al doilea grup sunt implicate în suprimarea activității macrofagelor, activării celulelor B, producerii de anticorpi, ceea ce este important în dezvoltarea răspunsului imun umoral, iar T helper tip 1 sunt implicate în formarea imunității mediate celular. Așa reprezentanți ai citokinelor ca IL-3 și TNF sunt sintetizate de T helper tip 1 și 2. Efectele biologice ale citokinelor proinflamatoare TNF- $\alpha$ , IL-1 și IL-6 se reflectă în mecanismele inflamatorii asociate aterosclerozei.

**Interleukina-1** - este un mediator al inflamației acute și cronice.

Funcțiile IL-1 sunt:

- induce chemotaxisul leucocitelor polimorfonucleare, macrofagelor;
- induce proliferarea celulelor endoteliale;
- stimulează proliferarea și diferențierea celulelor B;
- stimulează eliberarea de factori care sunt asociați cu diferențierea și creșterea celulelor mioeloide și ale țesutului limfatic;

- joacă un rol important în reglarea transcripției genei și IL-2 și IL-3 în celule T;
- participă la interacțiunea dintre sistemul nervos, imunitar și endocrin.

Există două forme de IL-1: IL-1 $\alpha$  și IL-1 $\beta$ , cu greutatea moleculară de 17 kDa. Surse de IL-1 sunt celule endoteliale, fibroblaștii, celulele fagocitare mononucleare, NK-celule, limfocite și neutrofile. IL-1 joacă un rol important în patogeneza AVC ischemic și în formarea infarctului cerebral, provocând inflamație locală [75, 175]. Sinteza IL-1 în ischemia cerebrală este un semnal pentru stimularea sintezei de citokine proinflamatorii astrocitare cu formarea de substanțe potențial neurotoxice, cum ar fi oxidul de azot și a metaboliților acidului arahidonic. Toate acestea contribuie la acumularea edemului cerebral. Nivelurile de IL-1 din ser și lichidul cefalorahidian depinde de subtipul de AVC și poate fi corelat cu gradul severității AVC-ului. În cadrul AVC cardioembolic nivelurile de IL-1, TNF- $\alpha$  este mai mare decât în cel aterotrombotic și lacunar [95, 135].

**Interleukina 6** este secretată de celulele endoteliale, fibroblaști, limfocite T helper-2, limfocite B, astrocite și macrofage activate; are o greutate moleculară de 21 kDa, expresia acestei citokine a fost observată în leziunile aterosclerotice atât la animalele de experiență, cât și în cele umane. IL-6 prezintă la persoanele obeze nivele plasmatiche crescute, deci și în circulația portală, stimulând producerea hepatică a reactanților de fază acută precum PCR. Cu toate că endoteliul este neresponsiv la IL-6, adăugarea subunității solubile IL-6R $\alpha$ , permite celulelor endoteliale să răspundă la acțiunea proinflamatoare a acestei citokine. Acest proces, denumit "trans-semnalizare", determină creșterea adezivității celulelor endoteliale prin intermediul selectinei E, ICAM-1 și VCAM-1, și eliberarea mediatorilor inflamației, MCP-1, IL-8 și IL-6 [26]. Prezența subunității solubile IL-6R $\alpha$  în ser, sau secreția ei locală la nivelul celulelor intimei, crește adezivitatea endotelială și extravazarea leucocitelor în placa de aterom. IL-6 determină diferențierea monocitelor în macrofage, reglează expresia genei reactanților de fază acută în macrofage și hepatocite, induce proliferarea celulelor musculare netede și expresia ICAM-1 la nivelul acestora, ceea ce determină formarea celulelor spumoase [177, 186]. Din punct de vedere al impactului clinic, nivelele crescute de IL-6 și proteină C reactivă sunt asociate cu un risc crescut de ateroscleroză carotidiană, coronariană și periferică, infarct miocardic și mortalitate ridicată la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare [75, 76].

Deci funcțiile IL-6 sunt [175, 177]:

- crește permeabilitatea endoteliului;
- stimulează producția de proteine de fază acută a inflamației;
- are efect feedback negativ în privința formării de IL-1 și TNF- $\alpha$ ;
- crește expresia factorului de creștere neuronală;

- asigură interacțiunea sistemelor imunitar, nervos și endocrin.

Creșterea nivelurile de IL-6 în AVC acut se corelează cu un volum mai mare a infarctului și un prognostic nefavorabil, și este asociat cu riscul de mortalitate, iar pacienții cu AVC cardioembolic cauzat de fibrilația atrială nu primesc tratament anticoagulant [20]. În lucrările lui Oto J. et al. din 2008, creșterea nivelului de IL-6 în plasma sanguină în AVC hemoragic a fost asociată cu un prognostic nefavorabil. Creșterea IL-6 se corelează cu creșterea volumului de hematom în prima zi a bolii [165].

**Interleukina-8 (IL-8)** este o glicoproteină cunoscută ca factor chemotactic pentru celulele T și un factor de activare a neutrofilelor, masa moleculară a căreia este de 8,8 kDa. Se referă la un grup de chemokine cu proprietatea principal de chemotaxis al neutrofilelor, monocitelor, eozinofilelor, celulelor-T în zona de inflamație. IL-8 este sintetizată de către macrofage, monocite, celule endoteliale și epiteliale [23]. IL-8 cauzează creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară și ameliorează adeziunea neutrofilelor la celulele endoteliale și matricea subendotelială proteică, indicând rolul său în dezvoltarea răspunsului inflamator și edemul cerebral [26, 177].

**Interleukina 10 (IL-10)** se referă la citokinele anti-inflamatorii. Este exprimat de monocite, macrofage și celule T helper activate. IL-10 este un inhibitor puternic al sistemului imunitar și inflamator.

Funcțiile IL-10:

- stimulează proliferarea și diferențierea limfocitelor B, inhibă sinteza de IL-2 și gamma-interferon,
- inhibă expresia moleculelor de adeziune (ICAM-1) implicate în dezvoltarea inflamației locale;
- reduce producția de receptori de suprafață pentru TNF- $\alpha$  și stimulează eliberarea de receptori "solubili" pentru TNF- $\alpha$  [177].

O serie de studii au arătat o corelație între nivelurile scăzute de IL-10 în plasma sanguină și riscul de AVC recurent și pronosticul negativ al bolii. Nivelul său ridicat, dimpotrivă, prezice un curs favorabil și prognostic bun al bolii [20, 26]. La pacienții cu AVC lacunar, în cercetările lui N. Vila et al., s-a aratat o legătură între scăderea treptată a nivelului de IL-10 în plasmă sanguină și progresia tulburărilor neurologice în dinamica perioadei acute a AVC-ului. Nayak și colab. au arătat o reducere a concentrației de IL-10 din plasma sanguină în primele 24 de ore după debutul AVC-ului și o creștere după 72 ore de la debut [119]. Studiile lui V. K. Vanja și colab., ale lui Perini et. al. pe pacienții cu AVC ischemic au relevat un nivel scăzut de

IL-10 în plasmă comparativ cu grupul de control. Potrivit cercetării concentrația crescută de IL-10 este corelată cu un prognostic bun.

În studiile Neelu și colab. nu au fost detectate, la pacienții cu AVC ischemic, modificări semnificative ale nivelului de IL-10 comparativ cu grupul de control. Cu toate acestea, s-a constatat un nivel semnificativ de receptori "solubili" TNF- $\alpha$  în prima săptămână a AVC și apariția unui atac de cord în zilele 5, 7 de boală [75]. Studiile Mendall M. A. și colab. descriu modificări inflamatorii în hemoragia subarahnoidiană –infiltrarea leucocitară perivasculară în spațiul subarahnoidian, ce apare ca răspuns la dezvoltarea spasmului secundar al arterelor cerebrale.

### **1.7. Evaluarea ultrasonografică a arterelor carotide**

Evaluarea plăcilor de ateroscleroză prin ecografie Doppler carotidiană are rolul de a constata gradul de ateroscleroză carotidiană și de a stabili riscul de AVC, boală coronariană sau boală arterială periferică [70, 129], respectiv servind ca predictor pentru evenimentele vasculare [51]. Încă la începutul anilor '90, Beker și colaboratorii au descris pe baza datelor rezultatelor din studiul ARIC importanța măsurării IMT. Grosimea medie a peretelui carotidian a fost de 0,5-1 mm, la ambele sexe, la nivelul carotidei comune. S-a arătat că grosimea peretelui crește cu aproximativ 0,015 mm pe an la femei, respectiv cu 0,018 mm pe an la bărbați la nivelul bifurcației carotidiene [33]. Relația între valoarea IMT și riscul de evenimente vasculare este liniară pornind de la o valoare de 0,9 mm [52]. Se acceptă o creștere a riscului de evenimente coronariene de 2-3% pentru o creștere de 0,3 mm/an a valorii IMT. Ghidul de HTA al Societății Europene de Cardiologie din 2007, revizuit în 2018, acceptă un IMT mediu mai mare de 0,9 mm ca afectare de organ țintă. Același ghid precizează că un IMT  $\geq 1,5$  mm, sau o creștere focală a peretelui cu mai mult de 0,5 mm sau cu mai mult de 50% față de valoarea IMT a zonelor învecinate poate fi considerată "placă" [53, 63].

Clasificarea stenozei carotidiene conform The Society of Radiologists in Ultrasound Consensus elaborată în 2003 este următoarea [28, 53]:

1. Artera carotidă internă (ACI) este considerată normală atunci când PSV este mai mică de 125 cm/sec și nu se vizualizează placă sau îngroșare a intimei la sonografie. Criterii suplimentare includ raportul PSV ACI/ACC  $< 2.0$  și ACI EDV  $< 40$  cm/sec.

2. Stenoza  $< 50\%$  a ACI este diagnosticată atunci când PSV este mai mică de 125 cm/s și placă sau îngroșare a intimei este vizibilă la sonografie. Criterii suplimentare includ raportul PSV ACI/ACC PSV  $< 2.0$  și EDV al ACI  $< 40$  cm/sec.

3. Stenoza 50%-69% este diagnosticată atunci când PSV al ACI este de 125-230 cm/sec și placa este sonografic vizibilă. Criterii suplimentare includ PSV ACI/ACC PSV de 2,0-4.0 și EDV al ACI de 40-100 cm/sec.

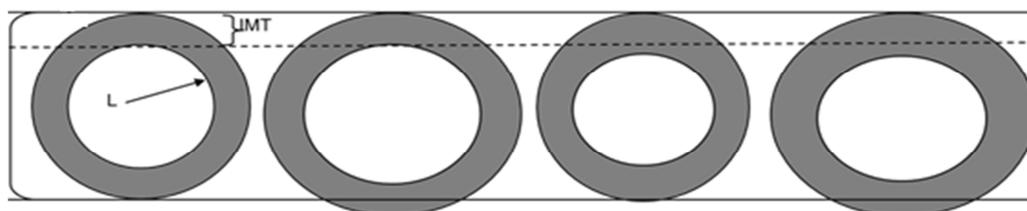
4. Stenoza  $\geq 70\%$ , dar mai puțin de preocluzie din ACI este diagnosticată atunci când PSV al ACI este mai mare de 230 de cm/sec și este placă vizibilă și îngustare luminală, care sunt observate pe scară gri și la echo-Doppler color. Criterii suplimentare includ raport PSV ACI/ACC  $> 4$  și EDV al ACI  $> 100$  cm/sec. Cu cât parametrul Doppler se află peste pragul de 230 cm/s, cu atât e mai mare probabilitatea de boală severă.

5. Stenoza critică este apreciată după următoarele criterii: parametrii de viteză nu se pot aplica, deoarece vitezele poate fi ridicate, scăzute sau nedetectabile. Acest diagnostic este stabilit în primul rând, prin demonstrarea lumenului semnificativ redus la echo-Doppler gri și color.

6. Ocluzie totală a ACI ar trebui să fie suspectată atunci când nu există lumen detectabil la echo-Doppler gri sau color și nu se vizualizează flux spectral.

În 2008 Eigenbrodt M. L. a propus următoarele fenotipuri arteriale [107]:

- diametrul și IMT de dimensiuni normale,
- îngroșarea izolată a IMT,
- creșterea izolată a diametrului arterial,
- creșterea în dimensiuni atât a diametrului cât și a IMT.



**Fig. 1.1. Clasificarea fenotipică a arterelor carotide [107].**

Eigenbrodt M. L. și colab. au demonstrat o corelație între diametrul arterial și plăcile aterosclerotice. Astfel valorile diametrului arterial și IMT pot fi fiecare în legătură cu procesul de ateroscleroză. Extinderea lor separată sau combinată poate indica diferite fenotipuri arteriale cu risc de ateroscleroză diferit [107].

L. Dadova ș. a. au demonstrat remodelarea internă a vaselor carotide la pacienții cu DZ tip 2 și plăci aterosclerotice la același nivel, în comparație cu un lot martor cu plăci aterosclerotice la nivelul arterei carotide comune și remodelare vasculară externă [172, 180].

Prin examinarea ultrasonografică se evaluează 3 caracteristici morfologice de bază ale plăcilor aterosclerotice: ecogenitatea, omogenitatea și suprafața [9, 46].

Morfologia plăcii este apreciată drept: omogenă sau heterogenă. Ecogenitatea țesuturilor, apreciată ultrasonografic, variază de la anecogenă până la hiperecogenă. Conform ultimelor recomandări ecogenitatea plăcilor trebuie să fie standartizată în felul următor: pentru plăci anecogene drept referință este sângele circulant, pentru isoecogene – mușchiul sternocleidomastoidian, pentru hiperecogene – osul (apofizele transversale ale vertebrelor cervicale) sau complexul media-advenția peretelui vascular îndepărtat [9, 183, 184].

Suprafața plăcii aterosclerotice este notată drept: netedă, neregulată (defect < 2mm), ulcerată (defect >2mm). Ultrasonografic ulcerarea trebuie să fie vizualizată în 2 planuri diferite și are 3 criterii: lungimea și adâncimea de cel puțin 2 mm, peretele bine definit la bază și zona de flux inversat sau încetinit [53, 98].

În anul 1988 Gray-Weale a propus clasificarea plăcilor aterosclerotice în 4 tipuri:

- Tipul 1 – hipoecogene cu capul fibros ecogen,
- Tipul 2 – predominant hipoecogene, dar cu arii hiperecogene mai puțin de 25% din placă,
- Tipul 3 – predominant hiperecogene, dar cu arii hipoecogene mai puțin de 25% din placă,
- Tipul 4 – hiperecogene și omogene.

Peste 3 ani clasificarea lui Gray-Weale a fost modificată de către Geroulakos et al., care au introdus a 5-a categorie de plăci neclasificate - plăci calcificate cu zone de umbră acustică. Caracteristicile morfologice ale plăcii aterosclerotice sunt strâns legate de riscul AVC [9, 151]. Cu cât mai joasă este ecogenitatea plăcii, cu atât mai înalt este riscul. Periculoase sunt și plăcile heterogene comparativ cu plăcile homogene cu același grad de stenoză. Unii autori propun indicația endarterectomiei în stenoza de 60% dacă ultima se asociază cu placă aterosclerotică heterogenă [46, 166]. Alt factor de risc al AVC independent de gradul stenozei este suprafața neregulată sau ulcerarea plăcii aterosclerotice, fapt demonstrat inițial de studiile angiografice. Același lucru a fost confirmat prin examinarea Doppler-duplex [138, 145]. Un indice încă mai valoros pentru evaluarea riscului AVC ischemic este volumul total al plăcilor aterosclerotice [156], însă determinarea lui este posibilă numai cu ajutorul dispozitivelor cu funcția de vizualizare tridimensională a plăcilor.

### **1.8. Sinteza capitolului 1**

Accidentele vasculare cerebrale ocupă locul II de mortalitate în lume. Incidența sa este în creștere, deoarece populația îmbătrânește. În plus, tot mai frecvent această patologie se întâlnește și la tineri. Incidența și mortalitatea AVC diferă între țări, regiuni geografice și grupuri etnice. AVC reprezintă cauza principală a invalidității și a spitalizării prelungite a

pacienților, este a doua cauză de apariție a demenței și e cea mai frecventă cauză de epilepsie la vârstnici, precum și o cauză frecventă de depresie [2,10, 41, 56, 85]. Se cunoaște că în jur de 90% dintre evenimentele vasculare acute pot fi prevenite prin managementul corect al factorilor de risc, iar sindromul metabolic reprezintă o constelație de factori de risc strâns înrudiți pentru boala cardiovasculară în general și cerebrovasculară în particular [2, 26]. Unele dintre efectele finale ale SM sunt disfuncția endotelială, ateroscleroza și boala vasculară cerebrală [41, 103]. Persoanele cu SM sunt supuse unui risc de 2 ori mai mare pentru un AVC și de 5 ori mai mare pentru un infarct miocardic. Există o dependență între numărul de factori de risc ce compun SM și riscul de AVC [51, 150].

SM se asociază cu un grad scăzut de inflamație cronică sistemică [104, 149]. Rolul inflamației în patogenia aterosclerozei a constituit în ultimii ani un subiect de cercetare intens [76, 111]. Un rol important în dezvoltarea și reglementarea ischemiei cerebrale, de asemenea, îl dețin citokinele inflamatorii. Intervenția asupra mediatorilor chimici ai inflamației la nivel vascular constituie o speranță în tratamentul bolilor cardiovasculare, acționând asupra mecanismelor patogenice ale acestora [101, 125, 126].

Evaluarea procesului de ateroscleroză prin ecografie Doppler carotidiană are rolul de a determina gradul de ateroscleroză carotidiană și, în funcție de acesta, de a stabili riscul de AVC [51, 70, 129]. Se consideră că cel mai înalt risc au plăcile hipoecogene, heterogene și cu suprafața neregulată sau ulcerată, acestea odată ce sunt depistate sunt supuse tratamentului medicamentos sau chirurgical în scopul profilaxiei evenimentelor vasculare [46, 138, 145, 166].

În concluzie se impune un diagnostic precoce al SM pentru limitarea complicațiilor cardio-cerebro-vasculare prin tratamentul fiecărei componente a sindromului metabolic în parte.

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Materialul și designul cercetării

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării s-a efectuat un studiu de cohortă care a inclus 2 loturi de pacienți cu AVC ischemic: unul cu sindrom metabolic care a cuprins 102 bolnavi și al doilea fără manifestări de sindrom metabolic, constând din 108 participanți.

Pentru acest tip de studiu a fost selectat un eșantion de pacienți calculat conform formulei:

$$n = \frac{1}{(1 - f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P \times (1 - P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

Unde:

$P_0$  = Proporția pacienților post-AVC ischemic cu complicații conform datelor bibliografice 30 % (Moraru Agafia et. al. 2012) ( $P_0=0.30$ ).

$P_1$  = Proporția pacienților post-AVC cu SM și deficit funcțional sever a fost presupusă de a fi de 2 ori mai frecventă.  $P_1=P_0*2=0,60$

$$P = (P_0 + P_1)/2=(0,30+0,60)/2=0,45$$

$Z_{\alpha}$  – valoare tabelară. Când „ $\alpha$ ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul  $Z_{\alpha}=1.96$

$Z_{\beta}$  – valoare tabelară. Când „ $\beta$ ” – puterea statistică a comparației este de 10,0, atunci coeficientul  $Z_{\beta}=1.28$

$f$  = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite

$$q = 1/(1-f), f=10,0\% (0,1).$$

$$n = \frac{1}{(1 - 0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.45 \times 0.55}{(0.30 - 0.60)^2} = 1,111 \times (5,196 / 0,09) = 64$$

Pentru realizarea cercetării planificate au fost create două loturi de studiu. Raportul între loturile de cercetare și martor a constituit 1:1. Lotul de cercetare L1 a inclus pacienți cu AVC ischemic și SM. Lotul de control L0 a inclus pacienți cu AVC ischemic fără SM.

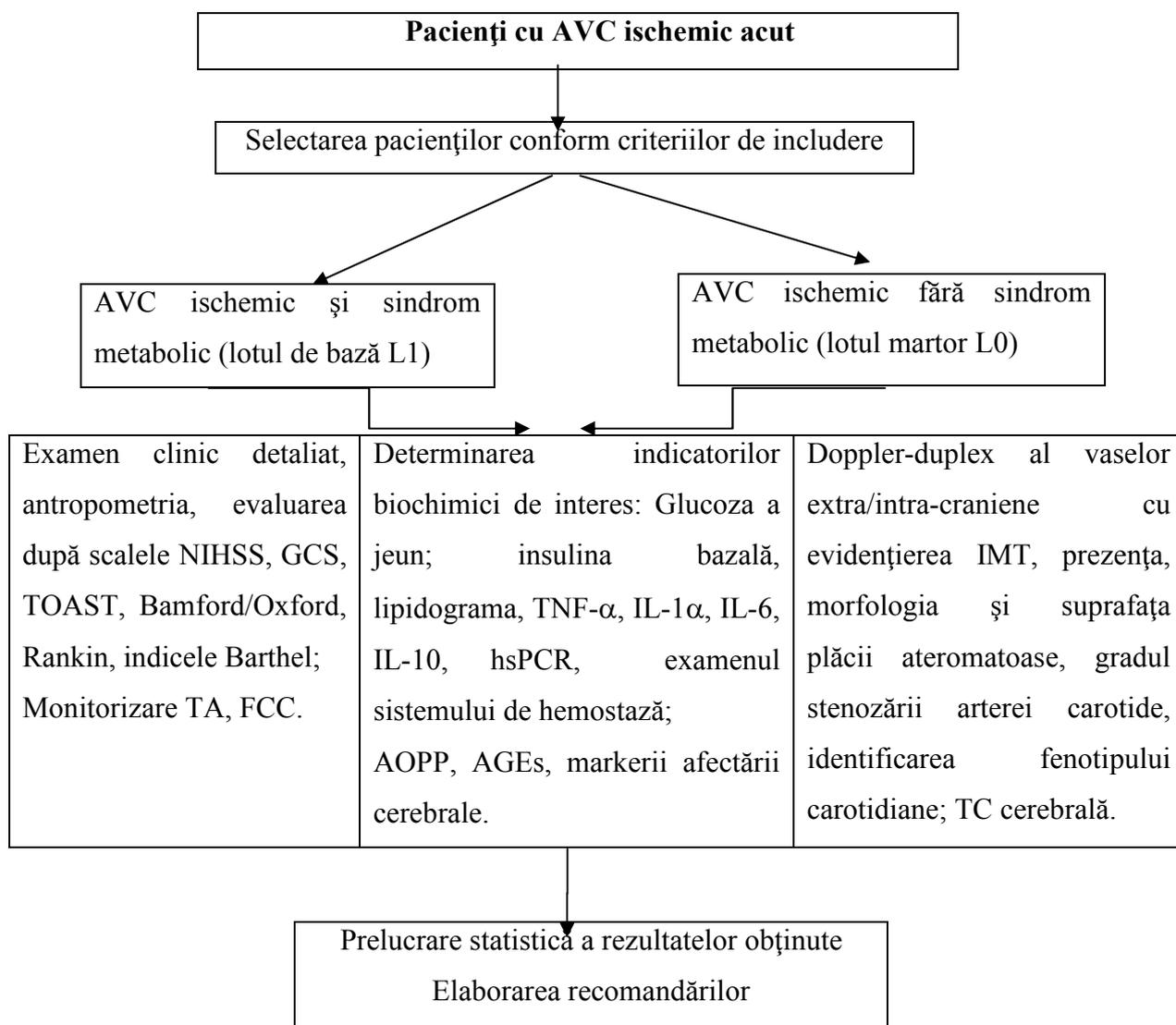
Diagnosticul de sindrom metabolic s-a stabilit conform criteriilor elaborate în 2009 de Federația Internațională de Diabet (IDF), Asociația Americană a Inimii (AHA), Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI) [5]:

- Creșterea circumferinței abdominale >80 cm pentru femei, >94 cm pentru bărbați,
- Nivelul crescut al trigliceridelor (sau tratament specific pentru hipertrigliceridemie)  $\geq 150$  mg/dl (1,7 mmol/l),

- Nivelul scăzut al HDL-colesterol (sau tratament specific pentru HDL-colesterol scăzut) <math><50 \text{ mg/dl}</math> la femei (<math><1,3 \text{ mmol/l}</math>), <math><40 \text{ mg/dl}</math> la bărbați (<math><1 \text{ mmol/l}</math>),
- HTA (sau tratament antihipertensiv): TAs  $\geq 130 \text{ mmHg}$  și/sau TAd  $\geq 85 \text{ mmHg}$ ,
- Nivel crescut al glicemiei a jeun (sau tratament pentru hiperglicemie)  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  (>5,6 mmol/l).

### Metode de analiză a rezultatelor obținute

Rezultatele cercetărilor clinice și complementare au fost incluse în fișele de observație cu o anexă specială ce a conținut criteriile de apreciere ale rezultatelor obținute. Rezultatele studiului sunt prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.



**Fig.2.1.** Designul cercetării.

În studiul dat au fost implicați pacienți cu AVC ischemic internați în perioada 13 iunie 2016–24 noiembrie 2017.

### Criteriile de includere în cercetare au fost:

- Acordul informat în formă scrisă al pacientului.

- Pacienți cu AVC ischemic.
- Timpul de adresare de la debutul bolii până la internare până la 48 h.
- TC cerebrală.
- Vârsta > 18 ani.

**Criterii de excludere a pacienților din studiu:**

- Lipsa acordului informat al pacientului.
- AVC hemoragic.
- Hemoragie subarahnoidală.
- Alte patologii (ne-vasculare) ale sistemului nervos.
- Timpul de adresare de la debutul bolii > 48 h.
- Pacienții cu vârsta de până la 18 ani.
- Pacienții cu diabet zaharat de tipul 1 insulinodependent.
- Pacienții cu patologie somatică în faza decompensată, insuficiență renală sau hepatică, insuficiență cardiacă avansată (gradul IV NYHA), infarct miocardic și AVC suportat pe parcursul ultimului an, patologii oncologice sau alte maladii severe.
  - Pacienții supuși tratamentului de recanalizare vasculară.
  - Pacienții cu deficit neurologic sever (NIHSS >14).

**2.2. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor.** Prelucrarea statistică s-a realizat utilizând programele EXCEL și aplicația XLSTAT, funcțiile și modulele acestor programe. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T-criteriu de selecții coerente. Studiul interacțiunii dintre parametrii cantitativi s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Interpretarea coeficientului de corelație s-a realizat astfel :

- valori între  $\pm 0,25$  → legătura lineară inexistentă;

- valori între  $\pm 0,25$  și  $\pm 0,50$  → legătura lineară slabă;

- valori între  $\pm 0,50$  și  $\pm 0,75$  → legătura lineară medie;

- valori între  $\pm 0,75$  și  $\pm 1$  → legătura lineară puternică [Colton T. Statistics in Medicine.

Little Brown and Company, New York, NY 1974].

Statistic semnificativă în cazul tuturor metodelor de analiză a fost considerată valoarea lui  $p < 0,05$ . Pentru a determina valorile predictive ale markerilor biologici s-au analizat curbele ROC, s-a calculat aria de sub curbă prin intermediul aplicației XLSTAT. Riscul relativ (RR) și eroarea standard, intervalul de încredere (CI) 95% sunt calculate conform recomandărilor Altman, 1991. Riscul relativ (RR) reprezintă de câte ori este mai mare proporția persoanelor

bolnave în rândul celor expuși la factorul de risc față de proporția bolnavilor în rândul celor neexpuși la factorul de risc.

### **Metoda de calculare a valorilor predictive.**

Prognosticul este un factor important în alegerea metodei diagnostice și de tratament. El poate modifica activitatea practică, atunci când este indicat un test diagnostic, când se alege metoda de tratament și când pacientul se adresează pentru examinare repetată.

Sensibilitatea și specificitatea se utilizează cel mai frecvent în statistică, pentru a descrie un test diagnostic. Definițiile de sensibilitate și specificitate ne ajută să înțelegem afirmațiile de mai sus:

sensibilitatea = probabilitatea unui test pozitiv la pacienții cu boala data,

specificitatea = probabilitatea unui test negativ la pacienții fără boala dată.

Formulele de calcul pentru sensibilitate și specificitate sunt:

Sensibilitate= adevărat pozitiv / (adevărat pozitiv + fals negativ),

Specificitatea= adevărat negativ / (adevărat negativ + fals pozitiv).

**Tabelul 2.1.** Tabelul 2x2 pentru calcularea valorilor sensibilității și specificității

	Agravare prezentă	Agravare lipsește
Test pozitiv	Adevărat pozitiv	Fals pozitiv
Test negativ	Fals negativ	Adevărat negativ

Valorile predictive ne ajută să răspundem la întrebarea: „În cazul rezultatului pozitiv (sau negativ) al testului, care este noua probabilitate a bolii?” Curbele de evaluare a capacității unui test diagnostic de a diferenția subiecții sănătoși de subiecții bolnavi (Receiver-operating characteristic curves, Curbele ROC) reprezintă o modalitate excelentă de a compara testele diagnostice. Atunci, când un test este mai sensibil, el devine mai puțin specific și viceversa. Curba ROC este o ilustrare grafică simplă a sensibilității versus (1-specificitatea). Suprafața, care se situează sub nivelul curbei „sensibilitate versus (1-specificitatea), are o semnificație specială. Suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC (AUC) este o reflectare a capacității testului diagnostic de a distinge (sau „deosebi”) pacienții cu sau fără boală/complicație. Cu cât suprafața este mai mare, cu atât testul este mai perfect.

**AUC = 0**

O suprafață de 0 descrie un test „extrem de incorect”, care clasifică fiecare pacient bolnav ca fiind sănătos și fiecare pacient sănătos ca fiind bolnav. Desigur, revizuirea valorilor normale și patologice pentru test îl poate transforma în unul perfect!

În caz de  $AUC = 0,5$ , se descrie un test incorect, care nu este altceva, decât o clasificare „presupusă” a pacienților ca fiind sănătoși sau bolnavi.

În caz de  $AUC = 1,0$ , se descrie un test perfect, cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 100%.

Acuratețea testului de diagnostic utilizând sistemul de punctare **AUC**:

0,9-1,0 – excelentă,

0,8-0,9 – bună,

0,7-0,8 – echitabil/rezonabil,

0,6-0,7 – slab,

0,5-0,6 – eșuat.

### **2.3. Metode de investigație aplicate în studiu**

**Anchetarea.** Pentru fiecare participant, s-a completat câte o fișă de examinare ce a inclus ancheta de estimare a factorilor de risc pentru AVC, elaborată în cadrul Laboratorului de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie de către Groppa S., Zota E., Efremova D. ș.a. în 2015. Informațiile din fișă au cuprins: date personale (nume, prenume, vârstă, sex, ocupație, reședința, proveniența etnică), acuzele la internare, istoricul bolii actuale (timpul scurs din momentul debutului până la adresare, tip de debut, tip de adresare), factori de risc habituali pentru un eveniment vascular acut (activitatea fizică, cultura alimentației, tabagismul, consumul de alcool), antecedente personale (accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor în anamneză, infarct miocardic, fibrilație atrială, cardiopatie ischemică, valvulopatie, stenoză a vaselor magistrale, obezitate, dislipidemie, migrenă, dereglari de somn ș.a.) și eredocolaterale semnificative (hipertensiune arterială, diabet zaharat, accident vascular cerebral, infarct miocardic).

**Examenul clinic** a inclus următoarelor examinări:

- **clinic antropometric** (talie, masa corporală, circumferința abdominală (CA) determinată la nivelul mijlocului distanței dintre rebordul costal și spina iliacă antero-superioară pe linia medio-axilară, ca criteriu al obezității abdominale servind  $CA \geq 94$  cm la bărbați și  $\geq 80$  cm la femei (IDF 2005), indicele masei corporale sau indecele Quetelet deteminat prin formula  $IMC = \text{masa}/\text{talie}^2$ , cinci nivele IMC sunt stabilite: greutate normală

18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>; suprapondere 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>; obezitate gr. 1 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>; obezitate gr. 2 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>; obezitate gr. 3 >40). Valorile tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice au fost determinate în corespundere cu prima și a cincea fază a tonurilor Korotkoff. Hipertensiunea arterială a fost stabilită în cazul când TAs>140 mmHg și/sau TAd>90 mmHg (Societatea Europeană de Cardiologie, 2013).

- statusul **neurologic** a fost evaluat utilizând scalele NIHSS, GCS, Rankin, indicele Barthel, clasificările TOAST și Bamford/Oxford.

Incadrarea infarctelor cerebrale în subtipuri s-a făcut pe baza a două clasificări.

Conform clasificării clinico-imagistice **Bamford/Oxford** (1991) infarctele cerebrale sunt împărțite în 4 subtipuri:

- Infarct total în circulația anterioară sau complet,
- Infarct parțial în circulația anterioară sau incomplete,
- Infarct lacunar,
- Infarct în circulația posterioară.

Conform clasificării etiopatogenice **TOAST** (1993), infarctele cerebrale au fost împărțite în 5 subtipuri:

- Macroangiopatie sau ateroscleroza arterelor mari,
- Microangiopatie sau ocluzia arterelor mici,
- Cardioembolică,
- AVC de altă etiologie determinate,
- AVC de etiologie neprecizată sau concomitentă.

S-a utilizat scala NIHSS pentru a determina gravitatea deficitului neurologic în ziua 1, 7 și ziua externării. Pacienții au fost repartizați conform deficitului neurologic astfel: grad ușor de tulburări neurologice <7 puncte; grad moderat 7-14, stare gravă >14 puncte. Indexul Barthel a fost utilizat pentru a determina gradul activității cotidiene a pacientului, el s-a determinat în ziua internării și externării: punctajul între 0-49 servește ca indicator pentru invaliditate gravă; 50-74- moderată; 75-100- ușoară sau lipsa limitării activității. Scala Rankin modificată a fost utilizată pentru aprecierea dizabilităților la bolnavii vasculari în ziua internării și externării, interpretarea ei este următoarea: recuperare funcțională completă fără deficit neurologic este apreciată cu 0, aprecierea maximă conform acestei scale este 6 puncte ce corespunde decesului pacientului.

### **2.3.1. Metode de laborator**

Analizele de laborator au fost efectuate în Laboratorul Clinic al IMSP Institutul de Medicină Urgentă și în Laboratorul Științific de Biochimie din cadrul USMF „Nicolae

Testemițanu” (șef laborator dr. hab. șt. med. prof. univ. Valentin Gudumac). Pacienții au fost supuși următoarelor examinări de laborator: analiza generală a sângelui, metabolismul lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, prin metoda enzimatică fotometrică, nivelul trigliceridelor, a fost determinat cu ajutorul metodei colorimetrice enzimatică prin aplicarea glicerol 3-fosfatoxidazei, nivelul LDL-colesterol s-a calculat conform formulei Friedwald W.T. 1982: LDL-colesterol (mmol/l) = Colesterol total - (Trigliceride/2,2 + HDL-colesterol); Indicele de aterogenitate s-a calculat conform formulei (Климов А. Н., Никульчева Н. Г., 1999): indice de aterogenitate=(Colesterol total-HDL-colesterol)/HDL-colesterol), se consideră în normă valorile <3, metabolismul glucidic: glicemia a jeun prin metoda de glucozoxidare, insulina bazală prin metoda imunoenzimatică descrisă în prospect (Monobind, USA), produșii finali de glicare avansată (AGEs) prin metoda colorimetrică utilizând AGE Assay Kit, UK. Activitatea insulinei bazale s-a exprimat în  $\mu\text{U/ml}$ , iar a AGE în  $\mu\text{g/ml}$ . Insulinorezistența s-a apreciat cu ajutorul indicelui HOMA (Homeostasis Model Assesment), propus de D. R. Matthews, R. C. Turner (1985), și s-a calculat astfel:  $\text{HOMA-IR} = \text{insulina bazală } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicemia bazală (mmol/l)} / 22,5$ . Pacienții au fost considerați insulinorezistenți la o valoare a insulinei bazale  $>12,2 \mu\text{IU/ml}$  sau a indicelui HOMA IR  $>2,5$ .

S-au examinat și câțiva indicatori caracteristici sistemului de hemostază: indexul protrombinic, timpul de trombină, timp de tromboplastină parțial activă au fost dozate prin metoda coagulometrică, iar fibrinogenul prin metoda coagulometrică (Clauss); s-au evaluat markerii activității imuno-inflamatorii: TNF alfa, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, fiind apreciați prin metoda imunoenzimatică ELISA conform metodologiei descrise în prospectul fiecărui set de reagenți (БЕКТОР-БЕСТ, Россия), concentrația hsPCR s-a determinat la fel prin metoda imunoenzimatică ELISA conform metodologiei descrise în prospect (Diasource ImmunAssays SA, Belgia), activitatea citokinelor inflamatorii s-a exprimat în  $\text{pg/ml}$ , iar a hsPCR în  $\text{mg/L}$ ; markerii stresului oxidativ: ceruloplasmina și catalaza prin metoda imunoturbidimetrică conform procedeele descrise de către V. Gudumac ș. a. (certificat de inovator nr. 3117 din 08.11.1996 și, respectiv, nr. 3122 din 09.11.1996), activitatea ceruloplasminei s-a exprimat în  $\text{mg/L}$ , iar a catalazei în  $\mu\text{M/L}$ . Produșii finali de oxidare avansată (AOPP) s-au determinat prin metoda colorimetrică utilizând OxiSelect™ AOPP Assay Kit, activitatea AOPP fiind exprimată în  $\mu\text{M/L}$ ; metaboliții oxidului nitric: NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub> s-au apreciat prin metoda fotometrică cu ajutorul reactivului Griess, conform protocolului VCI3, nivelul NO<sub>2</sub> și NO<sub>3</sub> s-a exprimat în  $\mu\text{M/L}$ ; markerii afectării cerebrale ischemice (metaloproteinaza-9, S-100 $\beta$ ) au fost apreciați prin metoda imunoenzimatică ELISA conform metodologiei descrise în

prospectul fiecărui set de reagenți (Cloud–Clone Corp, USA). Activitatea metaloproteinazei-9 s-a exprimat în ng/dl, iar a proteinei S-100 $\beta$  în  $\mu$ g/L.

Pentru a aprecia indicatorii de interes, ce țin de markerii stresului oxidativ, glucotoxicității și afectării cerebrale ischemice, s-a colectat sânge venos în ziua 1 și 7 de la internare după un post de cel puțin 8 ore și cu o dietă normală în pre-ziua colectării cu centrifugarea ulterioară în Laboratorul Medical al IMSP IMU la maxim 20-30 minute de la recoltare la 3000 de rotații per minut, timp de 10 minute, serul obținut a fost imediat congelat la -40 grade, serul este stabil timp de până la 10 ani la -40 grade, nu se permite decongelarea/recongelarea serului. Fiecare participant a primit un număr în ordinea înrolării în studiu, acesta fiind folosit pentru identificarea persoanelor pe tot parcursul desfășurării studiului. Acest număr a fost utilizat și pentru etichetarea probelor recoltate. Când a fost atins numărul total al pacienților serul respectiv a fost decongelat cu scopul de a analiza markerii de interes. Toate rezultatele obținute au fost înregistrate în fișa de studiu corespunzătoare fiecărui participant.

**Biomarkerii stresului oxidativ** (catalaza, ceruloplasmina, AOPP), **markerii afectării cerebrale ischemice** (metaloproteinaza-9, S-100 $\beta$ , citokinele inflamației), **metabolismului glucidic** (AGE, insulin bazală) și **biomarkerii disfuncției endoteliale** (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>) au fost determinați în Laboratorul Central de Biochimie al USMF „N. Testemițanu” pe 75 pacienți ce au suferit un AVC ischemic din cei 210 pacienți supuși studiului, fără a face o selecție prealabilă a pacienților cu includerea după alte criterii decât cele enumerate mai sus, și pentru ca concluziile și recomandările practice să fie utile în activitatea cotidiană a medicilor. Pentru toți acești indicatori, valorile de referință au servit cele constatate pe 39 subiecți sănătoși.

### **2.3.2. Metode instrumentale**

Toți pacienții au fost examinați prin tomografie computerizată cerebrală, în incinta IMSP Institutul de Medicină Urgentă, cu scopul de confirmare a diagnosticului de accident vascular cerebral ischemic și excluderea accidentului vascular cerebral hemoragic sau altor patologii cerebrale de origine ne-vasculară.

Toți pacienții au fost supuși examenului imagistic prin examenul ultrasonografic în regim B și color al vaselor carotidiene, segmentul extracranian, aplicându-se și efectul Doppler în scop de apreciere a velocităților sanguine. A fost utilizat protocolul de examinare prin ecografie al segmentului extracranian al arterelor carotidelor elaborat de către Laboratorului de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie (Groppa S., Zota E., Efremova D., ș. a., 2015). La nivelul arterelor carotide s-au apreciat valorile IMT, prezența și morfologia plăcilor ateromatoase, prezența și gradul stenozării arterei carotide conform Guidelines for Carotid Endarterectomy

(AHA) și conform clasificării elaborate în 2003 de The Society of Radiologists in Ultrasound Consensus.

**Clasificarea stenozei carotidiene** conform The Society of Radiologists in Ultrasound Consensus elaborată în 2003:

1. Artera carotidă internă (ACI) este considerată normală atunci când viteza sistolică (PSV) este mai mică de 125 cm/sec și nu se vizualizează placă sau îngroșare a intimei la sonografie. Criterii suplimentare includ raportul dintre PSV ACI/ACC  $<2,0$  și viteza diastolică (EDV) a ACI  $<40$  cm/sec.

2. Stenoza  $<50\%$  a ACI este diagnosticată atunci când PSV este mai mică de 125 cm/s și placă sau îngroșarea intimei este vizibilă la sonografie. Criterii suplimentare includ raportul PSV ACI/ ACC PSV  $<2,0$  și EDV al ACI  $<40$  cm/sec.

3. Stenoza  $50\%-69\%$  este diagnosticată atunci când PSV al ACI este de 125-230 cm/sec și placa este sonografic vizibilă. Criterii suplimentare includ PSV ACI/ ACC PSV de 2,0-4,0 și EDV al ACI de 40-100 cm/sec.

4. Stenoza  $\geq 70\%$ , dar mai puțin de preocluzie din ACI este stabilită când PSV al ACI este mai mare de 230 de cm/sec și este placă vizibilă și îngustare luminală, care sunt observate pe scară gri și la echo Doppler color. Criterii suplimentare includ raport PSV ACI/ACC  $>4$  și EDV al ACI  $>100$  cm/sec. Cu cât parametrul Doppler se află peste pragul de 230 cm/s, cu atât e mai mare probabilitatea de boală severă.

5. În caz de preocluzie a ACI, parametrii de viteză nu se pot aplica, deoarece vitezele pot fi ridicate, scăzute sau nedetectabile. Acest diagnostic este stabilit în primul rând, prin demonstrarea lumenului semnificativ redus la echo-Doppler gri sau color.

6. Ocluzie totală a ACI ar trebui să fie suspectată atunci când nu există lumen detectabil la Echo-Doppler gri sau color și nu se vizualizează flux spectral.

Morfologia plăcii a fost apreciată drept: omogenă sau heterogenă.

Suprafața acesteia a fost notată drept: netedă, neregulată (defect  $< 2$ mm), ulcerată (defect  $>2$ mm).

Repartizarea plăcilor ateromatoase s-a efectuat conform clasificării Gray-Weale modificată (1993) în 5 tipuri:

1. Omogene hipoecogene (plăci moi);
2. Heterogene cu predominarea hipoecogenității, ariile hiperecogene reprezentând mai puțin de 25% din placă;
3. Heterogene cu predominarea hiperecogenității, ariile hipoecogene ocupând mai puțin de 25% din placă;

4. Omogene hiperecogene;
5. Tipul 5 plăci calcificate cu umbră acustică.

IMT (intima-media thickness) s-a apreciat în regim B pe peretele posterior al ambelor artere carotide comune la 1 cm distanță de bifurcația lor. În caz de prezență a plăcii ateromatoase la acest nivel IMT s-a măsurat în zona cea mai proximală intactă. IMT în limitele normei este  $<0,9$  cm, drept placă ateromatoasă a servit un IMT  $>1,5$  mm sau o creștere focală a peretelui cu mai mult de 0,5 mm sau cu mai mult de 50% față de valoarea IMT a zonelor învecinate (Ghidul de Hipertensiune Arterială al Societății Europene de Cardiologie din 2007, revizuit în 2013 și în 2018).

Clasificarea fenotipurilor arteriale s-a efectuat după modelul următor:

- diametrul și IMT normale,
- îngroșarea izolată IMT,
- creșterea izolată a diametrului arterial,
- creșterea în dimensiuni atât a diametrului cât și a IMT.

S-a determinat corelația dintre sindromul metabolic și ateromatoza carotidiană precum și riscul de AVC prin analiza Echo-Doppler al indicelui intimă-medie și a prezenței plăcilor de aterom la nivelul arterelor carotide, precum și a modificărilor hemodinamice cu ajutorul analizei spectrale a semnalului Doppler.

## **2.5 Sinteza capitolului 2.**

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării s-a efectuat un studiu de cohortă care a inclus 2 loturi de pacienți cu AVC ischemic: unul cu sindrom metabolic care a cuprins 102 bolnavi și al doilea fără manifestări de sindrom metabolic, constând din 108 participanți. Design-ul cercetării și metodele aplicate permit elucidarea particularităților clinice și a spectrului factorilor de risc la pacienții ce au suportat un accident vascular cerebral ischemic în funcție de prezența sau absența sindromului metabolic. Acest studiu descrie particularitățile structurii geometrice ale arterelor carotide la pacienții cu sindrom metabolic și relația dintre modificările de la nivelul arterelor carotide cu factorii de risc de tip metabolic, iar studiul biochimic elucidează aspecte ale disfuncției endoteliale, ale stresului oxidativ și activității antioxidante, ale markerilor afectării cerebrale ischemice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în faza acută.

### 3. CARACTERISTICA CLINICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE

#### 3.1. Caracteristica generală a grupului de studiu

În studiu au fost incluși 210 pacienți cu accident cerebrovascular ischemic, dintre care 102 au prezentat sindrom metabolic (SM). Din lotul general de studiu 6 pacienți au decedat (durata medie de spitalizare fiind  $20,33 \pm 26,74$  zile, minim 4 zile, maxim 74 zile), vârsta medie a celor decedați fiind  $71,33 \pm 9,75$  ani, iar 4 au suferit transformare hemoragică a focarului ischemic (durata medie de spitalizare fiind  $10 \pm 3,6$  zile), având vârsta medie  $67,66 \pm 9,29$  ani.

Vârsta medie a persoanelor, luate în studiu, din lotul general a constituit  $66,99 \pm 8,48$  ani, fiind cuprinsă între 44 și 88 ani. Grupa de vârstă cel mai frecvent întâlnită a fost cuprinsă între 61-70 ani (48%) urmată de grupa de vârstă 71-80 ani (28%) și de grupa de vârstă 51-60 ani (17%). Cea mai mică frecvență a bolii a fost întâlnită la pacienții din grupa de vârstă 40-50 ani (3%) și 81-90 ani (4%).

În ultimii ani se constată prezența bolii vasculare și la pacienți de vârstă tânără. În lotul general de studiu vârsta minimă a fost de 44 ani, iar un procent de 3% pacienți au aparținut grupei de vârstă 40-50 ani.

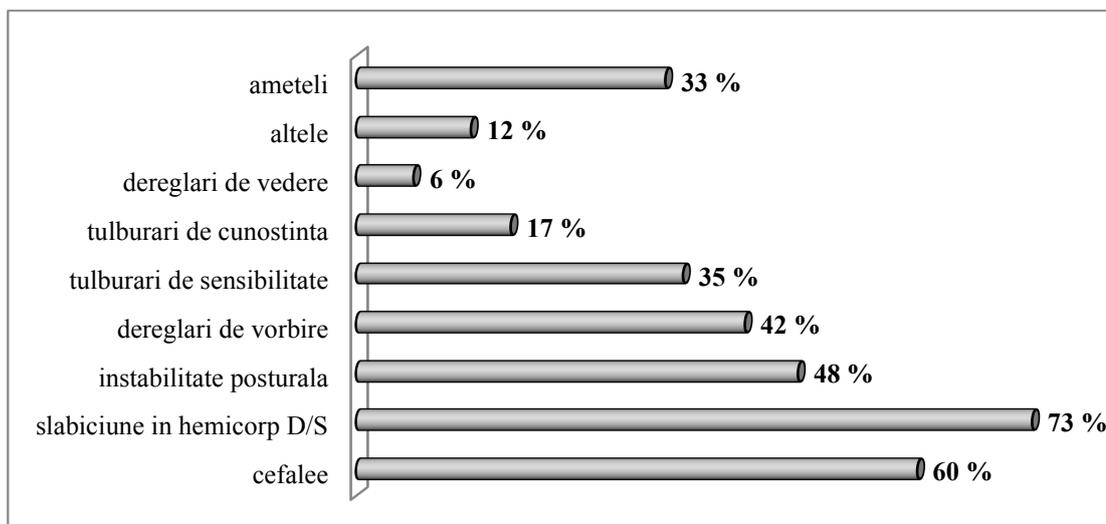
Conform indicilor demografici, participanții în studiu ( $n=210$ ) s-au repartizat în modul ce urmează: din numărul total de 210 participanți, bărbați au fost 104 (49,5%) cu vârsta medie  $64,74 \pm 8,51$  ani (vârsta minimă 44 ani, maximă 86 ani), iar femeii au fost 106 (50,5%), cu vârsta medie  $69,2 \pm 7,89$  ani (vârsta minimă 51 ani, maximă 88 ani), s-a constatat o diferență semnificativă statistic între vârstele femeilor și a bărbaților ( $p=0,00011$ ).

La întrebarea privind proviniența etnică au fost înregistrați subiecți de următoarele naționalități: moldoveni/români 162 (77 %), ucraineni 24 (11%), ruși 6 (3 %), găgăuji 3 (1%), bulgari 14 (7%).

La întrebarea privind angajarea în câmpul muncii s-au înregistrat persoane neangajate în câmpul muncii 12 (5,7 %), angajate în câmpul muncii 46 (21,9%), iar pensionarii au constituit majoritatea - 152 (72,4%).

În ceea ce privește durata aflării la tratament, durata medie a spitalizării a fost de  $11,28 \pm 6,49$  zile, (minim 4 zile, maxim 74 zile).

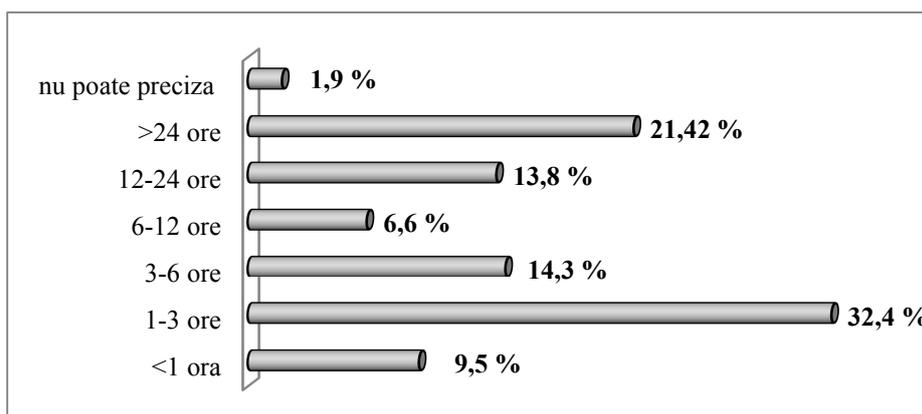
Distribuția participanților la studiu în funcție de acuzele prezentate la internare este prezentată în figura 3.1.



**Fig. 3.1.** Distribuția pacienților după acuzele prezentate la internare (%).

Acuzele prezentate la internare sunt după cum urmează: majoritatea pacienților au acuzat slăbiciune în hemicorp 73% (153 pacienți), 60% (127 pacienți) au menționat cefalee, 48% (100 pacienți) persoane au prezentat instabilitate posturală, 42 % (88 pacienți) dereglări de vorbire, 35% (74 pacienți) tulburări de sensibilitate, 33% (70 pacienți) amețeli, 17% (35 pacienți) tulburări de conștiență, 6% (13 pacienți) dereglări de vedere, 12% (26 pacienți) alte acuze precum vomă, greață, accese convulsive.

Am analizat datele ce țin de istoricul bolii actuale și am pus accent pe timpul scurs din momentul debutului evenimentului vascular până la adresare la serviciul de asistență medicală urgentă, pentru că în funcție de acesta este și tratamentul accidentului vascular cerebral, aceste date sunt prezentate în fig. 3.2.



**Fig. 3.2.** Repartizarea pacienților conform timpului scurs din momentul debutului bolii până la solicitarea ajutorului medical (%).

Majoritatea pacienților au solicitat ajutor medical la un interval de 1-3 ore de la debutul maladiei (32,5%), dar un număr semnificativ de bolnavi s-au adresat după ajutor peste 24 ore de la apariția manifestărilor clinice de AVC (21,4 %).

În dependență de debutul bolii majoritatea pacienților (83%) au menționat debutul brutal

al deficitului neurologic, 15% - debutul lent progresiv și 1,4% nu au putut menționa tipul de debut. Cea mai mare parte din participanți au solicitat serviciul AMU (169 pacienți, 80,5%), pe când 19,5% s-au adresat de sinestătător la IMSP IMU, fiind ulterior internați în secția Neurologie BCV pentru tratament specializat.

### **Mod de viață**

Estimarea factorilor comportamentali, care manifestă legătură cu riscul sporit de obezitate, diabet zaharat de tip 2, sindrom metabolic și afecțiuni cardio-cerebro-vasculare, a inclus evaluarea tipului alimentar, a fumatului, a consumului de alcool și a nivelului de activitate fizică.

Majoritatea pacienților efectuau un efort fizic zilnic de intensitate medie (110 pacienți, 52%) și ușoară (98 pacienți, 47%). Efortul fizic a fost evaluat în funcție de efortul efectuat la serviciu, astfel efort fizic de intensitate ușoară a fost considerat activitatea efectuată preponderent în repaus, pe așezate sau în picioare (angajat de oficiu, asistent de laborator, vânzător, șofer ș.a.), activitate fizică moderată a fost considerată cea efectuată de electricieni, asistente medicale, grădinari, poștași ș.a., iar activitatea fizică sporită cea efectuată de fermieri, pădurari, sportivi ș. a., dar ținând cont că majoritatea pacienților erau pensionari am analizat efortul fizic efectuat de aceștea precizând dacă urcă scările sau utilizează liftul în loc, dacă șofează sau preferă să se deplaseze pe jos, dacă practică grădinăritului sau alte activități ce implică efort fizic.

Au fost analizate datele ce țin de tabagism, astfel au fost identificați 30 fumători (14,28%) dintre care 4 (13,3%) au fost de gen feminin. Cinci (16,6%) bolnavi au declarat că consumă până la 10 țigări/zilnic, 15 (50%) subiecți între 10 și 20 țigări și 10 (33,33%) persoane >20 țigări zilnic. 60 (28,57%) persoane au declarat că au abandonat fumatul, durata medie de renunțare la fumat fiind  $12,55 \pm 8,78$  ani. Nefumători s-au dovedit a fi 120 (57,1%) de respondenți.

Cu privire la consumul de alcool s-a constatat că 98 (46,7%) pacienți practic nu consumă alcool din motivul patologiilor prezente la ei și a medicației administrate (HTA, diabet zaharat), 107 (50,95%) – consumă alcool în cantitate moderată, 5 (2,38%) – fac abuz de alcool. Drept consum moderat de alcool a fost considerat pentru bărbați 2 doze standard de alcool pe zi, iar pentru femei o doză standard de alcool pe zi. Consumul abuziv de alcool a fost constatat la pacienții care depășeau valorile considerate drept consum moderat. O doză standard de alcool a fost considerată 1 dL (100 ml) de vin, 3 dL (300 ml) de bere, 2 cL (20 ml) de lichior.

Ceea ce ține de tipul alimentației majoritatea au spus că se alimentează echilibrat (100 participanți, 47,6%), fac abuz de proteine de origine animalieră 66 indivizi (31,4 %), consumă

cantități sporite de grăsimi de origine animalieră 36 (17,14%), doar 7 (3,33%) au prezentat alimentație vegetariană sau lacto-vegetariană. Consumul sporit de proteină de origine animalieră a fost considerat în funcție de recomandările din 2015 a Dietary Guidelines Advisory Committee. Abuzul de carne a fost considerat consumul >200 grame/zilnic de carne în regimul alimentar (piept de pui, carne de iepuraș). Abuzul de grăsimi de origine animalieră a fost considerat consumul de carne grasă (carne de oaie, porc, găscă, rață ș. a.) >200 grame/zilnic în regimul alimentar.

### **Antecedente patologice**

Pentru estimarea preliminară a prezenței patologiilor relevante scopurilor prezentului studiu, în chestionar au fost incluse întrebările care țineau de cunoștințele pacienților referitoare la bolile prezente la ei la momentul includerii în studiu. Din totalul de 210 pacienți 3 (1,42%) au suportat un AIT în trecut. AVC ischemic în anamneză au prezentat 36 (17,14%), pe când AVC hemoragic - 2 (0,95%). 190 (90,47%) au declarat că suferă de HTA, iar 7 (3,33%) nu cunosc răspuns la această întrebare, 6 dintre aceștea fiind depistați la momentul internării cu valori elevate ale TA. Din cei 13 respondenți care au declarat că nu suferă de HTA, 10 pe parcursul internării au avut valori crescute ale TA >140/90 mmHg. În ceea ce privește aritmiile cardiace, au declarat că suferă de FA 54 (25,71%) pacienți, 13 (6,19%) au spus că nu cunosc dacă suferă de aritmie, iar examenul ECG a demonstrat prezența FA la unul dintre aceștea (7,6%). Din cei 143 participanți care au declarat că nu prezintă FA, la 8 s-a confirmat prezența FA. IMA în antecedente au prezentat 19 (9,04%), alți 19 (19,04%) au afirmat că nu cunosc dacă au suferit în trecut vreun IM, dintre aceștea la 3 s-a confirmat un IMV la examenul traseului ECG. Din cadrul celor 172 pacienți care au declarat că nu au suportat în trecut un IM, la 13 au fost schimbări pe traseul ECG caracteristice pentru un IMV.

De CPI au declarat că suferă 123 (58,57%) subiecți, pe când alți 14 (6,66%) au menționat că nu cunosc dacă au vreo patologie cardiacă, dintre aceștea la 9 s-a constatat prezența CPI (la 3 AP grad 1 și la 6 AP grad 2). La 19 pacienți din cei 73 care au răspuns că nu suferă de CPI, li s-a stabilit diagnosticul de CPI de divers grad (18 cu AP grad 2 și unul de grad 3).

La întrebarea dacă participantul la studiu suferă de DZ, 62 (30%) pacienți au răspuns afirmativ, în ceea ce privește tratamentul DZ primeau tratament cu ADO 46 (73,01%) subiecți (37 (58,73%) cu biguanide și 3 (4,76%) cu sulfanilureice, iar 6 (9,52%) primeau tratament mixt, atât cu biguanide, cât și cu sulfanilureice), tratament cu insulină primeau 11 (17,46%), dintre care 3 (4,76%) primeau tratament combinat cu insulină și biguanide. Nu primeau tratament 9 (14,28%) pacienți. Durata medie a diabetului a constituit  $7,3 \pm 4,41$  ani. 6 (2,85%) pacienți au spus că nu cunosc dacă suferă de diabet, unuia dintre aceștea stabilindu-se ulterior

prezența diabetului zaharat tip 2.

După ce pacienților li s-a explicat definiția sindromului metabolic 98 (46,66%) au răspuns că suferă de această patologie.

Stenoza vaselor magistrale s-a înregistrat la 49 pacienți (23,33), 119 (56,66%) au răspuns că nu cunosc dacă prezintă stenoza vaselor magistrale, iar 42 (20%) au spus că nu suferă de asemenea modificări la nivelul vaselor magistrale.

La întrebarea ce ține de valvulopatii 2 (0,95%) au spus că suferă, 13 (6,19%) nu cunosc, și 195 (92,85%) nu suferă.

La întrebarea privind obezitatea 80 (38,09%) au răspuns afirmativ, 5 (2,38%) au spus că nu cunosc dacă sunt obezi, IMC indicând că toți acești 5 subiecți de fapt erau supraponderali, și 125 (59,52%) au declarat că nu sunt obezi, pe când IMC la pacienții care au declarat că nu sunt obezi a arătat că de fapt 55 erau supraponderali și 38 erau obezi.

Au răspuns că suferă de dislipidemie 59 (28,09%), iar alții 111 (5,23%) nu cunoșteau răspuns la această întrebare, 23 de fapt prezentând dislipidemie mixtă, 29 hipercolesterolemie și 19 hipertrigliceridemie. Din cei care au răspuns că nu suferă de dislipidemie la 11 a fost depistată dislipidemie mixtă, la 3 hipertrigliceridemie și 12 hipercolesterolemie.

De boala vaselor periferice sufereau 100 (47,61%), majoritatea menționând boala varicoasă, iar răspuns „nu cunosc” la această întrebare s-a înregistrat la 20 (9,52%).

De migrenă sufereau 13 (6,19%) respondenți, iar alți 4 (1,9%) nu cunoșteau dacă cefaleea de care sufereau se includea în criteriile de diagnostic ale migrenei.

Au declarat că suferă de boli infecțioase cronice 22 (10,47%) (precum hepatite virale), dar alții 17 (8,09%) nu au cunoscut răspuns la această întrebare.

De boli de sistem au spus că suferă 3 (1,42%) (artrita reumatoidă, psoriazis), dar 20 (9,52%) au răspuns că nu cunosc, vasculite nu s-au înregistrat la nici un participant.

Au prezentat dereglări de somn 117 (55,71%) participanți la studiu, au răspuns neunoscut 2 (0,95%).

### **Anamneza ereditară**

În scopul estimării sarcinii ereditare la pacienții din lotul de studiu, s-a evaluat prezența afecțiunilor cardio-cerebro-vasculare, a hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat la rudele de gradul 1 ale acestora.

Accident vascular cerebral la rudele de gradul 1 au relatat 64 (30,47%), 71 (33,8%) de subiecți au răspuns că nu cunosc dacă cineva din rude de gradul 1 a suferit AVC, infarct miocardic la rude de gradul 1 au relatat 95 (45,23%) de participanți, iar 55 (26,19%) au menționat că nu cunosc răspuns la această întrebare; rude de gradul 1 cu hipertensiune arterială

au menționat 146 (69,52%), 52 (24,76%) nu au putut da un răspuns; existența rudelor de gradul 1 cu diabet zaharat au comunicat 57 (27,14%), iar 49 (23,33%) nu cunosc răspunsul. Din categoria pacienților cu rude de gradul 1 cu diabet zaharat, 47 sufereau la momentul includerii în studiu de DZ, ceea ce reprezintă 82,45% din grupul de pacienți cu DZ ce au rude de gradul 1 cu DZ, aceasta ne demonstrează rolul major genetic al moștenirii DZ. S-a calculat riscul relativ pentru dezvoltare a diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu rude de gradul unu cu diabet, astfel s-a stabilit  $RR=7,79$  ( $CI_{95\%}$  4,1–14,5,  $z=6,4$ ).

Datele cu privire la prezența afecțiunilor menționate la rudele apropiate ale pacienților din lotul de studiu sunt prezentate în tabelul 3.1.

**Tabelul 3.1.** Caracteristica lotului general de studiu, conform factorilor ereditari de risc cardio-cerebro-vascular

Parametrul	Numărul absolut	Ponderea (%)
<b>Accident vascular cerebral la rude de gradul 1</b>		
Răspunsuri pozitive	64	30,47
Răspunsuri negative	75	35,7
Nu cunosc răspuns la întrebare	71	33,8
<b>Infarct miocardic la rudele de gradul 1</b>		
Răspunsuri pozitive	95	45,23
Răspunsuri negative	69	28,5
Nu cunosc răspuns la întrebare	55	26,19
<b>Diabet zaharat la rudele de gradul 1</b>		
Răspunsuri pozitive	57	27,14
Răspunsuri negative	104	49,5
Nu cunosc răspuns la întrebare	49	23,33
<b>HTA la rude de gradul 1</b>		
Răspunsuri pozitive	146	69,52
Răspunsuri negative	12	5,7
Nu cunosc răspuns la întrebare	52	24,76

### Examinarea clinică

Datele morfometrice au inclus masa corporală, talia, circumferința abdomenului măsurată la nivelul ombilicului, calcularea indicelui masei corporale (IMC), calculat prin formula Quetelet ca raport al masei corporale (kg) împărțită la talia (în cm) la pătrat  $M(kg)/T^2(m)^2$ .

Estimarea datelor morfometrice a participanților în studiu a relevat următoarele valori (M±DS): masa corporală 85,57±16,90 kg, talia 165,32±9,93 cm, circumferința abdomenului 100,18±14,31 cm și IMC 31,3±6,21 kg/m<sup>2</sup>.

Au fost identificați în funcție de IMC (kg/m<sup>2</sup>) 15,7% (n=33) normoponderali, 31,4% (n=66) supraponderali, 26,6% (n=56) obezi gr. 1, 18,1% (n=38) obezi gr. 2, 8,1% (n=17) obezi gr. 3.

Hipertensivi au fost considerați pacienții cu diagnosticul confirmat de hipertensiune arterială în baza măsurărilor consecutive ale valorilor tensionale, care administrează tratament antihipertensiv independent de nivelul tensiunii arteriale la momentul includerii în studiu.

Valorile tensionale sistolice au constituit în medie 143,9±17,51 mmHg, iar valorile diastolice 84,69±7,73 mmHg.

**Tabelul 3.2.** Repartizarea bolnavilor în conformitate cu gradul HTA

<b>Gradul de hipertensiune arterială</b>	<b>Numărul absolut</b>	<b>Ponderea (%)</b>
Normotensivi TAs ≤ 139 mm Hg și TAd ≤ 89 mm Hg	4	1,9
Hipertensivi (HTA confirmată prin 2 și mai multe măsurări)	206	98,09
<b>Din ei</b>		
HTA gradul I TAs 140 – 159 mm Hg și/sau TAd 90 – 99 mm Hg	16	39,1
HTA gradul II TAs 160 – 179 mm Hg și/sau TAd 100 – 109 mm Hg	121	57,62
HTA gradul III TAs ≤ 180 mm Hg și/sau TAd ≤ 110 mm Hg	69	32,85
HTA sistolică izolată TAs ≤ 140 mm Hg și TAd < 90 mm Hg	9	4,28

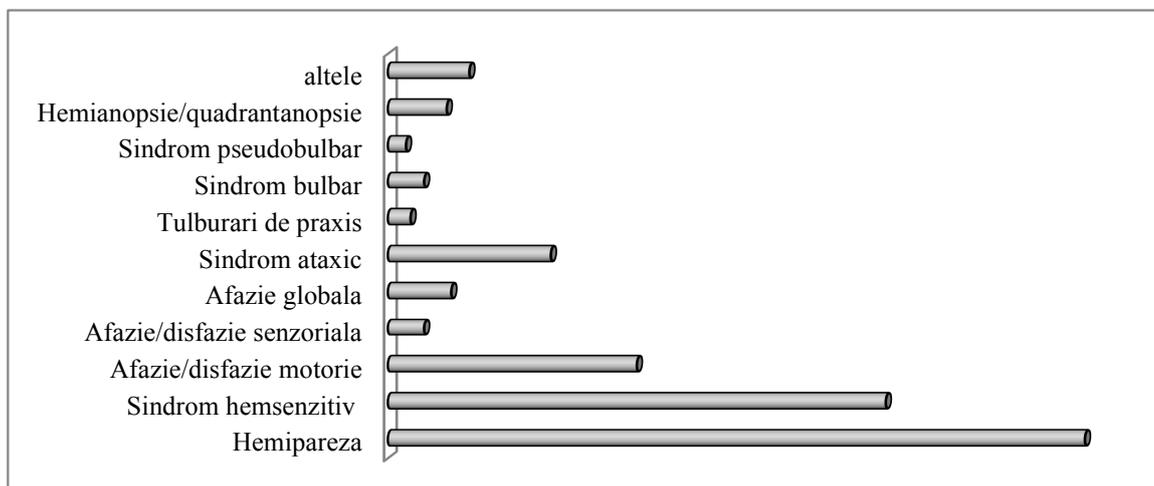
Valoarea medie a pulsului în mometul examinării a fost 80,54±19,49; 60 (28,57%) participanți la studiu au prezentat tulburări de ritm cardiac, dintre care 57 (27,14%) pacienți au prezentat FA, iar 3 (1,42%) alt tip de aritmie.

CPI au prezentat 136 (64,76%) pacienți. Repartizarea pacienților cu angor pectoral conform clasei funcționale este următoarea: AP de efort CF 1 – 10%, AP de efort CF 2 – 67%, AP de efort CF 3 – 20%, AP de efort CF 4 – 3%.

Insuficiența cardiacă s-a constatat la 140 (66,67%) participanți. Repartizarea pacienților cu insuficiență cardiacă în funcție de severitatea simptomelor conform sistemului de clasificare NYHA este următoarea: IC gr. 1 NYHA – 5%, IC gr. 2 NYHA – 62%, IC gr. 3 NYHA – 29%, IC gr. 4 NYHA – 4%.

### Manifestările clinice prezentate la internare.

Cea mai mare parte din pacienți au prezentat hemipareză (154, 73,33%) și sindrom hemisenzitiv (110, 52,38%), tulburări de vorbire la internare au prezentat 77 (36,66%) pacienți. Repartiția manifestărilor neurologice prezentate de pacienți la internare este prezentată în fig. 3.3.



**Fig. 3.3.** Manifestări neurologice prezentate la internare (%).

Conform clasificării TOAST (1993) cea mai frecventă formă a AVC ischemic a fost macroangiopatia (80 pacienți; 38%), fiind urmată de AVC de origine cardioembolică (56 pacienți; 27%) și microangiopatia (26 pacienți; 12%), 48 (23%) cazuri au fost de origine neidentificată, iar cazuri de AVC ischemic de altă origine nu s-au înregistrat.

Conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxford (1991) cea mai frecventă formă a AVC ischemic a fost afectarea circulației anterioare parțiale (131 pacienți; 62%), fiind urmată de afectarea circulației posterioare (45 pacienți; 22%) și AVC lacunar (26 pacienți; 12,0%), cea mai rară formă în studiul nostru fiind afectarea circulației anterioare totale (8 pacienți; 4,0%), 3 din cei 8 pacienți cu afectare totală a circulației anterioare au prezentat SM, dintre care 2 au decedat în decurs de 4 zile de la internare.

Analiza generală a sângelui a relevat valori medii în limitele normei ale hemoglobinei, eritrocitelor, leucocitelor, trombocitelor, VSH și hematocritului. Valorile medii ale hemoglobinei au fost:  $136 \pm 17,49$  g/l, eritrocitelor –  $4,45 \pm 0,57 \cdot 10^6/l$ , leucocitelor –  $7,8 \pm 2,8 \cdot 10^3/l$ , trombocitelor –  $232 \pm 90,44 \cdot 10^3/l$ , VSH-ului –  $18,31 \pm 11,89$  mm/h, hematocritului –  $40 \pm 5,34\%$ .

Biochimia sângelui a relevat valori majorate ale glicemiei în primele 24 ore de la internare la pacienții cu AVC ischemic ( $6,52 \pm 2,58$  mmol/l) și ușor elevate ale colesterolului total ( $5,41 \pm 1,28$  mmol/l) și trigliceridelor ( $1,71 \pm 0,97$  mmol/l). Nivelurile proteinei totale

(69,01±8,45 g/l), acidului uric (368±102,82 mkmol/l), creatininei (87,69±30,35 mkmol/l), ureei (6,01±2,63 mmol/l),  $\beta$ -lipoproteinelor (51,25±16,29 U/l) și HDL-colesterolului (2,04±0,62 mmol/l) au fost în limite considerate normale.

Pentru a aprecia prezența dislipidemieii am utilizat recomandările NHLBI și am considerat drept valori înalte ale colesterolului total valori >5,2 mmol/l (100 mg/dL), ale trigliceridelor valori >1,7 mmol/l (150 mg/dl), ale  $\beta$ -lipoproteinelor > 55 unități, iar valori scăzute ale HDL colesterolului <1,0 mmol/l (40 mg/dl) pentru bărbați și <1,3 mmol/l (50 mg/dl) pentru femei (Peggy Pletcher. The Recommended Cholesterol Levels by Age, healthline.com, 2017).

Definiția categoriilor de niveluri ridicate ale trigliceridelor este ușor variabilă în diferite ghiduri și recomandări. Conform European Atherosclerosis Consensus, hipertrigliceridemia ușoară spre moderată este definită ca trigliceride >1,7 mmol/L (150 mg/dL) și 10 mmol/L este considerată ca hipertrigliceridemie severă. Vârsta, sexul, rasa și stilul de viață sunt factori ce influențează trigliceridele serice. Nivele scăzute de HDL-colesterol au fost demonstrate ca fiind un important factor de risc independent în mai multe studii și este inclus în majoritatea instrumentelor de calcul al riscului, incluzând și diagrama Score, dar un nivel foarte ridicat al HDL-colesterolului nu a fost asociat cu ateroprotecție. Pe baza datelor epidemiologice, nivelurile de HDL-colesterol asociate riscului crescut la bărbați sunt de sub 1 mmol/L (40 mg/dL), iar pentru femei sub 1,24 mmol/L (48 mg/dL). Pentru a defini valorile limite ale HDL-colesterol le-am utilizat pe cele recomandate de definiția SM: valori scăzute la bărbați <1,0 mmol/l (<40 mg/dL) și la femei <1,3 mmol/l (50 mg/dL).

Valoarea medie a colesterolului la întreg lotul de studiu a fost 5,41±1,28 mmol/l, a  $\beta$ -lipoproteinelor 51,25±16,29 mmol/l, a HDL-colesterolului 2,04±0,62, a LDL-colesterolului 2,89±1,43, iar a trigliceridelor 1,71±0,97 mmol/l. Indicele de aterogenitate s-a încadrat în valorile considerate în limitele normei 2,1±1,85.

În studiul efectuat dislipidemia a fost prezentă la un număr mare de pacienți, un procent de 66,7% (144 pacienți) au prezentat hiperlipidemie. Pentru întreg lotul de pacienți dislipidemia cea mai frecvent întâlnită a fost cea mixtă (25,23%, 53 pacienți) urmată de hipercolesterolemie izolată care a fost diagnosticată la 23,8% (50 pacienți). Hipertrigliceridemie izolată au prezentat 10,95% (23 pacienți). LDL-colesterol elevat izolat s-a determinat la 6,7% (14 bolnavi). Indice de aterogenitate cu valoarea ce a depășit valoarea considerată normală (>3), s-a constatat la 19,5% (41 bolnavi).

Valoarea medie a colesterolului plasmatic la lotul de bază a fost 5,71±1,33 mmol/l, iar la lotul de control 5,13±1,16 mmol/l, valoarea medie a TG la lotul de bază 2,23±1,12 mmol/l, și

lotul de control  $1,22 \pm 0,44$  mmol/l, valoarea medie a HDL-colesterol la lotul de bază  $1,77 \pm 0,66$  mmol/l vs. lotul de control  $2,29 \pm 0,46$  mmol/l, valoarea medie a beta-lipoproteinelor la lotul de bază  $57,55 \pm 17,67$  mmol/l vs. lotul de control  $45,39 \pm 12,29$  mmol/l, valoarea medie a LDL-colesterol la lotul de bază  $3,07 \pm 1,26$  mmol/l vs. lotul de control  $2,72 \pm 1,4$  mmol/l ( $p=0,06$ ), a indicelui de aterogenitate la lotul de bază  $2,89 \pm 2,23$  vs. la lotul de control  $1,36 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ).

Valorile medii ale indicatorilor de apreciere a hemostazei au fost în limitele normei (protrombina  $94,04 \pm 12,87$  %, fibrinogen  $3,61 \pm 3,03$  g/l, TT  $21 \pm 5,53$  s, TTPA  $28,09 \pm 5,14$  s).

Ponderea pacienților cu un singur factor de risc de tip dismetabolic în grupul general de studiu a fost 17% (36 pacienți), cu 2 factori de risc 34,3% ( $n=72$ ), cu 3 factori de risc 25,2% ( $n=53$ ), cu 4 factori de risc 19,5% ( $n=41$ ), iar cu 5 factori de risc 3,8% ( $n=8$ ). Din categoria de pacienți cu un singur factor de risc de tip dismetabolic pacienții incluși în studiu fie că prezentau obezitate abdominală ( $n=2$ , 5,55%), fie valori elevate ale TA ( $n=34$ , 88,8%), 14 (38,9%) bolnavi au prezentat FA pe traseul ECG, iar 11 (30,5%) erau fumători. Din grupul de pacienți cu 2 FR obezitate viscerală s-a constatat la 65 (90,27%), toți pacienții au prezentat valori crescute ale TA (100%), hipertrigliceridemie s-a depistat la 5 (6,94%), hipo-HDL colesterol la un pacient (1,4%), diabet zaharat tip 2 s-a depistat la un pacient, 8 persoane au prezentat tabagism (11,11%), și 21 FA (29,2%). Din grupul celor cu 3 FR obezitate viscerală s-a constatat la 48 (90,6%), toți pacienții au prezentat valori crescute ale TA (100%), hipertrigliceridemie s-a depistat la 31 (58,5%), hipo-HDL colesterol la 19 pacienți (35,8%), diabet zaharat tip 2 s-a depistat la 20 pacienți (37,7%), 8 persoane au prezentat tabagism (15,1%) și 11 FA (20,75%). Din grupul bolnavilor cu 4 FR obezitate viscerală s-a constatat la toți participanții (100%), 39 pacienții au prezentat valori crescute ale TA (95,12%), hipertrigliceridemie s-a depistat la 38 (92,6%), hipo-HDL colesterol la 7 pacienți (17,07%), diabet zaharat tip 2 s-a depistat la 35 pacienți (85,4%), 2 persoane au prezentat tabagism (4,8%), și 8 FA (19,5%). Din grupul bolnavilor cu 5 FR diabet zaharat tip 2 s-a depistat la 7 pacienți (87,5%), 1 persoană a prezentat tabagism (12,5%) și 3 FA (37,5%).

Deci, în grupul de control cea mai frecventă combinație a factorilor de risc a fost HTA, obezitatea abdominală întâlnită la 67 reprezentanți ai grupului de control (62%), HTA, obezitatea viscerală și FA la 34 (31,5%), iar HTA, obezitate și tabagism la 11 (10,2%).

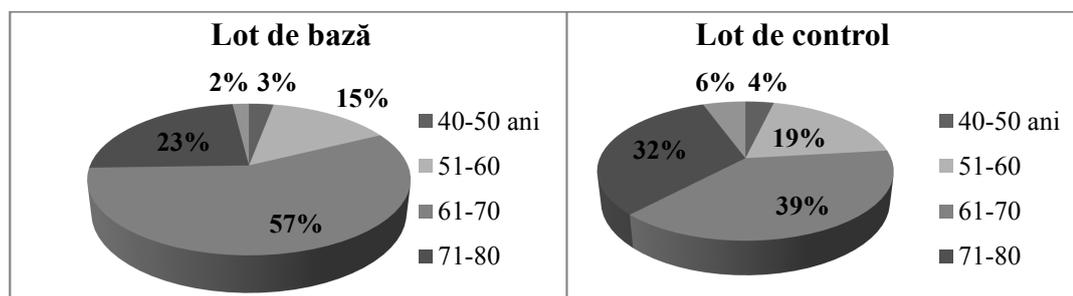
În grupul de bază cea mai frecventă combinație de factori de risc constatată a fost asocierea dintre obezitate abdominală, HTA și DZ întâlnindu-se în proporție de 58,8% ( $n=60$ ) și, respectiv, HTA, obezitate abdominală și hipertrigliceridemie – 67,6% ( $n=69$ ), iar asocierea

dintre valori elevate ale TA, CA, trigliceridelor și diabetului zaharat s-au depistat în 32,35% cazuri (n=33).

### 3.2. Compararea loturilor de studiu

În lotul de bază au fost incluși 102 pacienți cu AVC ischemic și SM, vârsta medie a lotului de bază a fost  $66,7 \pm 7,5$  ani. Trei pacienți din grupul cu SM au decedat (vârsta medie fiind  $66 \pm 4$  ani), durata medie de spitalizare a pacienților decedați fiind de  $7,66 \pm 6,35$  zile, în lotul control au fost incluși 108 pacienți cu AVC ischemic, care nu au respectat criteriile SM, dar la rândul său puteau prezenta unul, doi sau nici un factor de risc ce constituie SM, vârsta medie a lotului control a fost  $67,2 \pm 9,34$  ani, din lotul de control 3 pacienți au decedat, având vârsta medie de  $76,66 \pm 11,67$  ani, durata medie a spitalizării fiind  $33,5 \pm 3,5$  zile. După cum observăm vârsta medie a pacienților decedați și durata spitalizării a pacienților decedați în grupul de control au depășit cu mult cele ale pacienților cu SM ( $p > 0,001$ , respectiv  $p > 0,001$ ).

Nu a existat o diferență semnificativă statistic între vârstele celor doua loturi de studiu ( $p = 0,68$ ). La pacienții cu AVC ischemic fără SM, grupa de vârstă cea mai frecvent întâlnită (38 % pacienți) a fost cea cuprinsă între 61-70 ani, urmată apoi de grupele de vârstă 71-80 ani (33%) și 51-60 ani (20%) (Fig. 3.4),



**Fig. 3.4.** Repartizarea loturilor de studiu pe grupe de vârstă (%).

vârsta medie a grupului control fiind  $67,2 \pm 9,34$  ani (vârsta maximă 88 ani, minimă 46 ani). La pacienții cu AVC și SM, de asemenea, a predominat grupa de vârstă 61-70 ani (57%), fiind urmată de grupele de vârstă 71-80 ani (23%) și 51-60 (15%), vârsta medie a lotului de bază fiind  $66,7 \pm 7,5$  ani (vârsta maximă 87 ani, minimă 44 ani). În lotul de control au fost incluși 55 pacienți de sex masculin cu vârsta medie de  $64,5 \pm 9,16$ , și 53 de sex feminin cu vârsta medie  $70,03 \pm 7,75$  ani, iar lotul de bază a cuprins 49 bărbați cu vârsta medie  $65 \pm 7,79$  ani și 53 femei cu vârsta medie  $68,35 \pm 6,91$  ani.

Durata medie de spitalizare a bolnavilor din grupul de bază a fost  $10,85 \pm 5,07$  zile, iar a celor din grupul de control a fost  $11,0 \pm 6,9$  zile, nu s-a remarcat o diferență statistică între durata de spitalizare la cele 2 grupuri de studiu ( $p = 0,86$ ). Observăm din tabelul 3.3 că modul de viață la cele două grupe de studiu nu au diferențiat statistic în ceea ce privește efortul fizic efectuat și tipul de alimentație, precum și consumul de alcool, s-a observat că în grupul de

control au predominat pacienții fumători (17,6% vs. 10,7%) și fost fumători (29,6% vs. 27,4%). Durata medie de abandonare a fumatului în lotul de bază a fost 13,64±8,81 ani, pe când în lotul de control 10,98±8,7 ani (tabelul 3.3).

**Tabelul 3.3.** Caracteristica celor 2 loturi de studiu în funcție de vârstă, sex, durata de spitalizare, modul de viață și antecedentele patologice

	<b>Lot de bază (102)</b>	<b>Lot control (108)</b>	<b>P</b>
Bărbați/femei	49/53	55/53	0,33
Vârsta medie	67,22±9,34	66,74±7,5	0,68
Durata medie de spitalizare	10,85±5,07	11±6,9	0,45
<b>Activitate fizică</b>			
Ușoară	51 (50%)	47 (43,5%)	0,07
Medie	51 (50%)	59 (54,62%)	0,14
Grea		2 (1,85%)	
<b>Alimentația</b>			
Vegetariană	2 (1,96%)		
Lacto-vegetariană	1 (0,98%)	4 (3,7%)	0,16
Consum sporit de grăsimi animaliere	14 (13,72%)	22 (20,37%)	0,03
Consum sporit de proteină animalieră	31 (30,4%)	35 (32,4%)	0,23
Echilibrată	54 (52,9%)	47 (43,5%)	0,09
<b>Tabagism</b>			
fumători	11 (10,78%)	19 (17,59%)	0,023
<10 țigări/zi	2 (1,96%)	3 (2,77%)	0,44
10-20 țigări pe zi	4 (3,92%)	11 (10,2%)	0,012
>20 țigări pe zi	5 (4,9%)	5 (4,6%)	0,61
Fost fumător	28 (27,4%)	32 (29,6%)	0,56
nefumător	63 (61,76%)	57 (52,77%)	0,13
<b>Consum de alcool</b>			
Nu consumă	53 (51,96%)	45 (41,66%)	0,06
Consum cu moderație	46 (45,09%)	61 (56,48%)	0,05
Abuz de alcool	3 (2,94%)	2 (1,85%)	0,66

În ceea ce privește antecedentele patologice în grupul de control, conform antecedentelor personale prezentate de către pacienți, au predominat pacienții cu patologie cardiacă precum FA (33,3% vs. 17,64%), dar analiza traseului ECG a arătat prezența FA la 32,4% (n=35)

persoane din grupul de control și 21,6% (n=22) din grupul de bază, iar IM în antecedente (11,1% vs. 6,8%), dar în grupul de bază au predominat pacienții cu DZ (60,8% vs. 0,92%) și CPI (65,7% vs. 51,8%). Durata medie a DZ în grupul de bază a fost 7,42±4,42 ani, iar în cel de control 5 ani (tabelul 3.4).

**Tabelul 3.4.** Caracteristica celor 2 loturi de studiu în funcție de antecedentele patologice

<b>Antecedente patologice</b>			
AIT în anamneză	1 (0,98%)	2 (1,85%)	0,44
AVC ischemic în anamneză	16 (15,68%)	20 (18,51%)	0,54
AVC hemoragic în anamneză	0	2 (1,85%)	
Suștin că suferă de HTA	96 (94,11%)	94 (87,03%)	0,53
Nu cunosc dacă suferă de HTA	3 (2,94%)	4 (3,7%)	0,56
Suștin că suferă de FA	18 (17,64%)	36 (33,33%)	0,023
Nu cunosc dacă suferă de FA	8 (7,84%)	5 (4,62%)	0,37
Suștin că au suferit în trecut un IM	7 (6,86%)	12 (11,11%)	0,15
Nu cunosc dacă au suferit în trecut un IM	9 (8,82%)	10 (9,26%)	0,44
Suștin că suferă de CPI	67 (65,6%)	56 (51,85%)	0,05
Nu cunosc dacă suferă de CPI	9 (8,82%)	5 (4,63%)	0,07
<b>Suștin că suferă de DZ</b>	<b>62 (60,78%)</b>	<b>1 (0,92%)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Primesc tratament cu ADO	46	0	
Primesc tratament cu Insulină	7	0	
Primesc tratament mixt Insulina+ADO	4	0	
Nu cunosc dacă suferă de DZ	3	3	

### **Parametri Antropometrici**

Ceea ce ține de parametrii morfometrici, s-a constatat o diferență semnificativă statistic a circumferinței abdominale, masei corporale și IMC la cele 2 loturi de studiu, fiind semnificativ statistic majorate la grupul de bază după cum este ilustrat în tabelul 3.5. Valorile TAs, TAd și frecvența contracțiilor cardiace nu au fost diferite la cele două grupe de studiu.

În grupul de bază au fost identificați 3,9% (4 pacienți) normoponderali, 24,5 % (n=25) supraponderali, 34,3% (n=35) obezi gr. 1, 24,5 % (n=25) obezi gr. 2, 13,7 % (n=14) obezi gr. 3, iar în lotul de control 26,8 % (n=29) normoponderali, 37,9 % (n=41) supraponderali, 19,44 % (n=21) obezi gr. 1, 12% (n=13) obezi gr. 2, 2,8% (n=3) obezi gr. 3.

**Tabelul 3.5.** Caracteristica celor 2 grupe de studiu în funcție de datele morfometrice

	Lot de bază	Lot control	Valoarea lui p
CA (cm)	105,7±11,6	94,97±12,24	P<0,001
Talia (cm)	165±12,71	165,61±12,71	0,68
Greutatea (kg)	92,79±15,25	78,75±15,58	P<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,8±5,84	28,9±5,59	P<0,001
TA sistolică (mmHg)	145,77±18,4	142,17±16,5	0,14
TA diastolică (mmHg)	84,9±7,92	84,49±7,57	0,7
puls	80,44±20,64	80,64±18,43	0,93

Obezitatea abdominală în grupul de control s-a constatat la 85,2% (n=46) femei și 38,8% (n=21) bărbați, iar în grupul de bază 100% femei (n=52) și 91,8% (n=45) bărbați.

#### **Hipertensiunea arterială**

Pentru pacienții incluși în studiu valori crescute ale tensiunii arteriale au fost observate la un procent de 98,09 %, deci se constată o frecvență mare a bolii hipertensive la pacienții cu AVC cu sau fără SM asociat. Din lotul de pacienți cu AVC ischemic, dar fără SM 106 pacienți (98,14 %) au prezentat HTA de divers grad, pe când în lotul de bază 100 (98,03%) pacienți erau hipertensivi. Nu s-a remarcat o diferență semnificativă statistic între frecvența HTA la lotul de bază și control de studiu. În ambele loturi au predominat pacienții cu HTA esențială gradul 2 (tabelul 3.6).

**Tabelul 3.6.** Repartizarea celor două loturi de studiu conform gradul HTA

	Lot de bază	Lot control
Normotensiune	2	2
HTA gr. 1	6	10
HTA gr. 2	59	62
HTA gr. 3	35	34
HTA izolată	3	6

În urma analizei datelor ce țin de examenul clinic s-a constatat că 69% (71 pacienți) din grupul de bază au prezentat CPI, cu divers grad de AP de efort, pe când în grupul control 60,2% (65 bolnavi). IC de divers grad a fost prezentă la 72,5% (n=74) din grupul de bază și la 61,1% (n=66) din grupul control. Examenul clinic al sistemului cardiovascular a evidențiat predominarea CPI cu AP de efort CF 3 la bolnavii din grupul de control. IC 2 NYHA s-a întâlnit cu o frecvență mai mare la lotul de bază pe când IC 3 NYHA la grupul de control, după

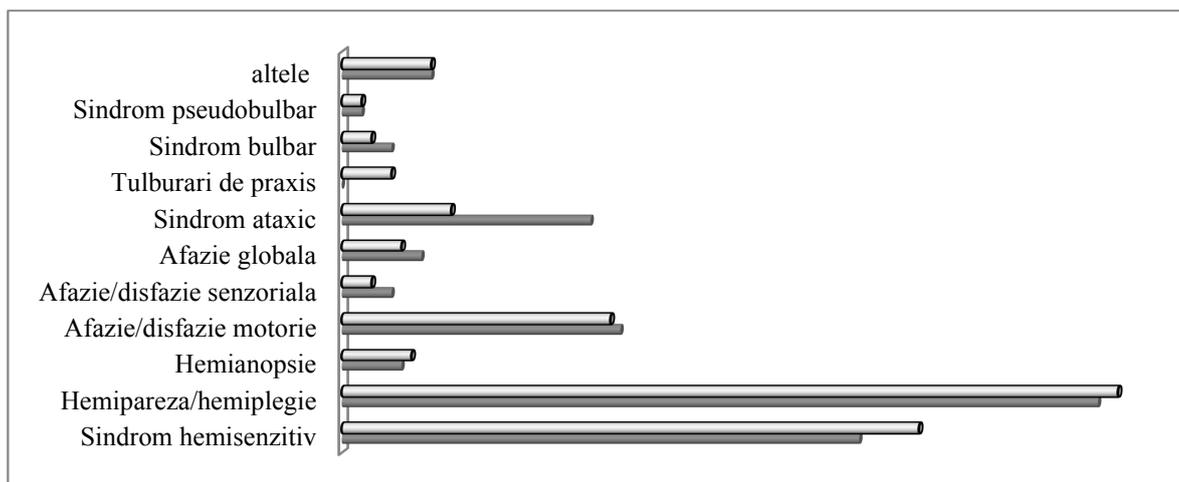
cum este ilustrat în tabelul 3.7.

**Tabelul 3.7.** Repartiția participanților la studiu în funcție de prezența patologiei cardiace la cele două grupe de studiu

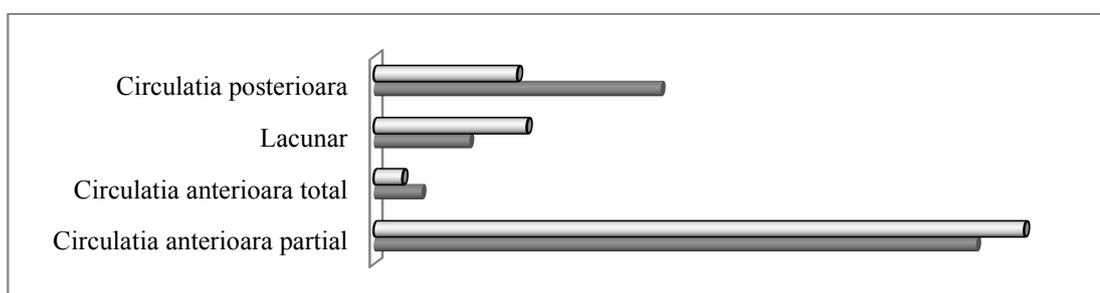
	LOT DE BAZĂ (n=102)	%	LOT CONTROL (n=108)	%
CPI	71	69,6	65	60,18
AP de efort CF1	10	9,8	2	1,8
AP de efort CF2	49	48,03	45	41,66
AP de efort CF3	9	8,8	20	18,5
AP de efort CF4	3	2,9	1	0,9
Tulburări de ritm cardiac	26	25,49	37	34,25
FA	22	21,6	35	33,4
IC	74	72,5	66	61,1
IC 1 NYHA	4	3,9	3	2,7
IC 2 NYHA	50	49	37	34,2
IC 3 NYHA	16	15,6	24	22,2
IC 4 NYHA	4	3,9	2	1,8

Am calculat riscul relativ de dezvoltare a CPI și IC la pacienții cu SM, în comparație cu pacienții fără SM, astfel am determinat că riscul relativ la pacienții cu SM este 1,14 (CI 95% 0,93–1,39,  $z=1,34$ ), iar pentru IC 1,18 (CI 95% 0,98–1,43,  $z=1,75$ ), deci aceste patologii nu au un risc crescut pentru pacienții cu SM la pacienții ce deja au suferit un AVC ischemic.

În urma comparării manifestărilor clinice ale patologiei neurologice în cele două grupuri de studiu s-a constatat o ușoară predominare a afectării unui hemicorp exprimat prin hemipareză/hemiplegie și sindrom hemisenzitiv la pacienții grupului de bază, iar la lotul de control cu o frecvență de aproape 2 ori mai mare s-a întâlnit sindromul ataxic și bulbar, posibil datorită faptului că în grupul de bază cu o frecvență ușor mai mare a fost afectată circulația anterioară, pe când în celălalt grup cu o frecvență mai înaltă - circulația posterioară (fig. 3.5).

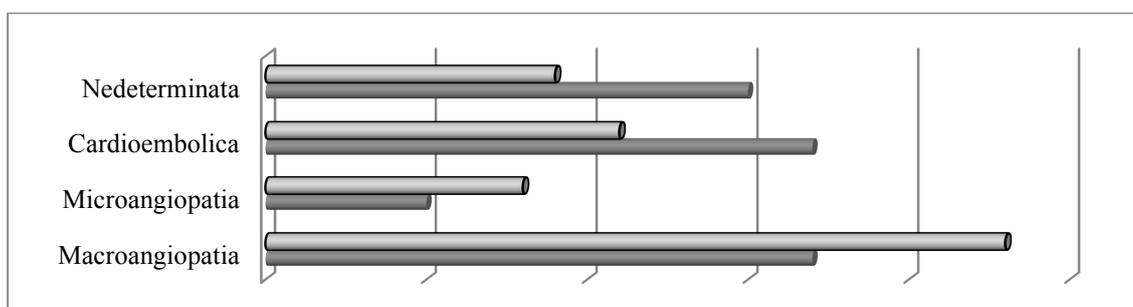


**Fig. 3.5.** Manifestările clinice la ambele loturi de studiu (%).



**Fig. 3.6.** Repartizarea în funcție de tipul AVC ischemic utilizând clasificarea Bamford-Oxford (1991) (%).

Comparând cele doua loturi în funcție de tipul AVC ischemic (fig. 3.6), am observat că în ambele loturi au predominat cele cu afectare parțială a circulației anterioare, cele lacunare au predominat ușor la pacienții cu SM, pe când în lotul control afectarea circulației posterioare s-a întâlnit cu o frecvență de aproape două ori mai mare. Acest fenomen l-am putea explica prin faptul că pacienții cu SM prezintă afectarea vaselor de calibru mic și mare ca urmare al modificărilor ateromatoase la acest nivel. Dar după cum observăm în fig. 3.7 la lotul de control a predominat patologia cardiacă ce a condus la AVC cardioembolic, sau într-un procent destul de mare de cazuri (28,7% din grupul control, n=31) originea AVC nu s-a putut determina sau a fost mixtă.



**Fig. 3.7.** Repartizarea în funcție de tipul AVC ischemic utilizând clasificarea TOAST (1993) (%).

În lotul de bază au predominat pacienții cu AVC de origine a patologiei vaselor mari (45%), cardioembolică (21,6%) și patologia vaselor mici (15,7%), pe când în lotul de control cu o frecvență similară s-a întâlnit originea cardioembolică (31,5%) și macroangiopată (31,5%), fiind urmate de AVC de etiologie nedeterminată (27,8%).

Valoarea medie a lui NIHSS la lotul general de studiu la internare a fost  $8,4 \pm 4,45$ , la a șaptea zi  $7,3 \pm 4,17$ , și la externare  $6,39 \pm 5,17$ , s-a determinat că valoarea lui NIHSS la internare a fost semnificativ statistic mai mare ca în a 7-ea zi ( $p=0,03$ ) și la externare ( $<0,001$ ).

Valorile medii ale deficitului neurologic conform scalei NIHSS la pacienții lotului de bază la internare au fost  $8,91 \pm 4,73$ , la a 7-ea zi de la internare  $7,36 \pm 4,34$ , iar la externare  $6,56 \pm 3,92$ , pe când la lotul control a fost  $8,07 \pm 3,79$  la internare, la a 7-ea zi  $6,73 \pm 3,88$ , iar la externare  $6,04 \pm 3,81$ . Valorile lui NIHSS au fost ne semnificativ statistic mai mari la lotul de bază atât la internare ( $p=0,27$ ), la a 7-ea zi ( $p=0,56$ ) cât și la externare ( $p=0,42$ ), în comparație cu lotul de control. S-a constatat o diferență semnificativă statistic între valorile lui NIHSS la internare și a șaptea zi de spitalizare ( $p=0,012$ ), precum și la externare la lotul de bază ( $p=0,00014$ ), de asemenea la lotul de control s-a remarcat o diferență semnificativă statistic între valorile lui NIHSS la internare și a 7-ea zi a bolii ( $p=0,017$ ), și la externare ( $p<0,001$ ). Am comparat cele 2 grupe de studiu în funcție de prognosticul de agravare a evoluției AVC ischemic, astfel am constatat că din lotul de bază 9 pacienți s-au agravat pe parcursul studiului, iar din lotul de control 5 pacienți, riscul relativ pentru un outcome nefavorabil fiind 0,95 (CI<sub>95%</sub> 0,88–1,2;  $z=1,2$ ), deci riscul relativ la pacienții lotului de bază nu este mai mare pentru complicații.

Indicele Barthel la internare a avut valoarea medie pe întreg lotul de studiu  $73,28 \pm 14,7$ , iar la externare  $81,73 \pm 18,9$ , iar la pacienții cu SM a fost la internare  $72,15 \pm 15,5$  și la externare  $80,53 \pm 19,5$ , iar în grupul de bază la internare  $74,35 \pm 13,85$ , iar la externare  $82,87 \pm 18,45$ . Nu s-a remarcat o diferență semnificativă statistic între valorile indicelui Barthel la cele 2 loturi de studiu la internare ( $p=0,24$ ) și nici la externare ( $p=0,37$ ).

Distribuția pacienților la internare și externare conform Rankin index este prezentată în tabelul 3.8. Din tabel deducem că la internare majoritatea pacienților au prezentat dizabilitate ușoară, iar la externare 26,6% pacienți au fost fără deficit neurologic și mai mult de jumătate (56,65%) au prezenta dizabilitate ușoară, pe când 2,85% au decedat.

Compararea celor două grupe de studiu la internare și externare în funcție de dizabilitatea motorie este reflectată de tabelul 3.8 unde observăm că în cele 2 loturi de studiu nu a existat o diferență semnificativă statistic în privința gradului de dizabilitate.

**Tabelul 3.8.** Distribuția pacienților din cele 2 loturi de studiu la internare și externare conform Rankin index

Index Rankin la internare	Nr. pacienți	%, pacienți	Nr. pacienți, la externare	%, pacienți
0	0	0	56	26,6
1	100	47	92	43,8
2	53	25,2	27	12,85
3	32	15,2	26	12,38
4	22	10,4	3	1,4
5	3	1,42	0	0
6	0	0	6	2,85

Rezultatele analizei generale a sângelui în cele 2 grupuri de studiu sunt prezentate în tabelul 3.9.

**Tabelul 3.9.** Rezultatele analizei generale a sângelui în cele 2 grupuri de studiu

	Lot de bază	Lot martor	p
Hemoglobina (g/l)	135±15,55	139±15,1	0,046
Eritrocite	4,45±0,53	4,48±0,49	0,66
Leucocite	8,3±2,89	7,4±2,63	0,016
Trombocite	238±75,2	228±102,85	0,43
VSH (mm/h)	21,58±13,16	15,28±9,78	<0,001
HT	39±5,04	41±4,44	0,017

Deși s-au constatat valori semnificativ statistic majorate ale leucocitelor și VSH, iar valori ale hemoglobinei și Ht semnificativ statistic micșorate în lotul de bază, în ambele loturi aceste valori au fost în limitele considerate normale. VSH-ul reprezintă rata la care sedimentează hematiile dintr-o probă de sânge anticoagulat într-o oră. Cu cât hematiile sedimentează mai repede, cu atât VSH-ul este mai mare, fiind un indicator de răspuns de fază acută, posibil aceasta fiind explicația valorilor majorate ale VSH la bolnavii lotului de bază.

S-au determinat valori semnificativ statistic majorate ale acidului uric, creatininei, glucozei a jeun, trigliceridelor, colesterolului total și beta-lipoproteinelor, pe când valoarea HDL-colesterol au fost semnificativ statistic mai reduse la pacienții cu SM (tabelul 3.10).

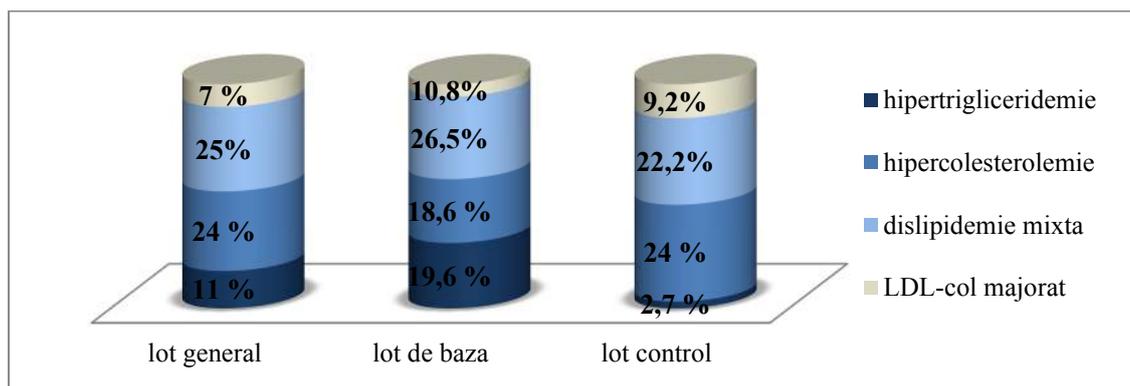
**Tabelul 3.10.** Caracteristica indicatorilor biochimici la cele 2 grupuri de studiu

	Lot de bază	Lot martor	p
Proteina totală (g/l)	69±7,95	69,55±6,87	0,62
Acid uric (mkmol/l)	392±105,48	346±96	0,0028
Creatinina (mkmol/l)	92,89±30,57	82,76±29,46	0,022
Ureea (mmol/l)	6,24±2,78	5,8±2,48	0,22
Glucoza a jeun (mmol/l)	7,59±3,24	5,53±1,03	<0,001
Trigliceride (mmol/l)	2,23±1,115	1,22±0,43	<0,001
Colesterol total (mmol/l)	5,71±1,32	5,13±1,17	<0,001
Beta-lipoproteina (U/l)	57,55±17,67	45,39±12,34	<0,001
HDL-colesterol (mmol/l)	1,77±0,65	2,29±0,45	<0,001
LDL-colesterol (mmol/l)	3,07±1,26	2,72±1,4	p=0,06
Indice de aterogenitate	2,89±2,23	1,36±0,9	<0,001

Pentru a analiza prezența dislipidemieii, am considerat drept valori înalte ale colesterolului total >5,2 mmol/l, ale trigliceridelor valori >1,7 mmol/l și ale β-lipoproteinelor >55 U/l, iar valori scăzute ale HDL-colesterol <1,0 mmol/l pentru bărbați și <1,3 mmol/l pentru femei. Valoarea medie a colesterolului la întreg lotul de studiu a fost 5,41±1,28 mmol/l, iar a trigliceridelor 1,71±0,97 mmol/l. În cercetarea efectuată dislipidemia a fost prezentă la un număr mare de pacienți, un procent de 66,7% (n=144) având valori anormale ale lipidelor plasmatic. Pentru întreg lotul de pacienți, dislipidemia cea mai frecvent întâlnită a fost cea mixtă (25,23%, n=53) urmată de hipercolesterolemie diagnosticată la 23,8% (n=50) dintre pacienți. Hipertrigliceridemie izolată au prezentat 10,95% (23 pacienți). LDL-colesterol elevat izolat s-a determinat la 6,7% (14 bolnavi). Indice de aterogenitate cu valoarea ce a depășit valoarea considerată normală (>3) s-a constatat la 19,5% (41 bolnavi).

Valoarea medie a colesterolului plasmatic la lotul de bază a fost 5,71±1,33 mmol/l, iar la lotul de control 5,13±1,16 mmol/l (p=0,0008), valoarea medie a trigliceridelor la lotul de bază a fost 2,23±1,115 mmol/l și la lotul de control 1,22±0,44 mmol/l (p<0,001), a HDL-colesterolului la lotul de bază – 1,77±0,65 mmol/l, iar la lotul fără SM – 2,29±0,45 mmol/l (p<0,001), valoarea medie a β-lipototeinelor la grupul cu SM a fost 57,55±17,67 U/l, iar la lotul fără SM – 43,39±12,34 U/l (p<0,001). Valoarea medie a LDL-colesterolului la lotul de bază a fost 3,07±1,26 și la lotul de control – 2,72±1,4 (p=0,06), a indicelui de aterogenitate la lotul de bază – 2,89±2,23, iar la lotul de control – 1,36±0,9 (p<0,001).

In lotul de bază au fost identificați 77 subiecți (75,5%) cu dislipidemie pe când în lotul de control 63 (58,3%). La lotul de bază a predominat dislipidemia mixtă (27 pacienți, ceea ce constituie 26,5% din bolnavii cu SM), fiind urmată de hipertrigliceridemie (19,6%, n=20) și hipercolesterolemie (18,6%, n=19), LDL-colesterol elevat izolat la grupul de bază s-a întâlnit în 10,8% cazuri (n=11), pe când la lotul de control a predominat hipercolesterolemia (24% din numărul de pacienți fără SM, n=26), fiind urmată de dislipidemia mixtă (22,2%, n=24) și LDL-colesterol elevat izolat (9,2%, n=10) (fig. 3.8).



**Fig. 3.8.** Distribuirea grupelor de studiu în dependență de tipul dislipidemiei prezentate.

#### Examenul sistemului de hemostază

In ceea ce privește indicatorii hemostazei nu s-au observat diferențe semnificative statistic între cele 2 loturi de studiu (tabelul 3.11).

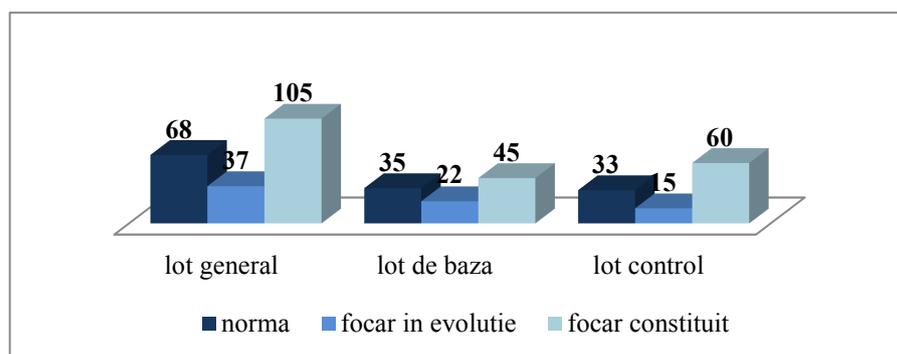
**Tabelul 3.11.** Indicatorii hemostazei la cele două grupe de studiu

	Lot de bază	Lot martor	p
Protrombina	95,48±11,81	92,68±13,72	0,123
Fibrinogen	3,5±1,044	3,71±4,12	0,62
TT	21±5,6	21±5,48	0,76
TTPA	28,08±5,84	28,11±4,39	0,97

#### Examenul traseului ECG

În urma examinării traseului ECG s-a remarcat că în lotul de control cu o frecvență ușor mai mare s-a întâlnit FA (32,4% vs. 21,6%), IMV (13% vs. 6,8%) și HVS (92,6% vs. 90,2%). Deci din lotul general de studiu 26,6% (n=56) au prezentat FA, 91,4% (n=192) – HVS, 11,9% (n=25) – semne de IMV și semne de ischemie acută –6,66% (n=14).

Pentru lotul control cu o frecvență ușor mai mare au fost întâlnite semne de ischemie acută pe traseul ECG (8,33% vs. 4,9%).



**Fig. 3.9.** Rezultatele TC cerebrală.

După cum se observă în fig. 3.9 la pacienții din ambele loturi de studiu la examenul prin TC cerebrală cu o frecvență destul de înaltă nu se remarcă semne de afectare cerebrală ischemică, posibil datorită faptului că 41,9% din pacienți au solicitat ajutor medical până la 3 ore de la debutul simptomatologiei cerebrale, de asemenea, s-a constatat la internare prezența focarului ischemic cerebral constituit, posibil datorită faptului că un număr semnificativ de pacienți s-au adresat după ajutor medical la un interval mare de timp de la debutul bolii, iar tocmai 21,4% au solicitat ajutor medical peste 24 ore din momentul debutului deficitului neurologic.

### **Sinteza capitolului 3:**

Studiul a evidențiat faptul că cel mai frecvent FR prezentat de pacienții cu AVC ischemic a fost HTA de divers grad, ponderea acestuia constituind 98,04% (n=206), ceea ce reconfirmă că HTA este cel mai frecvent factor de risc incriminat în producerea AVC ischemic. Numărul pacienților normoponderali, estimat prin utilizarea valorilor IMC a fost unul destul de mic (15,7%, 66 pacienți), restul pacienților fiind sau supraponderali sau obezi, iar obezitatea abdominală s-a întâlnit la 78,09% pacienți (n=164), dislipidemia a fost prezentă la un procent de 66,7% (144 pacienți), tabagismul la – 14,28%, FA la – 26,6%, iar IM la – 11,9%. Conform datelor publicate și raportate la cel de-al 23 World Congress of Neurology din 2017 HTA la pacienții cu AVC ischemic se întâlnește în proporție de 71,1–96%, FA 6,1–24,5%, tabagismul 5,5–28,2%, IM 4,0–15,3%, dislipidemia 31,3–67,3%, iar DZ 15,1–55,2% [189].

Valorile medii ale lui NIHSS în studiul nostru la internare au fost  $8,4 \pm 4,45$ , dar la externare  $6,39 \pm 5,17$ , pe când conform datelor publicate și raportate la cel de-al 23 World Congress of Neurology din 2017 și conform rezultatelor proiectului Registry of Stroke Care Quality (RES-Q) pentru anul 2018 aceste valori în diferite țări europene a variat între 7–12 la internare și 5–8 la externare [189, 190].

Ceea ce ține de debutul deficitului neurologic focal ce ar sugera debutul unui AVC, majoritatea pacienților au solicitat ajutor medical la un interval de până la 3 ore de la debutul

maladiei (41,9%), dar un număr semnificativ de bolnavi s-au adresat după ajutor peste 24 ore de la apariția manifestărilor clinice de AVC (21,4 %). Este îmbucurător faptul că în fereastra terapeutică se adresează un număr atât de mare de pacienți, pentru că conform Registrului RES-Q acest număr pe diverse centre din țara noastră variază între 10 și 25%. Acest număr posibil se datorează și criteriilor de includere a participanților în studiu (durata bolii mai mică de 48 ore).

Din categoria pacienților ce au declarat că au rude de gradul 1 cu diabet zaharat, 47 sufereau la momentul includerii în studiu de DZ, ceea ce reprezintă 82,45% din grupul de pacienți diabetici ce au rude de gradul 1 cu DZ, aceasta ne demonstrează rolul major genetic al moștenirii DZ. Persoanele cu rude gradul unu cu diabet zaharat tip 2 au risc de 7,79 mai mare de dezvoltare a diabetului (RR=7,79, CI<sub>95%</sub> 4,1–14,5, z=6,4). Conform datelor din literatură rudele de gradul 1 al unui pacient cu DZ tip 2 au un risc de 20–40% de a dezvolta DZ pe parcursul vieții, dar prezența factorilor de risc pentru DZ, precum sedentarismul, obezitatea, vârsta, cresc acest risc [188]. Un studiu realizat pe populația chineză relevă un risc de dezvoltare a DZ tip 2 de 2,86–6,16 mai mare la persoanele ce au rude de gradul 1 ce suferă de această patologie [81].

Cea mai frecventă combinație a factorilor de risc a fost hipertensiunea arterială și obezitatea abdominală întâlnită la 62% reprezentanți ai grupului de control și 95% din grupul de bază.

Comparând cele două loturi în funcție de subtipul AVC ischemic, am observat că în lotul de bază au predominat cele cu afectarea parțială a circulației anterioare și cele lacunare, pe când în lotul control afectarea circulației anterioare parțial și circulației posterioare. Dar la lotul de control cu o frecvență mai mare s-a întâlnit patologia cardiacă ce a condus la AVC cardioembolic, sau într-un procent destul de mare de cazuri (28,7% din grupul control, n=31) originea AVC nu a putut fi determinată.

#### **4. CARACTERISTICA MARKERILOR IMUNO-INFLAMATORII, AFECTĂRII CEREBRALE ISCHEMICE, A STRESULUI OXIDATIV ȘI DISFUNCTIEI ENDOTELIALE LA PACIENȚII CU AVC ISCHEMIC**

##### **4.1. Cercetarea markerilor imuno-inflamatori în grupurile de studiu**

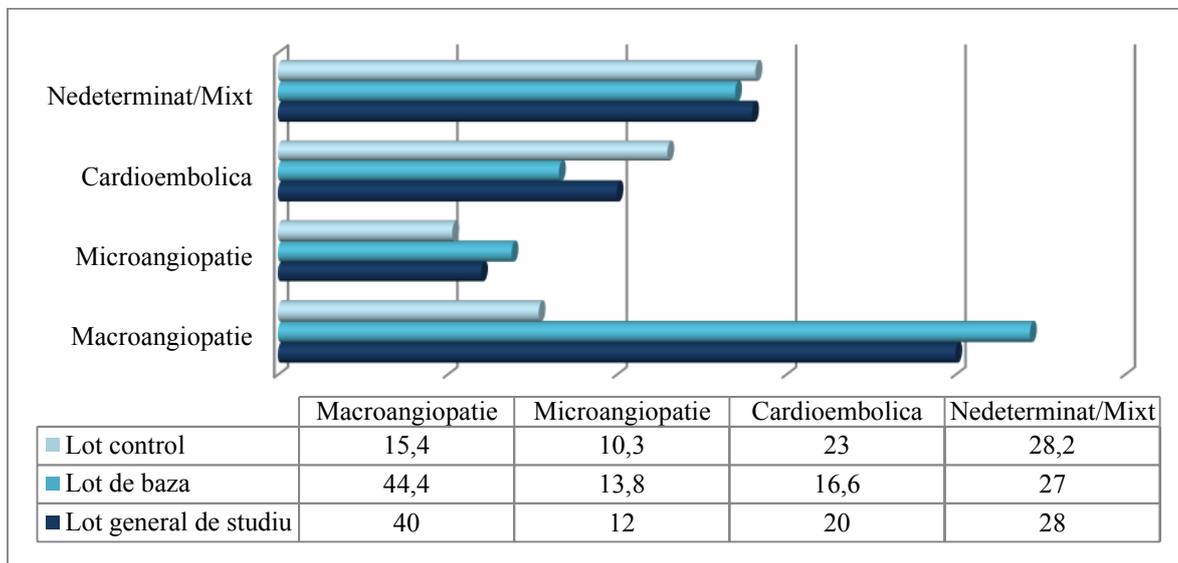
Un aspect important în dezvoltarea și progresia aterosclerozei, ce conduce la un eveniment vascular acut este disfuncția endotelială, pentru pacienții cu AVC este caracteristic fenomenul de endoteliopatie ce se manifestă prin dereglarea tonusului vascular, scăderea proprietăților antitrombotice a peretelui vascular și modificări în producția de citokine, ce reglează procesul inflamator.

Au fost examinați 75 pacienți cu AVC ischemic cu vârsta medie  $67,46 \pm 8,62$  ani, de sex feminin au fost 42 persoane, cu vârsta medie  $68,88 \pm 8,42$  ani, și de gen masculin 33 pacienți cu vârsta medie  $65,66 \pm 8,65$  ani ( $p=0,11$ ). Din lotul general de studiu doi pacienți au suferit transformare hemoragică a focarului ischemic (o femeie de 75 ani, ce s-a încadrat în criteriile SM și un bărbat de 65 ani din lotul de control), iar unul a decedat la a 15-ea zi de spitalizare (femeie de 62 ani ce suferea de diabet zaharat, aflându-se la tratament cu ADO). Lotul control a cuprins 39 pacienți cu AVC ischemic, dar fără SM, cu vârsta medie  $68,23 \pm 10,21$  ani (20 femei cu vârsta medie  $70,05 \pm 9,77$  ani și 19 bărbați cu vârsta medie  $65,84 \pm 10,37$  ani), iar lotul de bază a cuprins 36 pacienți cu vârsta medie  $66,64 \pm 6,53$  ani (22 femei cu vârsta  $67,4 \pm 6,89$  ani, 14 bărbați cu vârsta medie  $65,4 \pm 5,95$  ani), durata medie de spitalizare a fost  $9,77 \pm 2,88$  zile. Sânge venos s-a colectat a jeun în primele 24 ore de la internare și a 7-ea zi de la internare. S-a colectat și sânge venos a jeun la 39 subiecți sănătoși pentru a compara datele obținute de la pacienții cu AVC ischemic cu cele obținute de la subiecți absolut sănătoși din aceeași grupă de vârstă. Criteriile de selectare a grupului de indivizi sănătoși a fost lipsa antecedentelor de AVC ischemic sau IM, nerespectarea criteriilor SM. Vârsta medie a subiecților sănătoși a fost  $61,73 \pm 7,39$  ani, 23 (58,9%) din ei prezentau divers grad de HTA.

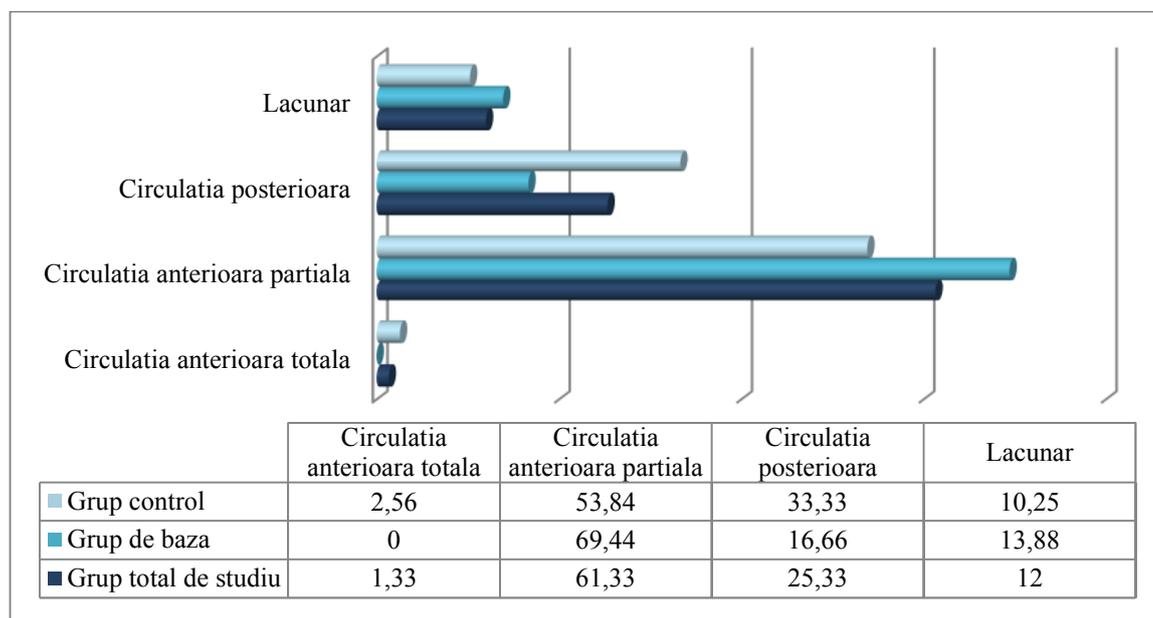
Pacienții au fost clasați în funcție de tipul AVC ischemic conform clasificării TOAST (1993) și Bamford/Oxford (1991). Respectiv conform clasificării TOAST 30 participanți au fost cu macroangiopatie, dintre care din lotul de bază au făcut parte 16 indivizi, din grupul total de studiu 9 au fost cu microangiopatie, dintre aceștea 5 au fost din grupul de bază, 15 au prezentat forma cardioembolică, dintre aceștea 6 au fost din lotul de pacienți cu SM, și origine nedeterminată sau mixtă a AVC ischemic s-a constatat la 21 pacienți, dintre care 10 au fost din lotul de bază.

După cum observăm din fig. 4.1. în lotul de bază au predominat originea aterotrombotică a AVC, iar în lotul control originea cardioembolică a AVC ischemic, conform clasificării TOAST

(1993), iar după localizarea focarului ischemic, utilizând clasificarea clinico-imagistică Bamford/Oxford (1991), atât în lotul de bază, cât și în lotul control a predominat afectarea parțială a circulației anterioare, de asemenea am observat că în lotul control numărul pacienților cu AVC ischemic în teritoriul posterior de vascularizare a fost dublu față de pacienții grupului de bază (fig. 4.2).



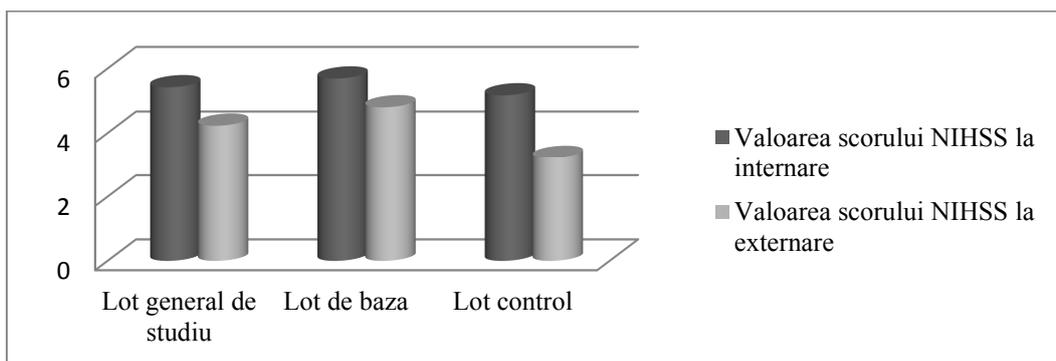
**Fig. 4.1.** Repartizarea pacienților în funcție de tipul AVC ischemic utilizând clasificarea TOAST (1993) (%).



**Fig. 4.2.** Repartizarea pacienților în funcție de tipul AVC ischemic utilizând clasificarea Bamford/Oxford (1991) (%).

Conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxford (1991) AVC ischemic cu afectarea parțială a circulației anterioare a fost prezentă la 46 participanți (61,33%) ai lotului general (25 din aceștia (69,4%) făcând parte din grupul cu SM), afectarea totală a circulației anterioare a fost depistată la un pacient, afectarea circulației posterioare la 19 (25,33%) bolnavi din grupul total

(6 bolnavi (16,6%) din lotul cu SM) și AVC lacunar la 9 (12%) (5 (13,8%) din grupul de bază). Valoarea medie a deficitului neurologic apreciată prin intermediul scorului NIHSS la internare a fost  $7,62 \pm 3,66$ , în grupul de bază fiind  $8,02 \pm 3,8$ , iar cel de control  $6,25 \pm 3,59$  ( $p=0,36$ ), iar la externare a fost în lotul de bază -  $5,86 \pm 3,54$  și, respectiv, în grupul de control -  $5,07 \pm 3,27$  ( $p=0,32$ ), remarcăm că nu a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește gradul deficitului neurologic în cele două loturi de studiu. Dar comparând nivelul scorului NIHSS la cele două loturi la internare și externare observăm că în grupul de control nivelul deficitului neurolog a fost semnificativ statistic mai mare la internare ( $p=0,041$ ) în comparație cu cel de la externare, pe când în grupul de bază nu s-a remarcat o asemenea diferență ( $p=0,17$ ), ceea ce reconfirmă faptul că pronosticul pacienților cu AVC ischemic și SM este mai nefavorabil la bolnavii cu SM, comparativ cu bolnavii ce au suferit un AVC și nu prezintă clusterul de factori de risc ce constituie SM (fig. 4.3), dacă este să comparăm deficitul neurologic la grupul general de studiu, la internare și externare, observăm că în prima zi valorile lui NIHSS sunt semnificativ statistic mai mari ( $p=0,044$ ) la internare decât la externare.



**Fig. 4.3.** Dinamica scorului NIHSS în primele 7 zile de la debutul evenimentului vascular cerebral.

S-au determinat valorile IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10. Din tabelul 4.1. observăm că valorile citokinelor inflamatorii la pacienții cu AVC ischemic au fost semnificativ elevate în comparație cu valorile determinate la subiecții sănătoși. Valorile medii la internare ale citokinelor inflamatorii au fost după cum urmează: IL-6 a fost  $15,69 \pm 11,8$  pg/mL, IL-1 $\beta$   $8,01 \pm 5,4$  pg/mL, IL-10  $6,81 \pm 2,39$  pg/mL, TNF- $\alpha$   $40,13 \pm 17,71$  pg/mL. Valorile medii la externare au fost: IL-6 -  $14,95 \pm 10,83$  pg/mL, IL-1 $\beta$  -  $6,11 \pm 3,46$  pg/mL, IL-10 -  $6,75 \pm 3,27$  pg/mL, TNF- $\alpha$  -  $34,02 \pm 14,38$  pg/mL.

S-a determinat o corelație pozitivă între valorile TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 și valorile NIHSS stabilite la internare, cea mai puternică corelație stabilindu-se între valorile IL-1 $\beta$  și NIHSS ( $r=0,68$ ). S-a determinat prezența unei corelații între valorile TNF- $\alpha$  ( $r=0,21$ ), IL-6 ( $r=0,37$ ) și IL-10 ( $r=0,34$ ) cu valorile NIHSS.

**Tabelul 4.1.** Valorile medii ale citokinelor infamației în primele 24 ore de la internare

Valorile citokinelor infamației în primele 24 h de la internare	Lot de bază	Lot martor	Subiecți sănătoși	Compararea lotului de bază cu subiecții sănătoși (p)	Compararea lotului de control cu subiecții sănătoși (p)	Valoarea lui p la cele 2 loturi
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	8,57 $\pm$ 5,2	7,5 $\pm$ 5,5	4,55 $\pm$ 1,4	<0,001	0,003	0,39
IL-6 (pg/mL)	18,5 $\pm$ 11,5	13,1 $\pm$ 11,6	3,47 $\pm$ 1,5	<0,001	<0,001	0,043
IL-10 (pg/mL)	7,41 $\pm$ 2,3	6,25 $\pm$ 2,2	8,23 $\pm$ 4,3	0,41	0,051	0,37
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	40,7 $\pm$ 18,1	39,6 $\pm$ 17,5	7,29 $\pm$ 2,1	<0,001	<0,001	0,78

Valorile IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  sunt ne semnificativ statistic majorate în lotul de bază, dar sunt semnificativ statistic majorate, dacă comparăm valorile acestora cu valorile subiecților sănătoși, gradul de expresie al IL-6 este semnificativ statistic majorat în lotul de bază comparativ cu grupul fără SM. Deci la pacienții care au suferit un accident vascular cerebral acut în primele 24 ore crește expresia citokinelor inflamatorii.

Valorile citokinelor la pacientul decedat au fost după cum urmează: IL-1 $\beta$  - 23,15 pg/mL, IL-6 – 26,54 pg/mL, IL-10 – 7,7 pg/mL, TNF- $\alpha$  – 63,54 pg/mL în primele 24 ore de la internare, iar la a 7-ea zi: IL-1 $\beta$  – 25,46 pg/mL, IL-6 – 30,65 pg/mL, IL-10 – 7,23 pg/mL, TNF- $\alpha$  – 60,82 pg/mL. După cum se observă valorile IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  au fost semnificativ ridicate atât în primele 24 ore de la internare cât și la a 7-ea zi de la internare la pacientul în cauză. Observăm că între prima și a 7-ea zi de spitalizare la acest pacient gradul de expresie al citokinelor a rămas la același nivel, dar IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  au depășit cu mult valorile medii ale întregului grup de studiu.

Trebuie de menționat că localizarea focarului ischemic la acest pacient a fost în circulația posterioară, acest bolnav prezentând sindrom bulbar, ceea ce a favorizat asocierea la a 8-a zi de spitalizare a pneumoniei, bolnavul decedând la a 15-ea zi de la internare.

Valorile medii ale citokinelor inflamatorii la cei 2 bolnavi cu transformare hemoragică a focarului ischemic au fost: IL-1 $\beta$  17,34 pg/mL, IL-6 13,88 pg/mL, IL-10 6,37 pg/mL, TNF- $\alpha$  45,71 pg/mL la internare, și IL-1 $\beta$  15,74 pg/mL, IL-6 25,38 pg/mL, IL-10 12,15 pg/mL, TNF- $\alpha$  39,0 pg/mL la a 7-ea zi. Valorile medii ale citokinelor inflamatorii la internare la această categorie de pacienți nu au depășit valorile medii ale întreg lotului de studiu, cu excepția IL-1 $\beta$  care a avut valoare dublă față de nivelul mediu al întreg lotului. De asemenea s-a observat că IL-10 și IL-6 aproximativ de două ori au depășit valoarea care s-a înregistrat la internare, iar cele ale TNF- $\alpha$  și IL-1 $\beta$  ușor au diminuat.

IL-1 joacă un rol important în patogeneza AVC ischemic și în formarea infarctului cerebral, provocând inflamație locală [75, 175]. Sinteza IL-1 în ischemia cerebrală este un semnal pentru stimularea sintezei de citokine proinflamatorii astrocitare cu formarea de substanțe potențial neurotoxice, cum ar fi oxidul de azot și a metaboliților acidului arahidonic. Toate acestea contribuie la acumularea edemului cerebral. Conform datelor din literatură nivelurile de IL-1 din ser și lichidul cefalorahidian depind de subtipul de AVC și poate fi corelat cu gradul severității AVC-ului. În cadrul AVC cardioembolic nivelurile de IL-1 și TNF- $\alpha$  este mai mare decât în cel aterotrombotic și lacunar [95, 135].

**Tabelul 4.2.** Valorile medii ale IL-1 $\beta$  (pg/mL) în funcție de subtipul AVC ischemic

<b>Valorile IL-1<math>\beta</math> în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea TOAST)</b>	<b>Macroangiopatie</b>	<b>Microangiopatie</b>	<b>Cardioembolică</b>	<b>Nedeterminată</b>
Lot general de studiu	7,93 $\pm$ 5,62	5,9 $\pm$ 2,41	8,18 $\pm$ 6,12	8,92 $\pm$ 5,5
Lot de bază	6,79 $\pm$ 4,28	7,09 $\pm$ 2,41	10,69 $\pm$ 5,8	11,10 $\pm$ 6,38
Lot martor	9,24 $\pm$ 7,79	4,4 $\pm$ 1,54	6,93 $\pm$ 6,17	6,94 $\pm$ 3,84
P	0,24	0,046	0,27	0,03
<b>Valorile IL-1<math>\beta</math> în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea Bamford/Oxford)</b>	<b>Circulația anterioară parțială</b>	<b>Circulația anterioară totală</b>	<b>Circulația posterioară</b>	<b>Lacunar</b>
Lot general de studiu	8,31 $\pm$ 5,77	6,61	7,88 $\pm$ 5,48	5,9 $\pm$ 2,41
Lot de bază	8,33 $\pm$ 4,95	-	10,79 $\pm$ 7,67	7,09 $\pm$ 2,41
Lot martor	8,27 $\pm$ 6,75	6,61	6,54 $\pm$ 3,8	4,4 $\pm$ 1,54
p	0,97		0,118	0,046

În cercetarea noastră valorile IL-1 $\beta$  au fost nesemnificativ majorate la pacienții cu AVC ischemic de origine nedeterminată și cardioembolică. De asemenea observăm valori semnificativ statistic majorate ale IL-1 $\beta$  în lotul de bază la categoria de pacienți cu AVC ischemic de origine nedeterminată (tabelul 4.2). Este necesar de subliniat faptul că deficitul neurologic a corelat cu gradul de expresie al IL-1 $\beta$  ( $r=0,68$ ).

Literatura de specialitate relevă funcția IL-6 și rolul acesteia în asocierea unui risc crescut de ateroscleroză carotidiană, coronariană și periferică, infarct miocardic și mortalitate ridicată la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare [75, 76].

În studiul nostru IL-6 a manifestat valori elevate la pacienții cu macroangiopatie și la pacienții cu AVC de origine cardioembolică. Valori semnificativ statistic majorate s-au constatat

la categoria pacienților din lotul de bază cu origine nedeterminată a AVC ischemic conform clasificării TOAST (1993) și la pacienții lotului de bază cu AVC ischemic în circulația posterioară conform clasificării Bamford/Oxford (1991). În tabelul 4.3. se observă că gradul de expresie al IL-6 este majorat în lotul de bază în comparație cu grupul de control în toate subtipurile de AVC. S-a observat o corelație pozitivă între nivelul IL-6 și scorul NIHSS ( $r=0,37$ ).

**Tabelul 4.3.** Valorile medii ale IL-6 (pg/mL) în funcție de subtipul AVC ischemic

<b>Valorile IL-6 în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea TOAST)</b>	<b>Macroangiopatie</b>	<b>Microangiopatie</b>	<b>Cardioembolică</b>	<b>Nedeterminată</b>
Lot general de studiu	18,09±14,06	10,73±7,77	16,56±11,78	13,75±9,26
Lot de bază	18,72±11,6	14,54±8,38	21,58±17,39	18,71±10,55
Lot martor	17,37±16,76	5,97±3,1	14,05±7,77	9,25±4,96
p	0,79	0,1	0,012	0,015
<b>Valorile IL-6 în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea Bamford/Oxford)</b>	<b>Circulația anterioară parțială</b>	<b>Circulația anterioară totală</b>	<b>Circulația posterioară</b>	<b>Lacunar</b>
Lot general de studiu	17,3±13,28	4,56	14,21±9,04	10,73±7,77
Lot de bază	18,57±12,77	-	21,73±7,79	14,54±8,38
Lot martor	15,79±14,03	4,56	10,74±7,48	5,97±3,1
p	0,48		0,009	0,1

Rolul citokinelor anti-inflamatorii este mai puțin studiat, dar se cunoaște că are un rol important în menținerea unei balanțe între factorii anti- și pro- inflamatori. O serie de studii au arătat o corelație între nivelurile scăzute de IL-10 în plasma sanguină și riscul de AVC recurent și pronosticul negativ al bolii. Nivelul său ridicat dimpotrivă, prezice un curs favorabil și prognostic bun al bolii [20, 25]. Cercetarea noastră a demonstrat valori semnificativ înalte ale IL-10 la pacienții cu AVC ischemic comparativ cu subiecții sănătoși. În rezultatul studiului nostru s-a observat că gradul de expresie al IL-10 a fost elevat în grupul de pacienți cu AVC ischemic de origine macroangiopată, posibil datorită faptului că această IL prezintă rol în procesul aterogenetic de la nivelul arterelor carotide. Este cunoscut că această IL este produsă de limfocitele activate, macrofage și bazofile tisulare, având funcția de bază de a inhiba producerea de citokine proinflamatorii și, de asemenea, diminuează activitatea macrofagelor [161].

Valorile IL-10 în cele două grupe de studiu nu au fost diferite semnificativ statistic.

S-a observat o corelație pozitivă între gradul de expresie a IL-10 și scorul NIHSS ( $r=0,34$ ).

Din tabelul 4.4 deducem că gradul de expresie al IL-10 a fost ușor majorat la pacienții cu afectare parțială a circulației anterioare conform clasificării Bamford și în AVC de origine macroangiopată utilizând clasificarea TOAST.

**Tabelul 4.4.** Valorile medii ale IL-10 (pg/mL) în funcție de subtipul AVC ischemic

Valorile IL-10 în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea TOAST)	Macroangiopatie	Microangiopatie	Cardioembolică	Nedeterminată
Lot general de studiu	7,22±2,13	6,07±2,43	6,27±2,36	6,82±2,71
Lot de bază	7,62±2,12	6,92±2,35	5,92±1,53	8,09±2,98
Lot martor	6,76±2,12	5,01±2,4	6,45±2,74	5,66±1,90
p	0,61	0,44	0,69	0,045
Valorile IL-10 în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea Bamford/Oxford)	Circulația anterioara parțială	Circulația anterioară totală	Circulația posterioară	Lacunar
Lot general de studiu	7,13±1,13	7,189	6,36±2,94	6,07±2,43
Lot de bază	7,43±2,07	-	7,74±3,72	6,92±2,35
Lot martor	6,55±2,00	7,189	5,73±2,42	5,01±2,4
p	0,52		0,1	0,44

TNF- $\alpha$  este un marker al activității sistemice inflamatorii care este produs de macrofage activate, astrocite, neutrofile, celule endoteliale, în pofida faptului că anterior au fost raportate valori crescute ale TNF- $\alpha$  la pacienții cu AVC ischemic, nu sunt studii în ceea ce privește nivelul TNF- $\alpha$  și caracteristica pacienților cu AVC ischemic.

TNF- $\alpha$  este una din cele mai active citokine în procesul inflamator. Dar TNF- $\alpha$  a corelat slab cu deficitul nerulogic la internare ( $r=0,21$ ) și la a 7-ea zi de la internare ( $r=0,2$ ). Valorile acestei citokine proinflamatorii a fost semnificativ crescute la pacienții cu AVC, constatându-se valori majorate la pacienții cu AVC ischemic de origine cardioembolică.

La fel ca și pentru IL-1 $\beta$  și IL-6, valorile TNF- $\alpha$  au fost semnificativ statistic majorate la pacienții cu SM ce au fost încadrați în grupul cu origine nedeterminată a accidentului vascular conform clasificării TOAST. De asemenea s-a constatat o majorare ne semnificativă a valorilor TNF- $\alpha$  în grupul cu AVC de origine cardioembolică.

**Tabelul 4.5.** Valorile medii ale TNF- $\alpha$  (pg/mL) în funcție de subtipul AVC ischemic

Valorile TNF- $\alpha$ în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea TOAST)	Macroangiopatie	Microangiopatie	Cardioembolic	Nedeterminat
Lot general de studiu	37,84 $\pm$ 14,88	44,51 $\pm$ 17,65	47,53 $\pm$ 17,08	36,23 $\pm$ 20,92
Lot de bază	39,34 $\pm$ 17,63	41,77 $\pm$ 21,06	44,99 $\pm$ 14,55	44,72 $\pm$ 25,9
Lot martor	36,53 $\pm$ 12,43	47,96 $\pm$ 12,58	48,81 $\pm$ 18,82	28,51 $\pm$ 11,59
P	0,27	0,63	0,69	0,03
Valorile TNF- $\alpha$ în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea Bamford/Oxford)	Circulația anterioară parțială	Circulația anterioară totală	Circulația posterioară	Lacunar
Lot general de studiu	40,96 $\pm$ 18,41	23,48	36,28 $\pm$ 16,44	44,51 $\pm$ 17,65
Lot de baza	39,36 $\pm$ 18,58		45,41 $\pm$ 15,95	41,77 $\pm$ 21,06
Lot martor	42,86 $\pm$ 16,02	23,48	32,06 $\pm$ 15,44	47,96 $\pm$ 12,58
p	0,29		0,17	0,63

S-au constatat valori semnificativ statistic elevate ale IL-6 la internare și la externare în lotul de bază de studiu, comparativ cu lotul de control. S-au determinat valori semnificativ statistic majorate ale valorilor IL-1, IL-6, IL-10 și TNF- $\alpha$  în lotul general de studiu comparativ cu subiecții sănătoși (tabelul 4.6).

**Tabelul 4.6.** Valorile medii ale nivelului de citokine inflamatorii la cele 2 grupuri de studiu și testul de semnificație statistică.

La internare	LOT DE BAZĂ	LOT MARTOR	39 indivizi sănătoși	p pentru lotul de bază și control
IL-1 $\beta$	8,57 $\pm$ 5,2	7,5 $\pm$ 5,58	4,55 $\pm$ 1,47	0,39
IL-6	18,54 $\pm$ 11,51	13,06 $\pm$ 11,6	3,47 $\pm$ 1,56	0,043
IL-10	7,41 $\pm$ 2,37	6,25 $\pm$ 2,29	8,23 $\pm$ 4,39	0,037
TNF- $\alpha$	40,70 $\pm$ 18,14	39,60 $\pm$ 17,54	7,29 $\pm$ 2,06	0,78
La a 7-ea zi				
IL-1 $\beta$	6,28 $\pm$ 3,74	5,96 $\pm$ 3,24		0,69
IL-6	18,05 $\pm$ 12,41	12,1 $\pm$ 8,32		0,016
IL-10	6,67 $\pm$ 2,78	6,83 $\pm$ 3,71		0,84
TNF- $\alpha$	34,69 $\pm$ 14,53	33,4 $\pm$ 14,41		0,7

Am repartizat grupul general de studiu în două grupe în funcție de deficitul neurologic apreciat cu ajutorul scorului NIHSS, în grupul cu deficit ușor (<7 scor NIHSS) și cu deficit moderat ( $\geq 7$  scor NIHSS).

Din tabelul 4.7 putem deduce că în prima zi de spitalizare gradul de expresie al IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$  a fost diferit în grupurile de pacienți cu deficit ușor și moderat funcțional, fiind majorat statistic în cel cu impotență funcțională moderată conform scorului NIHSS, pe când la a 7-ea zi gradul de expresie al IL-6, IL-10 și TNF $\alpha$  a fost elevat la grupurile de subiecți cu deficit moderat. Am determinat gradul de corelație pentru fiecare citokină separat la a șaptea zi de la internare constatând următoarele rezultate: pentru TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 și IL-1 $\beta$  – corelație slabă cu deficitul neurologic în funcție de scorul NIHSS ( $r=0,2$ ,  $r=0,28$ ,  $r=0,44$  și, respectiv,  $r=0,33$ ), pe când la internare fusese o corelație moderată între IL-1 $\beta$  ( $r=0,68$ ) și scorul NIHSS și o corelație de intensitate slabă între scorul NIHSS cu IL-6 și IL-10 ( $r=0,36$  și, respectiv,  $r=0,34$ ).

S-a căutat corelația dintre valorile citokinelor inflamatorii cu gradul de obezitate utilizând IMC și CA, precum și cu valorile TAs și TAd, și cu indicele de aterogenitate, nu s-a înregistrat vreo legătură puternică între citokinele inflamatorii și acești parametri (tabelul 4.8).

**Tabelul 4.7.** Valorile medii ale nivelului de citokine inflamatorii în grupurile de studiu în funcție de gradul deficitului neurologic apreciat prin utilizarea scorului NIHSS

<b>La 24 ore de internare</b>	<b>Lot deficit neurologic ușor (n=40)</b>	<b>Lot total deficit neurologic moderat (n=35)</b>	<b>p</b>	<b>Lot de bază, deficit neurologic ușor (n=19)</b>	<b>Lot de bază, deficit neurologic moderat (n=17)</b>	<b>p</b>	<b>Lot deficit neurologic ușor (n=21)</b>	<b>Lot deficit neurologic moderat (n=18)</b>	<b>p</b>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	5,77 $\pm$ 2,16	13,42 $\pm$ 6,9	<0,001	6,43 $\pm$ 2,15	12,85 $\pm$ 6,82	<0,001	5,23 $\pm$ 2,06	14,09 $\pm$ 7,3	<0,001
<b>IL-6</b>	12,27 $\pm$ 8,13	23,92 $\pm$ 15,07	<0,001	14,7 $\pm$ 9,29	26,22 $\pm$ 12,03	0,003	10,27 $\pm$ 6,53	21,15 $\pm$ 18,37	0,008
<b>IL-10</b>	6,31 $\pm$ 2,04	8,0 $\pm$ 2,77	0,0046	6,72 $\pm$ 1,92	8,79 $\pm$ 2,66	0,011	5,97 $\pm$ 2,11	7,04 $\pm$ 2,76	0,02
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	38,26 $\pm$ 16,23	44,63 $\pm$ 20,57	0,15	37,66 $\pm$ 13,97	46,76 $\pm$ 24,04	0,15	38,75 $\pm$ 18,13	42,05 $\pm$ 16,34	0,6
<b>La a 7-ea zi</b>									
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	5,78 $\pm$ 2,71	7,54 $\pm$ 5,49	0,08	5,6 $\pm$ 1,43	8,03 $\pm$ 6,63	0,08	5,92 $\pm$ 3,42	6,56 $\pm$ 2,19	0,68
<b>IL-6</b>	13,64 $\pm$ 8,99	20,34 $\pm$ 15,68	0,03	15,75 $\pm$ 10,13	24,03 $\pm$ 16,07	0,04	11,97 $\pm$ 7,73	12,96 $\pm$ 13,32	0,81
<b>IL-10</b>	6,30 $\pm$ 3,35	8,57 $\pm$ 2,37	0,016	5,97 $\pm$ 2,75	8,51 $\pm$ 1,96	0,011	6,56 $\pm$ 3,78	8,67 $\pm$ 3,32	0,24
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	31,57 $\pm$ 14,26	42,12 $\pm$ 10,88	0,04	31,46 $\pm$ 14,37	43,08 $\pm$ 11,79	0,029	31,65 $\pm$ 14,39	40,21 $\pm$ 9,54	0,02

**Tabelul 4.8.** Valorile indicelui de corelație ale gradului de expresie ale citokinelor inflamatorii și gradul de obezitate utilizând IMC și CA, precum și valorile TAs și TAd, și cu indicele de aterogenitate

	IMC	CA	TAs	TAd	Index de aterogenitate
IL-1 $\beta$	0,003	0,033	0,11	0,15	0,065
IL-6	0,056	0,02	0,07	0,03	0,13
IL-10	0,04	0,06	0,02	0,07	0,03
TNF- $\alpha$	0,1	0,01	0,12	0,16	0,05

#### 4.2. Cercetarea biomarkerilor afectării cerebrale ischemice

Proteina S100 $\beta$  este glial-specifică și este exprimată, în principal, de astrocite, dar nu toate astrocitele exprimă S100 $\beta$ . S-a arătat că S100 $\beta$  este exprimată doar de un subtip de astrocite mature. Această proteină intracelulară regulează disponibilitatea citozolică de Calciu, are funcții extracelulare de menținere a integrității funcționale și dezvoltare a țesutului cerebral. În sistemul nervos central ce se află în curs de dezvoltare, acesta acționează ca un factor neurotrofic și o proteină de supraviețuire neuronală. În organismul adult este de obicei crescut datorită afectării sistemului nervos, de origine traumatică sau vasculară, ceea ce îl face un marker clinic potențial. De asemenea această proteină ar putea fi utilizată în calitate de biomarker al acestor patologii, ce ar permite de a detecta evoluția favorabilă a bolii sau evenimente secundare precum vasospasmul cerebral.

Proteina a fost descoperită mai mult de 40 ani în urmă datorită proprietății sale excepționale de a se descompune într-o soluție saturată (până la 100%) de sulfat de amoniu la pH neutru, o particularitate care, ulterior, i-a dat numele său. Masa sa moleculară este de 20 kDa și este caracterizată prin absența grupărilor lipidice și glucidice.

Proteina S-100 $\beta$  face parte dintr-o grupă mare a proteinilor S-100, caracterizate printr-o masă moleculară mică (10,5 kDa pentru un monomer) și capacitate de a fixa ionii de Ca, prin același mecanism ce îl regăsim la calmodulină și troponine. Subunitățile  $\alpha$  și  $\beta$  găsite în țesutul cerebral se pot asocia în formă de homodimer sau heterodimer. Termenul de proteina S-100 $\beta$  reprezintă formele ce cuprind minimum o subunitate  $\beta$ . Gena subunității  $\beta$  se află pe cromozomul 21, la nivelul regiunii q22.2-22.3, pe când genele pentru majoritatea proteinilor familiei S-100 sunt localizate pe cromozomul 1 (regiunea 1q21). Această localizare a explicat hiperexpresia genei proteinei S-100 în caz de trisomie 21. Proteina S-100 $\beta$  nu este doar neurospecifică, este sintetizată în histocite, adipocite, de celulele dentritice ale pielii și

melanocite. Dar în aceste celule este în cantități foarte mici, de 30-100 ori mai mici, o cantitate importantă a acestei proteine se află la nivel citozolic al celulelor astrocitare, iar o cantitate de 5% este prezent la nivel extracelular. Este regăsit și în LCR. Concentrațiile fiziologice normale ale S-100 $\beta$  sunt cuprinse între 0,002 și 0,10  $\mu\text{g/L}$ , fără diferențe semnificative în dependența de vârstă și sex.

În cadrul studiului nostru gradul de expresie al proteinei S-100 $\beta$  a fost semnificativ statistic elevat, comparativ cu valorile subiecților sănătoși, atât la grupul de bază ( $p < 0,001$ ), cât și la grupul de control ( $p < 0,001$ ), dar comparând cele două grupe de studiu între ele nu s-a remarcat o diferență semnificativă statistic.

Valoarea medie a S-100 $\beta$  la întreg lotul de studiu a fost la internare  $0,83 \pm 0,47 \mu\text{g/L}$  (min  $0,17 \mu\text{g/L}$ , max  $2,37 \mu\text{g/L}$ ), valoarea medie la externare a fost  $0,55 \pm 0,43 \mu\text{g/L}$  (min  $0,11 \mu\text{g/L}$ , max  $2,48 \mu\text{g/L}$ ). Un pacient a suferit transformare hemoragică a focarului ischemic, valoarea S-100 la acest pacient nu a depășit valoarea medie a întreg grupului de studiu (la internare  $0,86 \mu\text{g/L}$ , la externare  $0,49 \mu\text{g/L}$ ).

S-a determinat o corelație pozitivă între scorul NIHSS și valorile Proteinei S-100 $\beta$  la internare ( $r = 0,62$ ) și la externare ( $r = 0,28$ ).

Valoarea medie la externare a fost  $0,55 \pm 0,43 \mu\text{g/L}$ , valorile S-100 la internare au fost semnificativ mai mari spre deosebire de cea de la a 7-a zi de la internare ( $p < 0,001$ ).

Matrix metaloproteinaza-9 (MMP-9), cunoscută și ca 92 kDa collagenaza tip IV, 92 kDa gelatinaza sau gelatinaza B (GELB), este o matrixină ce face parte dintr-o clasă de enzime din categoria familiei zinc-metaloproteinaze implicate în degradarea matricei extracelulare. Mai multe studii au demonstrat că această proteină poate fi utilizată drept marker al lezării barierei hemato-encefalice.

În cadrul cercetării noastre valorile medii ale activității MMP-9 la internare au fost semnificativ statistic elevate în ambele grupe de studiu (de control și de bază) spre deosebire de gradul de expresie al MMP-9 la subiecții sănătoși ( $p = 0,001$ , respectiv  $p < 0,001$ ).

Valorile medii ale activității MMP-9 la internare au fost  $7,44 \pm 5,32 \text{ ng/dl}$  (min  $1,55 \text{ ng/dl}$ , max  $34,84 \text{ ng/dl}$ ), valoarea maximă a fost identificată la pacientul la care s-a observat la a doua zi de spitalizare transformarea hemoragică a focarului ischemic, ceea ce corespunde cu datele din literatură, acesta fiind propus în calitate de biomarker al transformării hemoragice al focarului ischemic. Valoarea medie a activității MMP-9 la externare a fost  $6,34 \pm 4,03 \text{ ng/dl}$  (min.  $1,91 \text{ ng/dl}$ , max.  $22,74 \text{ ng/dl}$ ).

Corelațiile dintre valorile NIHSS și ale activității MMP-9 au fost după cum urmează: la internare  $r = 0,42$ , la externare  $r = 0,37$ , nu a existat o diferență semnificativă statistic între gradul

de expresie al activității MMP-9 la internare și externare ( $p=0,306$ ).

Observăm că valorile proteinei S-100 au fost majorate semnificativ la pacienții cu AVC ischemic de origine macroangiopată spre deosebire de cele de origine microangiopată ( $p=0,03$ ). Intre celelalte tipuri de AVC asemenea diferență nu s-a înregistrat.

**Tabelul 4.9.** Valorile S-100 $\beta$  în funcție de subtipul de AVC ischemic

<b>Valorile Proteinei S-100<math>\beta</math> (<math>\mu\text{g/L}</math>) în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea TOAST)</b>	<b>Macroangiopatie</b>	<b>Microangiopatie</b>	<b>Cardioembolică</b>	<b>Nedeterminată</b>
Lot general de studiu	0,85 $\pm$ 0,48	0,58 $\pm$ 0,06	0,74 $\pm$ 0,12	0,91 $\pm$ 0,68
Lot de bază	0,79 $\pm$ 0,4	0,56	0,43 $\pm$ 0,12	1,20 $\pm$ 0,79
Lot martor	0,89 $\pm$ 0,42	0,6 $\pm$ 0,08	0,87 $\pm$ 0,54	0,54 $\pm$ 0,25
<b>Valorile Proteinei S-100<math>\beta</math> (<math>\mu\text{g/L}</math>) în funcție de subtipul AVC ischemic (clasificarea Bamford/Oxford)</b>	<b>Circulația anterioară parțială</b>	<b>Circulația anterioară totală</b>	<b>Circulația posterioară</b>	<b>Lacunar</b>
Lot general de studiu	0,84 $\pm$ 0,39	0,8	0,84 $\pm$ 0,64	0,58 $\pm$ 0,06
Lot de bază	0,72 $\pm$ 0,35	-	1,32 $\pm$ 0,88	0,56
Lot martor	0,95 $\pm$ 0,4	0,8	0,61 $\pm$ 0,36	0,6 $\pm$ 0,08

Din tabelul 4.9 deducem că gradul de expresie ale Proteinei S-100 $\beta$ , MMP-9, hs-PCR, între grupul de pacienți cu AVC ischemic și grupul de subiecți absolut sănătoși a fost majorat semnificativ statistic. Pe când prezența SM la lotul de bază supus cercetării nu a influențat semnificativ statistic diferit gradul de expresie al acestor biomarkeri, cu excepția hs-PCR. Nu s-a observat vreo corelație între nivelul hs-PCR și gradul deficitului neurologic la externare ( $r=0,09$ ), pe când la internare a existat o corelație de intensitate slabă între acești 2 indicatori ( $r=0,31$ ), gradul de expresie al hs-PCR nu a diferențiat semnificativ la internare și externare pe întreg lotul de studiu ( $p=0,5$ ).

S-au constatat valori elevate ale activității MMP-9 la pacienții cu AVC ischemic datorate macroangiopatiei, conform clasificării TOAST și afectării circulației anterioare parțiale și totale, conform clasificării Bamford.

**Tabelul 4.10.** Valorile activității MMP-9 în funcție de subtipul de AVC ischemic

<b>Valorile MMP-9 (ng/dl) în funcție de subtipul AVC (clasificarea TOAST)</b>	<b>Macroangiopatie</b>	<b>Microangiopatie</b>	<b>Cardioembolică</b>	<b>Nedeterminată</b>
Lot general de studio	8,56±6,9	4,06±1,56	6,47±3,41	7,07±2,39
Lot de bază	7,38±3,2	4,3	7,84±0,12	7,7±3,15
Lot martor	9,41±8,87	4,08±1,56	5,65±2,9	6,28±0,74
<b>Valorile MMP-9 (ng/dl) în funcție de subtipul AVC (clasificarea Bamford/Oxford)</b>	<b>Circulația anterioară parțială</b>	<b>Circulația anterioară totală</b>	<b>Circulația posterioară</b>	<b>Lacunar</b>
Lot general de studiu	7,95±6,5	9,39	6,77±2,53	4,06±1,56
Lot de bază	7,45±3,19	-	7,91±3,53	4,3
Lot martor	8,46±8,08	9,39	6,19±1,9	4,08±1,56

Am observat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele două grupe de studiu în ceea ce privește valorile activității MMP-9 și Proteinei S-100β, pe când hsPCR a fost semnificativ majorat la pacienții cu SM atât în primele 24 ore ( $p=0,014$ ) de la internare cât și în a șaptea zi ( $p=0,035$ ), posibil fiind asociat cu răspunsul inflamator majorat la această categorie de pacienți. Deci la internare valoarea medie a proteinei S-100β la grupul de bază a fost  $0,87±0,55$  μg/l, pe când în grupul de control  $0,8±0,42$  μg/L, iar la indivizii sănătoși  $0,17±0,12$  μg/L, iar la externare în grupul de bază  $0,8±0,42$  μg/L, în grupul de control  $0,48±0,28$  μg/L, valorile medii ale activității MMP-9 la internare la grupul de bază a fost  $7,37±3,16$  ng/dl, pe când în grupul de control  $7,49±6,71$  ng/dl, iar la indivizii sănătoși  $2,32±0,98$  ng/dl, iar la externare în grupul de bază  $6,33±3,22$  ng/dl, în grupul de control  $6,35±4,64$  ng/dl, valorile medii ale hsPCR la internare la grupul de bază a fost  $16,29±5,79$  μg/ml, pe când în grupul de control  $10,73±7,65$  μg/ml, iar la indivizii sănătoși  $2,76±1,85$  μg/ml, iar la externare în grupul de bază  $15,02±6,46$  μg/ml, în grupul de control  $9,75±8,6$  μg/ml.

Am repartizat grupul general de studiu în două grupe în funcție de deficitul neurologic apreciat cu ajutorul scorului NIHSS, în grupul cu deficit ușor ( $<7$  scor NIHSS) și cu deficit moderat ( $\geq 7$  scor NIHSS).

**Tabelul 4.11.** Valorile medii ale markerilor afectării cerebrale ischemice în funcție de gradul deficitului neurologic apreciat prin scorul NIHSS

La 24 ore de la internare	Lot total, deficit neurologic ușor	Lot total deficit neurologic moderat	p	Lot de bază, deficit neurologic ușor	Lot de bază, deficit neurologic moderat	p	Lot control, deficit neurologic ușor	Lot control, deficit neurologic moderat	p
Proteina S-100 $\beta$ ( $\mu$ g/l)	0,73 $\pm$ 0,3	1,08 $\pm$ 0,6	0,0012	0,77 $\pm$ 0,2	1,12 $\pm$ 0,8	0,33	0,72 $\pm$ 0,3	1,05 $\pm$ 0,4	0,73
MMP-9 (ng/dl)	5,89 $\pm$ 2,5	10,21 $\pm$ 7,6	0,013	6,89 $\pm$ 2,8	8,53 $\pm$ 3,8	0,43	4,96 $\pm$ 1,8	11,15 $\pm$ 9,1	0,07
hsPCR ( $\mu$ g/ml)	11,7 $\pm$ 6,7	15,62 $\pm$ 8,2	0,12	15,69 $\pm$ 6,2	17,71 $\pm$ 4,9	0,49	8,14 $\pm$ 5,0	14,45 $\pm$ 9,7	0,01
A 7-ea zi									
Proteina S-100 $\beta$ ( $\mu$ g/l)	0,48 $\pm$ 0,2	0,75 $\pm$ 0,6	0,016	0,57 $\pm$ 0,4	0,96 $\pm$ 0,9	0,06	0,48 $\pm$ 0,2	0,54 $\pm$ 0,3	0,17
MMP-9 (ng/dl)	6,07 $\pm$ 3,1	6,82 $\pm$ 5,4	0,67	6,63 $\pm$ 3,4	5,58 $\pm$ 2,7	0,52	5,55 $\pm$ 2,7	7,5 $\pm$ 6,5	0,42
hsPCR ( $\mu$ g/ml)	11,5 $\pm$ 7,7	13,03 $\pm$ 8,9	0,59	14,37 $\pm$ 6,3	16,58 $\pm$ 7,3	0,57	8,84 $\pm$ 8,2	11,06 $\pm$ 9,4	0,57

Din tabelul 4.11 deducem că cel mai fidel marker de detectare a gradului de deficit neurologic este proteina S-100 $\beta$ , care a fost semnificativ statistic majorată la pacienții din ambele grupe de studiu cu deficit neurologic sever.

### 4.3 Caracteristica stresului oxidativ și a disfuncției endoteliale

Disfuncția endotelială poate fi evaluată prin mai multe metode invazive sau noninvazive, cât și biochimice. Disfuncția endotelială este un factor de risc cardio-cerebro-vascular. Este o condiție patologică caracterizată prin afectarea vasodilatației endotelial–dependentă, datorită scăderii biodisponibilității factorilor vasodilatatori și creșterea disponibilității factorilor vasoconstrictori endoteliali. Principalul factor vasodilatator eliberat de endoteliu este NO (oxidul nitric). Din motivul că se descompune rapid și nu poate fi detectat, atunci se evaluează factorii lui de descompunere: nitriții (NO<sup>3-</sup>) și nitrații (NO<sup>2-</sup>). În circulația sanguină nitriții sunt transformați de către hemoglobină în nitrați. Astfel scăderea nivelului factorilor vasodilatatori (nitriți și nitrați) sunt semne indirecte de disfuncție endotelială. În cercetarea noastră ne-am propus să investigăm compuşii oxidului nitric: nitrați, nitriți. De asemenea am investigat produșii obținuți în urma stresului oxidativ: AGE (Advanced glycation end products) – produse

rezultate din glicozilarea proteinelor sau lipidelor ( $\mu\text{M/L}$ ); AOPP (Advanced oxidation protein products) – produse rezultate din oxidarea avansată a proteinelor ( $\mu\text{M/L}$ ); cât și activitatea antioxidantă măsurată prin catalază și ceruloplasmină ( $\mu\text{M/L}$ ). S-au analizat datele pe 36 pacienți cu AVC ischemic și sindrom metabolic în comparație cu un grup de 39 pacienți cu AVC ischemic, dar care nu au întrunit criteriile sindromului metabolic pentru aceștia analizându-se serul sanguin în primele 24 ore de la internare, și ulterior, la 7 zile de la internare. Pentru comparație au servit 39 subiecți sănătoși.

Valorile AOPP au fost elevate la pacienții cu AVC ischemic în comparație cu nivelul înregistrat la subiecții sănătoși, au fost comparate gradul de expresie al AOPP la pacienții cu AVC ischemic și SM cu subiecții sănătoși ( $p < 0,001$ ), și la pacienții cu AVC ischemic fără SM cu cele obținute de la persoane absolut sănătoase ( $p < 0,001$ ), de asemenea s-a observat o diferență semnificativă între valorile AOPP în cele două grupe de studiu, fiind mai mari la pacienții cu SM atât în primele 24 ore, cât și în primele 7 zile de la internare ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,006$ ).

Gradul de expresie al ceruloplasminei la lotul de control a fost semnificativ statistic majorat comparativ cu subiecții sănătoși la internare ( $p = 0,008$ ) și nesemnificativ la externare ( $p = 0,07$ ), am comparat valorile pacienților din lotul de bază cu cele ale subiecților sănătoși ( $p = 0,32$ ) la internare și la externare ( $p = 0,31$ ), după cum observăm valorile ceruloplasminei au fost semnificativ statistic elevate în grupul de control la internare, pe când la ambele grupe la externare nu s-a remarcat o diferență.

Valorile ceruloplasminei nu au fost semnificativ statistic diferite la internare și externare, dar au fost diferite comparând cele 2 grupe de studiu între ele la internare ( $p = 0,003$ ). Am selectat din grupul de bază doar pacienții diabetici și rezultatele acestora în privința ceruloplasminei le-am comparat cu cele ale lotului control determinând că la internare valorile au fost semnificativ scăzute ( $p = 0,002$ ), iar la externare nefiind o diferență semnificativă statistic ( $p = 0,23$ ).

Valoarea catalazei a fost semnificativ statistic micșorată la lotul total atât în primele 24 ore de la internare cât și în a 7-ea zi de internare comparativ cu subiecții sănătoși ( $p < 0,001$ , respectiv  $p = 0,009$ ). Comparând gradul de expresie al catalazei am remarcat valori mai mari la lotul de pacienți fără SM ( $p = 0,04$ ) în primele 24 ore de internare și la a 7-ea zi ( $p = 0,02$ ).

**Tabelul 4.12.** Valorile medii ale indicatorilor stresului oxidativ și glucotoxicității în loturile de studiu

	Lot total la internare	Lot total la 7-za zi	p	Lot de baza la internare	La a 7-za zi de internare	p	Lot control la internare	Lot control la 7-za zi	p	Subiecți sănătoși
<b>AOPP,</b> μM/L	61,99±28,9	48,34±18,35	0,00 07	72,49±33, 4	54,42±21,03	0,007	52,31±20,18	42,73±13,46	0,015	34,16±9,21
<b>Catalaza,</b> μM/L	15,84±4,69	15,66±5,97	0,84	14,7±3,61	14,06±5,47	0,55	16,89±5,35	17,14±6,1	0,84	20,25±2,36
<b>Cerulopl</b> <b>asmina,</b> mg/L	261,14±128, 24	263,03±124, 68	0,92	217,38±68, 85	251,88 ±115,42	0,16	301,54±155,4 6	273,33±133,34	0,39	230,41±38,86
<b>AGE</b> <b>pentozidi</b> <b>ne-like,</b> μg/ml	621,29±305, 32	569,38±300, 65	0,29	784,21±30 7,76	710,93±337,6	0,33	470,90±214,3 3	438,71±185,87	0,48	398,0±125,19
<b>AGE</b> <b>vesperlyz</b> <b>ine-like,</b> μg/ml	589,67±227, 28	549,35±176, 9	0,22	687,72±24 5,35	585,34±188,49	0,05	499,15±166,2 3	516,12±160,97	0,64	429,12±141,0 9

**Tabelul 4.13.** Valorile medii ale oxidului nitric în loturile de studiu

	Lot total la internare	Lot total la 7-ea zi	p	Lot de bază la internare	La a 7-ea zi de inetrnare	p	Lot control la internare	Lot control la 7-ea zi	p	Subiecți sănătoși
<b>NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> total, μM/L</b>	82,7±13,57	77,95±13,82	0,03	81,56±14,78	76,77±11,78	0,13	83,76±12,45	79,03±15,55	0,14	110,668,1
<b>NO<sub>2</sub> μM/L</b>	32,95±8,52	31,21±7,55	0,18	33,99±9,26	31,88±8,1	0,287	31,98±7,78	30,59±7,9	0,43	45,34±5,88
<b>NO<sub>3</sub>, μM/L</b>	49,75±9,44	46,74±9,7	0,05	47,56±9,46	44,89±8,1	0,2	51,78±9,09	48,44±10,8	0,14	65,32±5,72
<b>NO<sub>3</sub>/NO<sub>2</sub></b>	1,64±0,69	1,59±0,53	0,62	1,55±0,8	1,47±0,46	0,62	1,72±0,58	1,69±0,56	0,81	1,7±0,3

Valorile AGE pentozidine-like și AGE vesperlysine-like au fost semnificativ static mai mari în lotul general de studiu comparativ cu cele obținute de la subiecții sănătoși ( $p=0,027$ , respectiv  $0,039$ ),

Dar la compararea gradului de expresie a AGE pentozidine-like și AGE vesperlysine-like între pacienții cu AVC cu SM și fără SM am observat o majorare semnificativă statistic în grupul de bază ( $p<0,001$ , respectiv  $p=0,0001$ ) atât în primele ore de la internare cât și a 7-ea zi de internare ( $p<0,001$ , respectiv  $0,09$ ).

Observăm că valorile metaboliților oxidului nitric au fost semnificativ statistic ( $\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ) micșorate la pacienții cu AVC ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ), în comparație cu grupul de pacienți fără AVC, același fenomen s-a observat și în ceea ce privește suma dintre metaboliții oxidului nitric ( $p<0,001$ ) și raportul  $\text{NO}_3/\text{NO}_2$  ( $p=0,023$ ). Comparând cele 2 grupe de studiu am constatat că valorile  $\text{NO}_2$  și  $\text{NO}_3$  ( $p=0,05$ ,  $p=0,31$ ), precum și suma  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$  și raportul  $\text{NO}_3/\text{NO}_2$  ( $p=,48$ ,  $p=0,37$ ) nu au fost diferite statistic. Observăm din tabel că valorile  $\text{NO}_2$  și  $\text{NO}_3$  nu prezintă o modificare semnificativă la a 7-ea zi de la internare, aceasta ne poate demonstra un răspuns slab al endoteliului vascular prin sinteza agentului vasodilatator NO la această categorie de pacienți, în condițiile tratamentului administrat.

Analizând datele obținute, s-a constatat că la pacienții cu AVC ischemic și deficit neurologic ușor în prima zi de la spitalizare, valorile metaboliților oxidului nitric ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) au diminuat, gradul de expresie al acestora fiind mai mare la debutul bolii ( $p=0,008$ ), pe când la pacienții cu deficit neurologic moderat gradul de expresie al acestora a diminuat nesemnificativ statistic ( $p=0,78$ ). Acest fenomen ar putea fi explicat prin epuizarea procesului de producere NO și creșterea inactivării NO în cazul evoluției nefavorabile al AVC, deoarece în această categorie 15 pacienți pe parcursul cercetării au prezentat agravarea deficitului neurologic.

Am repartizat grupul general de studiu în două grupe în funcție de deficitul neurologic apreciat cu ajutorul scorului NIHSS, în grupul cu deficit ușor ( $<7$  scor NIHSS) și cu deficit moderat ( $\geq 7$  scor NIHSS).

Am observat că valorile  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$ ,  $\text{NO}_2$  și  $\text{NO}_3$  au fost semnificativ statistic micșorate la pacienții cu deficit neurologic moderat spre deosebire de cei cu deficit neurologic ușor, atât la pacienții din lotul de bază cât și la pacienții din lotul control.

Deci la pacienții cu AVC ischemic s-a observat scăderea gradului de expresie al metaboliților oxidului nitric ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ), ceea ce demonstrează participarea mecanismelor endotelio-dependente în patogeneza AVC ischemic.

Dereglaarea funcției endoteliale, care s-a manifestat prin scăderea nivelului metaboliților oxidului nitric, progresează la pacienții cu AVC ischemic la care deficitul neurologic s-a aprofundat.

Din tabelul 4.13 observăm că gradul expresiei metaboliților oxidului nitric este mai exprimat la pacienții cu AVC lacunar, și cel mai puțin exprimat la pacienții cu AVC de origine cardioembolică, acest fenomen am putea să îl explicăm presupunând că patogeneza AVC ischemic, posibil, se deosebește de mecanismul celorlalte subtipuri de AVC, mai ales cel aterotrombotic. Posibil, patologia cardiacă concomitentă și dereglările funcționale sistemice în prezența bolii cardiace influențează sinteza NO și este însoțită de disfuncția endotelială. Aceste tulburări prezente concomitent cu patologia cardiacă ne face să presupunem că AVC de origine cardioembolică are o evoluție nefavorabilă. Valori cele mai înalte ale metaboliților oxidului nitric s-au înregistrat în subtipul lacunar de AVC, dar spre deosebire de lotul control nivelul acestora este semnificativ statistic mai mic, ceea ce demonstrează că indiferent de dimensiunea zonei de infarct cerebral, mecanismul patobiochimic de dezvoltare al acestui subtip de AVC are loc pe aceeași cale ca și celelalte subtipuri de AVC. Disfuncția endotelială este mai exprimată în patologia cardiacă și HTA pe fondalul aterosclerozei generalizate. Rezultatul cercetării metaboliților NO la bolnavii cu AVC cu diferit grad de deficit neurologic a arătat scăderea acestora cu gradul deficitului neurologic. S-a observat un grad mai înalt al disfuncției endoteliale la pacienții cu DZ și cu SM.

**Tabelul 4.14.** Repartizarea loturilor de studiu în funcție de deficitul neurologic apreciat cu ajutorul scorului NIHSS

La 24 ore de la internare	Lot total, deficit neurologic ușor (n=40)	Lot total deficit neurologic moderat (n=35)	p	Lot de bază, deficit neurologic ușor (n=19)	Lot de bază, deficit neurologic moderat (n=17)	p	Lot control, deficit neurologic ușor (n=21)	Lot control, deficit neurologic moderat (n=18)	p
NO2+NO3	87,0±12,5 1	72,99±10,72	<0,001	87,24±13,49	71,49±11,48	<0,001	86,8±11,9	74,93±9,87	0,0059
NO2	34,46±9,0 1	29,52±6,22	0,008	36,78±9,59	29,06±6,33	0,006	32,62±8,22	30,13±6,36	0,033
NO3	52,54±9,1 1	43,47±6,93	<0,001	50,46±9,39	42,44±7,4	0,008	54,18±8,69	44,8±6,4	0,0015
NO3/NO2	1,69±0,8	1,52±0,32	0,18	1,57±0,97	1,51±0,32	0,76	1,79±0,63	1,53±0,34	0,012
La a 7-ea zi									
NO2+NO3	79,78±14,86	72,08±11,47	0,017	79,63±12,37	68,68±10,58	0,009	79,9±16,8	76,49±11,57	0,048
NO2	31,44±8,2 5	30,27±5,61	0,048	32,45±7,96	30,16±5,42	0,032	30,65±8,52	30,4±6,14	0,4
NO3	48,34±10,09	43,12±7,81	0,018	47,18±8,53	40,84±19,62	0,01	49,25±11,23	46,09±9,58	0,08
NO3/NO2	1,61±0,55	1,46±0,41	0,18	1,47±0,48	1,36±0,28	0,39	1,73±0,58	1,59±0,52	0,049

**Tabelul 4.15.** Gradul de expresie al metaboliților oxidului nitric în cele 2 grupe de studiu în funcție de tipul AVC ischemic conform clasificării TOAST (1993)

<b>Valorile NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> în funcție de tipul AVC ischemic</b>	<b>Macroangiopatie</b>	<b>Microangiopatie</b>	<b>Cardioembolică</b>	<b>Nedeterminată</b>
Lot general de studiu	82,5±12,65	92,96±16,03	77,5±11,47	81,43±14,07
Lot de bază	83,03±14,05	92,08±21,13	77,5±12,16	75,96±12,13
Lot martor	81,88±11,35	94,43±1,22	78,43±10,82	86,41±14,37

Cercetările din ultimii ani au arătat că NO poate prezenta atât funcție de protecție cât și de distrucție, în dependență de izoforma NO-sintetazei, tipul celulei producătoare de NO și etapei AVC.

**Tabelul 4.16.** Valorile medii ale metaboliților oxidului nitric în funcție de tipul AVC ischemic

<b>Valorile NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> în funcție de tipul AVC ischemic la internare</b>	<b>Circulația anterioară parțială</b>	<b>Circulația anterioară totală</b>	<b>Lacunar</b>	<b>Circulația posterioară</b>
Lot general de studiu	79,61±12,45	94,40	92,96±16,03	85,43±13,18
Lot de bază	80,08±13,92	–	92,08±21,13	78,93±10,63
Lot martor	79,07±10,85	94,40	94,43±1,22	88,42±13,51
<b>Valorile NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> în funcție de tipul AVC ischemic la a șaptea zi</b>	<b>Circulația anterioară parțială</b>	<b>Circulația anterioară totală</b>	<b>Lacunar</b>	<b>Circulația posterioară</b>
Lot general de studiu	75,79±12,13	71,30	89,36±17,04	78,82±14,93
Lot de bază	75,95±11,72		82,57±15,9	75,43±8,44
Lot martor	75,61±12,86	71,30	100,76±14,16	80,38±17,22

### **Evaluarea insulinorezistenței**

Insulinorezistența s-a estimat în lotul de pacienți cu AVC ischemic la internare și externare, aplicându-se doua metode:

- aprecierea concentrației de insulină bazală

- calcularea indexului HOMA (Homeostasis Model Assessment)

Normativele concentrațiilor de insulină în ser au constituit 2,19-12,2  $\mu\text{U/ml}$ . Indexul HOMA a fost calculat prin formula:  $\text{HOMA} = \text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glicemia } (\text{mmol/l}) / 22,5$ . Insulinorezistenții au fost considerați pacienții cu valorile HOMA mai mari de 2,5 și a insulinei bazale mai mari de 12,2  $\mu\text{UI/ml}$ .

Hiperglicemie bazală ( $>5,6 \text{ mmol/l}$ ) s-a depistat la 45%, dintre care 30% bolnavi făceau parte din grupul de bază de studiu, hiperglicemie bazală definită prin valori mai mari de 6,1  $\text{mmol/l}$  s-a observat la 32,5%, 25% fiind din lotul de pacienți cu SM. 32,5% au fost anterior diagnosticați cu diabet zaharat de tipul 2.

Din numărul total de pacienți cu AVC ischemic, valori ale insulinei serice mai înalte de normale ( $\geq 12,2 \mu\text{U/ml}$ ) s-au identificat la 41,02% din pacienți, iar valori ale indexului  $\text{HOMA} > 2,5$  s-au constatat la aceiași pacienți cu valori majorate ale insulinei serice, toți acești bolnavi făcând parte din grupul de bază. S-au comparat valorile medii ale insulinei bazale ale subiecților sănătoși cu cele ale lotului de bază ( $p < 0,001$ ) și lotului control ( $p = 0,03$ ), determinând că acestea au fost semnificativ elevate la pacienții cu AVC cu sau fără SM.

**Tabelul 4.17.** Valorile medii ale insulinei bazale în cele 2 loturi de studiu în primele 24 ore și la a șaptea zi de la internare

	Insulina bazală în primele 24 ore de la internare, $\mu\text{U/ml}$	Insulina bazală în a 7-a zi de la internare, $\mu\text{U/ml}$	p	Insulina bazală la 39 persoane sănătoase, $\mu\text{U/ml}$
Lot total de studiu	11,64 $\pm$ 10,24	9,24 $\pm$ 9,46	0,28	5,42 $\pm$ 2,07
Lot de bază	21,52 $\pm$ 7,33	14,06 $\pm$ 10,5	0,02	
Lot control	4,0 $\pm$ 2,95	5,51 $\pm$ 6,68	0,33	
p	<0,001	<0,001		

Nu s-a constatat vreo legătură între valorile NIHSS la internare și nivelul insulinei bazale în primele 24 ore de la internare ( $r = 0,08$ ) și nici cu index HOMA ( $r = 0,16$ ), iar la a 7-ea zi de la internare s-a constatat o corelație de intensitate slabă între gradul deficitului neurologic și insulina bazală ( $r = 0,38$ ).

S-a calculat riscul relativ pentru insulinorezistență la pacienții ce au suferit AVC, astfel s-a determinat că pacienții cu SM au un risc de 42,16 mai mare de a dezvolta insulinorezistență (CI  $_{95\%}$  2,7– 656,4,  $z = 2,6$ ).

#### 4.4. Determinarea valorilor predictive de evoluție a AVC ischemic

Prognosticul este un factor important în alegerea metodei diagnostice și de tratament. El poate modifica activitatea practică, atunci când este indicat un test diagnostic, când se alege metoda de tratament și când pacientul se adresează pentru examinare repetată.

Sensibilitatea și specificitatea se utilizează cel mai frecvent în statistică, pentru a descrie un test diagnostic. Definițiile de sensibilitate și specificitate:

sensibilitate = probabilitatea unui test pozitiv la pacienții cu boala dată

specificitate = probabilitatea unui test negativ la pacienții fără boala dată

Sensibilitate=adevărat pozitiv:(adevărat pozitiv+fals negativ)

Specificitate=adevărat negativ:(adevărat negativ+fals pozitiv) conform tabelului 4.18.

**Tabelul 4.18.** Tabelul 2x2 pentru calculul sensibilității și specificității

	Agravare prezentă	Agravare lipsește
Test pozitiv	Adevărat pozitiv	Fals pozitiv
Test negativ	Fals negativ	Adevărat negativ

Valorile predictive ne ajută să răspundem la întrebarea: „În cazul rezultatului pozitiv (sau negativ) al testului, care este noua probabilitate a bolii?”

Curbele de evaluare a capacității unui test diagnostic de a diferenția subiecții sănătoși de subiecții bolnavi (Receiver-operating characteristic curves, ROC) reprezintă o modalitate excelentă de a compara testele diagnostice. Atunci, când un test este mai sensibil, el devine mai puțin specific și viceversa. Curba ROC este o ilustrare grafică simplă a sensibilității versus (1-specificitatea). **Suprafața, care se situează sub nivelul curbei „sensibilitatea versus (1-specificitatea), are o semnificație specială.** Suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC (AUC) este o reflectare a capacității testului diagnostic de a distinge (sau „deosebi”) pacienții cu sau fără patologie. **Cu cât suprafața este mai mare, cu atât testul este mai perfect.**

AUC = 0

O suprafață de 0 descrie un test „extrem de incorect”, care clasifică fiecare pacient bolnav ca fiind sănătos și fiecare pacient sănătos ca fiind bolnav. Desigur, revizuirea valorilor normale și patologice pentru test îl poate transforma în unul perfect!

AUC = 0,5

Suprafața dată descrie un test incorect, care nu este altceva, decât o clasificare „presupusă” a pacienților ca fiind sănătoși sau bolnavi.

AUC = 1,0

Această suprafață descrie un test perfect, cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 100%.

Prezentăm graficele de ilustrare a curbei ROC pentru cei mai utili markerii cercetați pentru a aprecia utilitatea acestora în prognosticul agravării statutului neurologic.

Analizând datele pentru valorile IL-1 $\beta$  am constatat că această IL joacă un rol slab în prognozarea evoluției deficitului neurologic (AUC=0,63). Asemenea fenomen s-a constatat și pentru valorile IL-6 (AUC=0,52). Nici valorile IL-10 și TNF- $\alpha$  nu pot fi utilizate în prognozarea evoluției deficitului neurologic (AUC=0,53, respectiv AUC=0,68).

Din fig. 4.4 reeșă că utilizarea combinată a citokinelor inflamatorii ar putea fi utilizată în prognosticarea evoluției AVC.

Din fig. 4.5 reeșă că hsPCR poate fi utilizată pentru prognosticarea evoluției AVC ischemic.

Pentru hsPCR am stabilit drept valoare predictivă nivelul hsPCR >13  $\mu$ g/ml, respectiv pentru această valoare am determinat o sensibilitate de 100% și o specificitate de 69%.

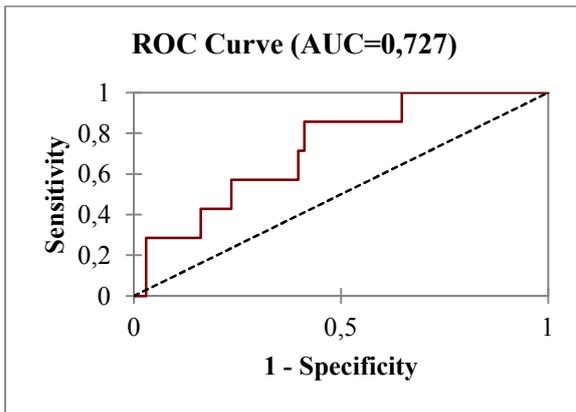
Din fig. 4.6 deducem că proteina S-100 $\beta$  poate fi utilizată pentru prognosticarea evoluției AVC ischemic.

Pentru proteina S-100 $\beta$  am stabilit drept valoare predictivă nivelul proteinei S-100 $\beta$  >1,0 ( $\mu$ g/L), respectiv pentru această valoare am determinat o sensibilitate pentru evoluția nefavorabilă a bolii de 66% și o specificitate de 77%.

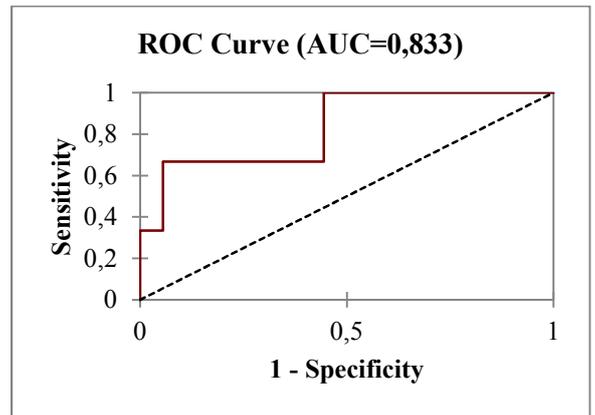
Pentru MMP-9 am stabilit o valoare predictivă >10 ng/dl, la această valoare am constatat o sensibilitate de 100% și o specificitate de 86% (fig. 4.7).

La utilizarea tuturor celor trei parametri: MMP-9, proteina S-100 $\beta$  și hsPCR pentru prognosticarea evoluției AVC ischemic s-a constatat o specificitate de 100 % și sensibilitate de 100% (AUC=1).

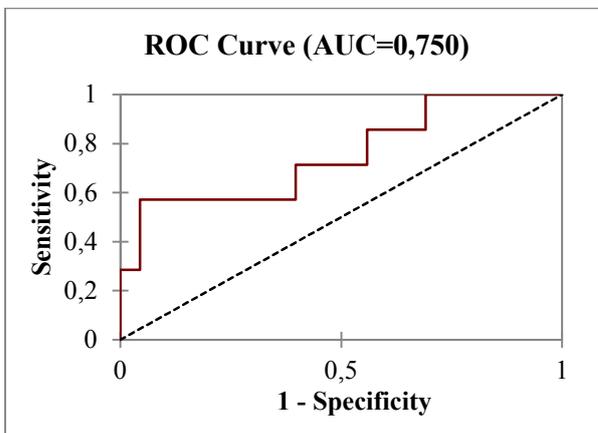
Valorile metaboliților oxidului nitric (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>,  $\mu$ M/L), AGE vesperlisyne-like ( $\mu$ g/ml) și AGE pentozidine-like ( $\mu$ g/ml) joacă un rol slab în prognozarea evoluției deficitului neurologic (AUC=0,66, AUC=0,58, respectiv AUC=0,56), iar valorile insulinei bazale joacă rol în prognozarea evoluției deficitului neurologic (AUC=0,77). Valorile insulinei bazale >30 $\mu$ U/ml ne dau o sensibilitate de 66% pentru prognozarea agravării stării pacientului și o specificitate de 94%. Conform datelor din literatură insulinorezistența este considerată o valoare a insulinei bazale  $\geq$ 12,2  $\mu$ U/ml, după cum observăm pacienții cu grad înalt de insulinorezistență prezintă risc de agravare a evoluției AVC ischemic.



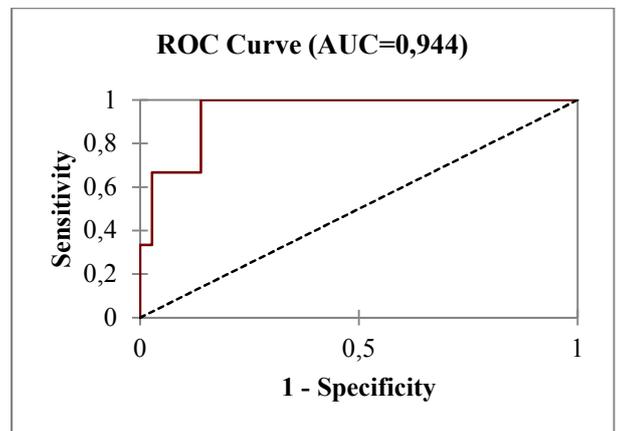
**Fig.4.4** Curba ROC pentru aprecierea posibilității de prognostic a evoluției AVC ischemic în funcție de gradul de expresie a IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  (pg/mL).



**Fig. 4.5** Curba ROC pentru aprecierea posibilității de prognostic a evoluției AVC ischemic în funcție de gradul de expresie a hsPCR ( $\mu$ g/ml).

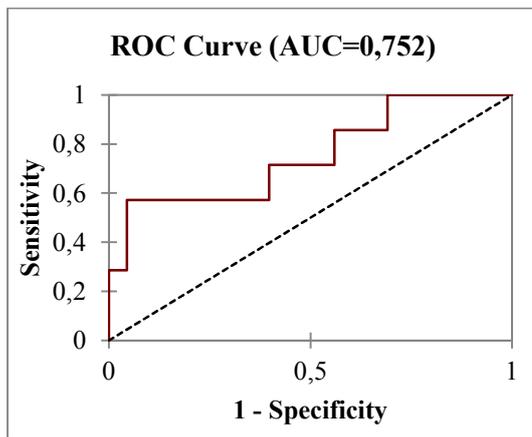


**Fig. 4.6** Curba ROC pentru aprecierea posibilității de prognostic a evoluției AVC ischemic în funcție de gradul de expresie a proteinei S-100 $\beta$  ( $\mu$ g/L).



**Fig. 4.7** Curba ROC pentru aprecierea posibilității de prognostic a evoluției AVC ischemic în funcție de gradul de expresie a MMP-9 (ng/dl).

Curbele ROC pentru aprecierea posibilității de prognostic negativ a evoluției AVC ischemic în funcție de gradul de expresie a stresului oxidativ precum AOPP ( $\mu$ M/L), catalazei ( $\mu$ M/L) și ceruloplasminei (mg/L) au demonstrat că aceștea nu pot fi utilizați în prognosticul nefavorabil al AVC (AUC=0,56, AUC=0,65, respectiv AUC=0,66).



**Fig. 4.8** Curba ROC pentru aprecierea posibilității de prognostic a evoluției AVC ischemic în funcție de gradul de expresie a stresului oxidativ apreciat prin valorile AOPP, ceruloplasminei și catalazei.

Deci markerii stresului oxidativ în mod separat nu pot fi utilizați în prognosticarea evoluției AVC ischemic pe când în mod combinat catalaza, AOPP și ceruloplasmina ar fi rezonabil de ai utiliza în acest scop (AUC=0,75) (fig. 4.8).

Literatura de specialitate pune accent pe rolul predictiv al hsPCR în AVC, astfel am determinat curba ROC pentru pacienții cu sau fără AVC în funcție de valorile hsPCR, astfel hsPCR la valori de peste  $\geq 3$   $\mu\text{g/ml}$  are o sensibilitatea și specificitatea de 94,8% și respectiv 79,4% (AUC=0,92).

#### **Sinteza capitolului 4**

În cadrul studiului nostru s-a determinat o corelație pozitivă între valorile TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 și valorile NIHSS stabilite la internare, cea mai puternică corelație stabilindu-se între valorile IL-1 $\beta$  și NIHSS ( $r=0,67$ ). Analizând curbele ROC pentru citokinele inflamatorii precum IL-1 $\beta$  (AUC=0,63), IL-6 (AUC=0,52), IL-10 (AUC=0,53) și TNF- $\alpha$  (AUC=0,68) s-a constatat că aceste citokine nu pot fi utilizate în prognozarea evoluției deficitului neurologic, deci sunt necesare studii viguroase pentru demonstrarea rolului citokinelor proinflamatorii în prognosticul evoluției evenimentului vascular.

Pe parcursul studiului s-a remarcat că concentrațiile Proteinei S-100, MMP-9 și hsPCR sunt cei mai utili markeri pentru aprecierea evoluției deficitului neurologic la pacienții cu AVC ischemic în faza acută, iar concentrațiile IL-1 $\beta$  și MMP-9 ar putea fi luate în considerație la pacienții cu AVC ischemic în faza acută cu scop de a prognoza transformarea hemoragică a focarului ischemic. Nivelurile de PCR crescute în plasma sanguină de până la 3 mg/l sau mai mult au fost remarcate și în alte studii, care au precizat că acest marker poate fi utilizat pentru a prezice severitatea AVC-ului și edemului cerebral, tulburărilor funcționale, riscului de AVC recurent. Creșterea PCR în lichidul cefalorahidian la 3-a zi de la debutul tulburărilor neurologice arată gradul de schimbări inflamatorii în zona de infarct, care este asociat cu un prognostic slab [161]. Disfuncția endotelială și activarea trombocitelor, care cauzează inflamație, reflectă relația dintre creșterea proteinei C-reactive și mortalitatea în AVC [75].

Conținutul crescut de TNF- $\alpha$  în plasma sanguină a pacienților cu AVC ischemic corelează cu severitatea tulburărilor neurologice în perioada acută a AVC-ului și în alte studii [20, 117]. Nivelul de mediatori ai inflamației imune în plasma sanguină este mai ridicat la pacienții cu AVC cardioembolic comparativ cu celelalte subtipuri de AVC [20]. TNF- $\alpha$  induce sinteza de radicali liberi și inhibă apoptoza. În unele lucrări experimentale și clinice a fost demonstrat rolul neuroprotector al citokinei TNF- $\alpha$ , care este implicată în regenerarea axonală [26]. Până în prezent, rolul TNF- $\alpha$  în AVC ischemic este neclar. Pe de o parte, majorarea lui provoacă expresia moleculelor de adeziune intercelulară la nivel endotelial care duce la acumulare de leucocite, adeziunea și migrarea lor din vasele mici în creier. Acest lucru a servit ca bază teoretică pentru modelele experimentale, pentru menținerea nivelurilor ridicate de TNF- $\alpha$  necesare pentru supraviețuirea neuronilor în zona de ischemie cerebrală acută. Alternativ, hiperproducerea TNF- $\alpha$  promovează schimbări distructive în țesutul cerebral [26, 75, 136].

Sinteza IL-1 în ischemia cerebrală este un semnal pentru stimularea sintezei de citokine proinflamatorii astrocitare cu formarea de substanțe potențial neurotoxice, cum ar fi oxidul de azot și a metaboliților acidului arahidonic. Toate acestea contribuie la acumularea edemului cerebral. Nivelurile de IL-1 din ser și lichidul cefalorahidian depinde de subtipul de AVC și poate fi corelat cu gradul severității AVC-ului. În cadrul AVC cardioembolic nivelurile de IL-1, TNF- $\alpha$  este mai mare decât în cel aterotrombotic și lacunar [95, 135].

Creșterea nivelurilor de IL-6 în AVC acut se corelează cu un volum mai mare a infarctului și un prognostic nefavorabil, și este asociat cu riscul de mortalitate, iar pacienții cu AVC cardioembolic cauzat de fibrilația atrială nu primesc tratament anticoagulant [20]. În lucrările lui Oto J. et al. din 2008, creșterea nivelului de IL-6 în plasma sanguină în AVC hemoragic a fost asociată cu un prognostic nefavorabil. Creșterea IL-6 se corelează cu creșterea volumului de hematom în prima zi a bolii [165].

O serie de studii au arătat o corelație între nivelurile scăzute de IL-10 în plasma sanguină și riscul de AVC recurent și pronosticul negativ al bolii. Nivelul său ridicat, dimpotrivă, prezice un curs favorabil și prognostic bun al bolii [20, 26]. La pacienții cu AVC lacunar, în cercetările lui N. Vila et al., s-a arătat o legătură între scăderea treptată a nivelului de IL-10 în plasmă sanguină și progresia tulburărilor neurologice în dinamica perioadei acute a AVC-ului. Nayak și colab. au arătat o reducere a concentrației de IL-10 din plasma sanguină în primele 24 de ore după debutul AVC-ului și o creștere după 72 ore de la debut [119]. Studiile lui V. K. Vanja și colab., ale lui Perini et. al. pe pacienții cu AVC ischemic au relevat un nivel scăzut de IL-10 în plasmă comparativ cu grupul de control. Potrivit cercetării concentrația crescută de IL-10 este corelată cu un prognostic bun [165].

De asemenea, studiul nostru a demonstrat că utilizarea combinată a markerilor stresului

oxidativ (AOPP, AGE, catalaza, ceruloplasmina) este posibilă cu scopul estimării agravării deficitului neurologic la pacienții în faza acută a AVC ischemic.

Am remarcat că valorile hsPCR și IL-6 au fost semnificativ statistic elevate în grupul de pacienți cu AVC ischemic și SM, ceea ce ar demonstra gradul de expresie al inflamației sistemice mai înalte la această categorie de pacienți. Fenomen asemănător s-a remarcat pentru AOPP și AGE care au fost semnificativ elevate la pacienții cu SM, pe când valorile factorilor antioxidanți (ceruloplasmina, catalaza) au fost diminuate.

## 5 STATUSUL VASCULAR AL PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE. DOPPLER-DUPLEX AL VASELOR EXTRACRANIENE.

### 5.1 Caracteristica structurii segmentului carotidian extracranian

Unul din obiectivele cercetării a fost de a studia influența factorilor de risc pentru ateroscleroză, caracterul și gradul de afectare a vaselor carotide la pacienții ce au suferit AVC ischemic cu sau fără SM. S-a pus accentul asupra factorilor de risc constituenți ai SM, deoarece studiul nostru este axat pe influența SM asupra structurii arterelor carotide și rolul acestuia în patogeneza AVC ischemic. Au fost supuși cercetării factori de risc ca: vârsta, sexul, colesterolul total, HDL-colesterolul, trigliceridele, indicele de aterogenitate, glicemia, CA, indicele masei corporale, TA sistolică și diastolică, durata diabetului la pacienții ce au prezentat diabet și rolul tabagismului. Gradul de afectare al peretelui vascular a fost apreciat prin analiza valorilor IMT și a diametrului luminal măsurat la 1 cm distanță de bifurcație prin utilizarea regimului B, și prezența plăcilor ateromatoase în regim B și color.

Valori în limitele normei ale IMT au fost considerate mai mici de 0,9 mm. Doar un număr de 78 (37,1% din lotul total) pacienți au prezentat valori IMT în limitele normei pe dreapta (24 fiind din grupul de bază, 23,5 % din grupul total de bază), iar pe stânga 88 (41,9% din lotul total de studiu) (26 bolnavi, 15,5% din grupul de bază), dintre acestea bilateral – 61 pacienți (29% din grupul total) (15 participanți, 14,7% din grupul cu SM). Aproape 1/3 din grupul total de studiu (75 pacienți, 35,7 %) și ½ din grupul de bază (49 pacienți, 48%) au prezentat valori IMT  $\geq 1,1$  mm.

Deci analiza descriptivă a parametrilor arteriali pe întreg lotul de studiu evidențiază valori medii ale acestora în limite considerate patologice. Astfel, valoarea medie a complexului initmă-medie (IMT) la pacienții cu AVC a fost  $1,01 \pm 0,3$  mm pe dreapta (minim 0,5 mm, maxim 2,0 mm),  $0,98 \pm 0,32$  mm (minim 0,44, maxim 2,0 mm) pe stânga, iar diametrul luminal al arterei carotide comune (ACC) a fost  $6,92 \pm 1,1$  mm (minim 4,07 mm, maxim 11,0 mm) pe dreapta și  $6,96 \pm 1,22$  mm (minim 4,5 mm, maxim 11,0 mm) pe stânga.

Am comparat valorile IMT la femei ( $0,94 \pm 0,24$  mm) și bărbați ( $1,01 \pm 0,34$ ) și am constatat că IMT este semnificativ statistic mai mare la bărbați ( $p=0,04$ ). Am comparat valorile IMT la femeile din grupul de bază ( $1,07 \pm 0,26$  mm) și control ( $0,89 \pm 0,23$  mm), observând că în grupul cu SM valorile IMT au fost semnificativ mai mari ( $p<0,001$ ), același fenomen l-am observat și la bărbați (valoarea medie IMT grupul de bază  $1,11 \pm 0,33$  mm, iar la grupul control  $0,9 \pm 0,32$  mm) ( $p<0,001$ ).

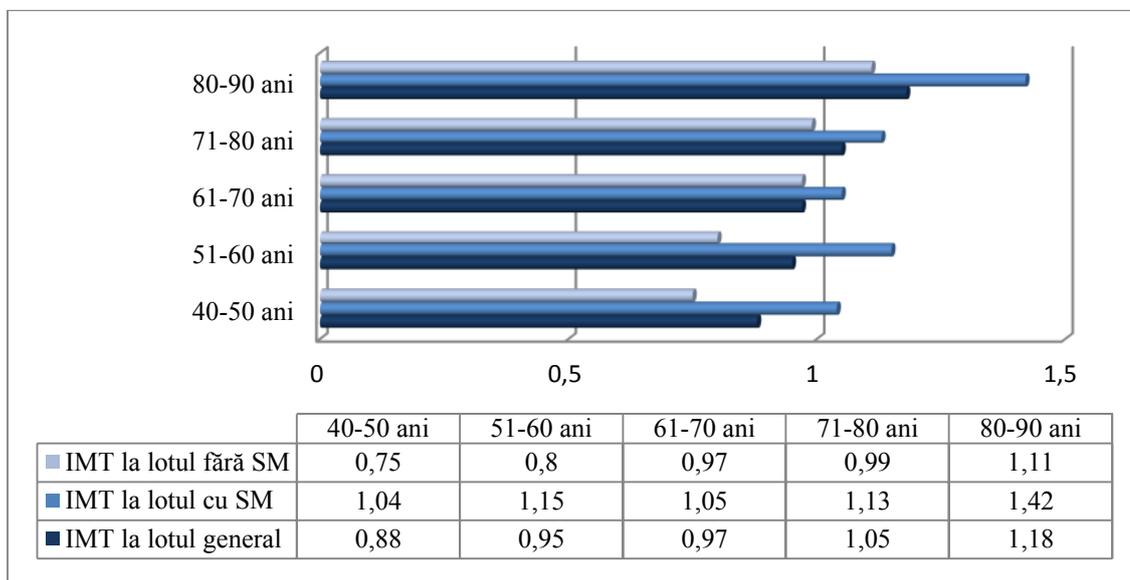
Plăci ateromatoase s-au determinat la 173 (82,4%) participanți pe dreapta și 164 (78,09%) pe stânga, bilateral au prezentat plăci ateromatoase 148 (70,47%), cu stenoza peste 50% au fost pe dreapta 31 (14,7%) dintre care 20 făceau parte din lotul cu SM (9,5% din grup total), și de asemenea 35 (16,6%) pe stânga dintre care 21 (10% din lot general) erau din grupul de bază, iar 14 (6,67%) au avut stenoza peste 50% bilateral, din lotul cu SM bilateral stenoza  $\geq 50\%$  au prezentat 10 pacienți, ceea ce constituie 9,8% din grupul de bază și 66,6% din categoria pacienților cu stenoza peste 50%, dar din grupul control 3,7% (n=4) au prezentat stenoză bilaterală  $\geq 50\%$ . Deci stenoza  $\geq 50\%$  s-a întâlnit cu o frecvență de 2 ori mai mare la pacienții cu SM. 63 pacienți din lotul general de studiu sufereau de diabet zaharat, valoarea medie a IMT la pacienții cu DZ pe dreapta fiind  $1,14 \pm 0,3$  mm, pe stânga –  $1,11 \pm 0,31$  mm, iar a diametrului ACC pe dreapta –  $7,01 \pm 1,26$ , pe stânga –  $6,92 \pm 1,11$ . Am comparat valorile IMT la pacienții cu DZ și fără DZ constatând că la diabetici au fost semnificativ statistic mai mari ( $p > 0,001$ ), același fenomen nu s-a observat și pentru diametrul ACC ( $p = 0,89$ ). Valorile medii ale IMT la pacienții cu DZ au fost  $1,12 \pm 0,31$  mm, iar ale diametrul ACC –  $6,96 \pm 1,18$  mm, pe când la pacienții fără DZ ale IMT –  $0,96 \pm 0,29$ , iar ale diametrului  $6,94 \pm 1,16$  mm.

Am calculat riscul relativ pentru valori elevate ale IMT (mm) la pacienții cu SM în comparație cu pacienții fără SM, astfel am determinat că  $RR = 1,6$  ( $CI_{95\%} = 1.3629 - 1.8877$ ,  $p < 0,001$ ). Am determinat riscul relativ pentru stenoza peste 50% la pacienții cu SM în comparație cu pacienții fără SM, am constatat un risc de ori 2,18 mai mare la această categorie de pacienți ( $CI_{95\%} 1,25 - 3,8$ ,  $z = 2,77$ ). Am determinat riscul relativ pentru valori elevate ale IMT (mai mari de 0,9 mm) la pacienții cu DZ în comparație cu pacienții din lotul general de studiu fără DZ (în care au fost incluși participanții cu SM, dar fără DZ), astfel  $RR = 1,4$  ( $CI_{95\%} = 1,19 - 1,6$ ,  $z = 4,2$ ), apoi am calculat riscul relativ la pacienții cu DZ pentru stenoza carotidiană  $> 50\%$ , am determinat că pacienții cu DZ au un risc de 1,53 mai mare pentru ateromatoză carotidiană cu stenoza  $> 50\%$  ( $CI_{95\%} = 0,8 - 2,16$ ,  $z = 1,25$ ).

S-a constatat o corelație de intensitate slabă între vârsta participanților la studiu și diametrul ACC ( $r = 0,47$ ) și între vârstă și IMT ( $r = 0,2$ ).

Dacă comparăm valorile IMT în funcție de grupele de vârstă observăm că crește odată cu vârsta, astfel în grupul de vârstă 40-50 ani valoarea medie IMT a fost  $0,88 \pm 0,22$  mm (în grupul de bază  $1,04 \pm 0,07$  mm, iar în grupul control  $0,75 \pm 0,21$  mm), în grupul 51-60 ani –  $0,95 \pm 0,37$  mm (grup de bază –  $1,15 \pm 0,42$  mm, grupul control  $0,8 \pm 0,25$  mm), în grupul 61-70 ani –  $0,97 \pm 0,3$  mm (grup de bază –  $1,05 \pm 0,28$  mm, grup control  $0,87 \pm 0,3$  mm), în grupul 71-80 ani –  $1,05 \pm 0,25$  mm (grup de bază –  $1,13 \pm 0,2$  mm, grup control  $0,99 \pm 0,2$  mm), în grupul 81-90 ani –  $1,18 \pm 0,4$  mm

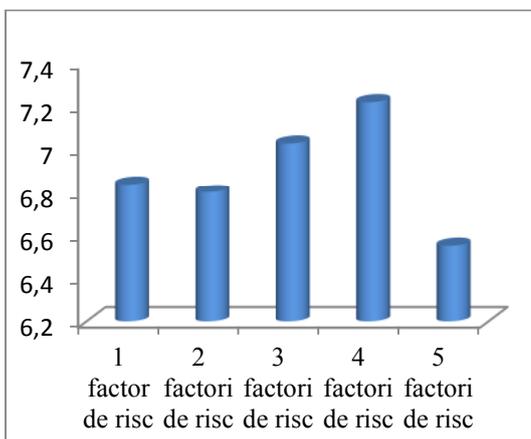
(grup de bază –  $1,42 \pm 0,2$  mm, grup control –  $1,11 \pm 0,29$  mm). Deci observăm că practic în toate grupele de vârstă valorile IMT la pacienții cu SM le-au depășit pe cele ale pacienților fără SM (fig. 5.1). Dar dacă comparăm valorile diametrului ACC în funcție de grupele de vârstă observăm că crește odată cu vârsta, astfel în grupul de vârstă 40-50 ani valoarea medie a diametrului ACC a fost  $6,19 \pm 1,09$  mm (în grupul de bază  $6,7 \pm 0,4$  mm, iar în grupul control  $5,7 \pm 1,27$  mm), în grupul 51-60 ani –  $6,26 \pm 1,27$  mm (grup de bază –  $6,12 \pm 1,02$  mm, grupul control  $6,36 \pm 1,42$  mm), în grupul 61-70 ani –  $6,83 \pm 0,92$  mm (grup de bază –  $6,95 \pm 0,9$  mm, grup control  $6,67 \pm 0,9$  mm), în grupul 71-80 ani –  $7,39 \pm 1,06$  mm (grup de bază  $7,75 \pm 1,15$  mm, grup control  $7,15 \pm 0,92$  mm), în grupul 81-90 ani –  $8,58 \pm 1,17$  mm (grup de bază –  $9,52 \pm 0,25$  mm, grup control –  $8,26 \pm 1,19$  mm). Deci practic în toate grupele de vârstă valorile diametrului ACC la pacienții cu SM le-au depășit pe cele ale pacienților fără SM.



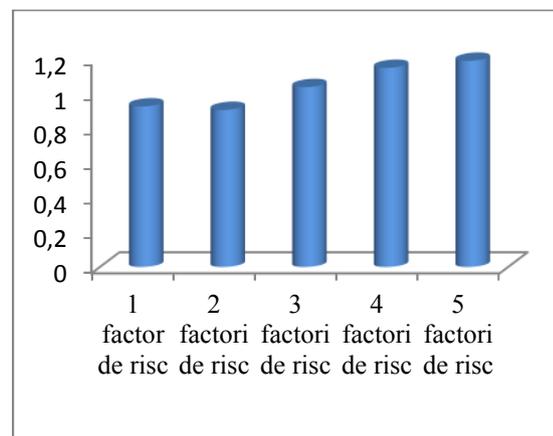
**Fig. 5.1.** Dinamica IMT (mm) în funcție de grupe de vârstă.

Am încercat să identificăm influența numărului factorilor de risc ce constituie SM asupra IMT și diametrului ACC, astfel am observat că valorile acestora cresc odată cu numărul FR (fig. 5.2, fig. 5.3).

Compararea valorilor IMT (mm) și ale diametrului ACC (mm) la cele două loturi de studiu a evidențiat valori semnificativ statistic elevate ale IMT și ale diametrului ACC ( $p < 0,001$  și, respectiv,  $p = 0,04$  mm) în grupul de bază ( $1,09 \pm 0,3$  mm și, respectiv,  $7,07 \pm 1,15$  mm) comparativ cu grupul de control ( $0,94 \pm 0,29$  mm și, respectiv,  $6,84 \pm 1,17$  mm).

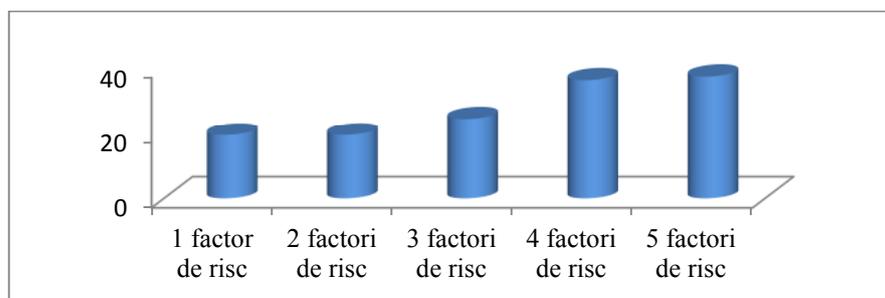


**Fig. 5.2.** Variația diametrului intern al ACC în funcție de numărul factorilor de risc constituenți ai SM (%).



**Fig. 5.3.** Dinamica valorilor IMT în funcție de numărul factorilor de risc constituenți ai SM (%).

Nu s-a evidențiat nici o corelație între numărul de FR ce constituie SM și valorile diametrului ACC ( $r=0,08$ ), pe când între IMT și numărul FR ( $r=0,31$ ) am observat o corelație slabă. Am determinat că valorile IMT și ale diametrului ACC au fost semnificativ mai mari în lotul de bază comparativ cu grupul de control, aceste date ne indică gradul înalt de afectare ateromatoasă a vaselor carotide la pacienții cu SM. Deci prezența SM influențează nu doar dimensiunile IMT, dar și ale diametrului luminal.



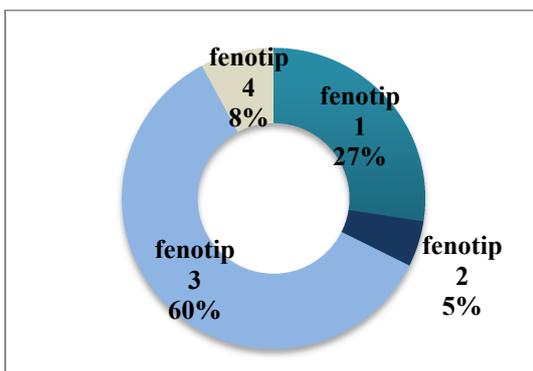
**Fig. 5.4.** Frecvența plăcilor ateromatoase cu stenoza  $\geq 50\%$  în funcție de numărul factorilor de risc constituenți ai SM în lotul general de studiu (%).

Am observat că există o legătură între numărul factorilor de risc și prezența ateroamelor cu stenoza  $\geq 50\%$ , astfel 19,4% din pacienții cu un singur factor de risc au prezentat stenoza peste 50%, cu 2 factori de risc – 19,4%, cu 3 factori de risc – 24,5%, cu 4 factori de risc – 36,4%, cu 5 factori de risc – 37,5% (fig. 5.4).

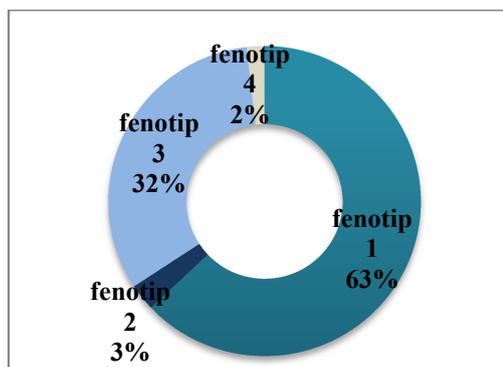
S-a evidențiat faptul că numărul factorilor de risc constituenți ai SM influențează nu doar valorile IMT, ale diametrului intern al arterelor carotide, dar și dezvoltarea ateromatozei carotidiene, deci însumarea factorilor de risc metabolici se traduce prin apariția modificărilor anatomice ale peretelui vascular. S-a observat că valoarea medie a diametrului luminal al ACC la pacienții cu 5 factori de risc este mai mică ca al celor cu 4 factori de risc (fig. 5.4), explicația acestui fenomen l-am găsit în literatura de specialitate, în cazul nostru majoritatea participanților din acest subgrup sufereau de diabet zaharat tip 2 (7 subiecți, 87,5% din subgrupul de pacienți cu 5 FR ce constituie SM), durata medie a diabetului a constituit  $8,71 \pm 4,59$  ani, iar cercetările asupra acestei categorii de pacienți au demonstrat prezența remodelării de tip intern al vaselor carotide, respectiv cu creșterea valorilor IMT și micșorarea diametrului ACC [200]. Doi (25%) din acești pacienți prezentând stenoză carotidiană de peste 50%.

S-a constatat că IMT al foștilor fumători ( $1,02 \pm 0,33$  mm) și al fumătorilor ( $1,04 \pm 0,41$  mm) este nesemnificativ statistic diferit ( $p=0,74$ ). Durata medie de abandonare a fumatului a fost  $12,25 \pm 8,78$  ani, valorile IMT la grupul de fumători și ex-fumători au fost nesemnificativ statistic mai mari comparativ cu IMT al nefumătorilor ( $0,97 \pm 0,25$  mm) ( $p=0,26$ , respectiv  $p=0,2$ ). S-a observat că diametrul ACC la fumători este semnificativ statistic mai mic ca cel al ex-fumătorilor ( $p=0,0003$ ) și al nefumătorilor ( $p=0,0002$ ), dar între ex-fumători și nefumători nu s-a constatat o diferență semnificativă ( $p=0,59$ ). Valoarea medie a diametrului ACC la fumători a fost  $6,46 \pm 0,91$  mm, la ex-fumători –  $7,06 \pm 1,29$  mm, iar la nefumători –  $6,99 \pm 1,11$  mm.

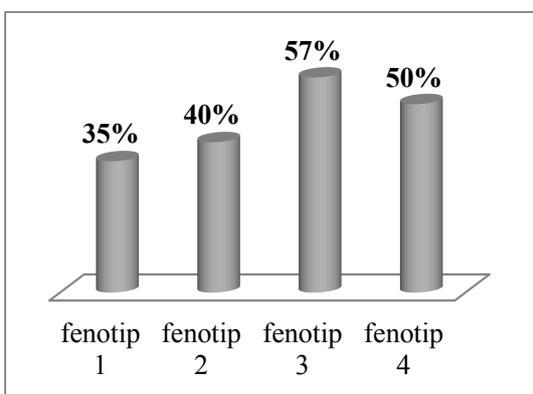
Fenotipurile carotidiene au fost clasificate în dependență de valorile IMT și ale diametrului ACC, astfel fenotipul 1 este reprezentat de valori considerate normale ale IMT și diametrului arterelor carotide, fenotip 2 – valori ridicate ale diametrului ACC și în limite considerate normale ale IMT, fenotip 3 – valori ridicate ale IMT și în limitele normei ale diametrului ACC, fenotip 4 valori elevate ale IMT și ale diametrului ACC. Am considerat valori elevate ale IMT cele mai mari de 1,1 mm, iar ale diametrului ACC valoarea medie a ACC pe lotul de studiu  $\pm 2$  deviații standard, respectiv cele mai mari de 9,15 mm, astfel fenotipul unu s-a înregistrat la 28 participanți din grupul de bază, 10 dintre aceștea fiind cu stenoză  $>50\%$ , și 68 persoane din grupul de control dintre care 14 au prezentat stenoză  $>50\%$ . Fenotip 2 s-a depistat la 8 pacienți dintre care 5 erau cu SM și 2 prezentau stenoză peste 50%, iar 3 fără SM, 2 din ei fiind cu stenoză severă (preocluzie), fenotip 3 s-a înregistrat la 35 pacienți din lotul control dintre care 12 au prezentat stenoză peste 50%, și 61 erau cu SM, dintre aceștea 35 cu stenoza peste 50%. Fenotipul 4 s-a constatat de a fi prezent la 8 persoane (4 fiind cu stenoza peste 50%) cu SM și 2 fără SM (1 prezentând stenoza peste 50%) (fig. 5.5, fig. 5.6, fig. 5.7, fig. 5.8).



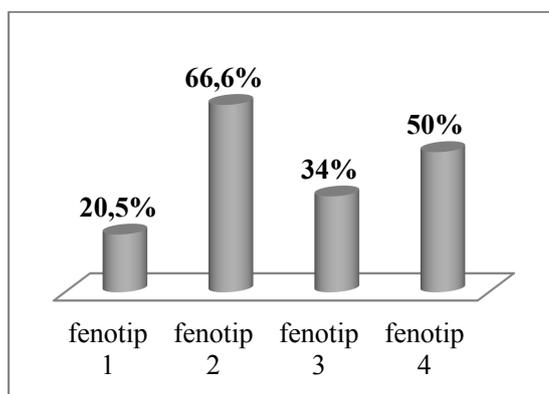
**Fig. 5.5.** Distribuția în funcție de fenotipul carotidian la pacienții cu AVC și SM.



**Fig. 5.6.** Distribuția în funcție de fenotipul carotidian la pacienții cu AVC fără SM.



**Fig. 5.7.** Frecvența plăcilor cu stenozare severă la pacienții cu AVC ischemic și SM.



**Fig. 5.8.** Frecvența plăcilor cu stenozare severă la pacienții cu AVC ischemic fără SM.

Respectiv, deducem că cele mai frecvente fenotipuri înregistrate în grupurile de studiu au fost fenotipul 1 și fenotipul 3, din cadrul grupului de bază 35,7% pacienți cu fenotip 1 au fost cu stenoză severă, și 20,5% din grupul de control, din cei cu fenotip 3 în lotul de pacienți cu SM 57,4% au fost cu stenoză de peste 50%, iar în grupul fără SM – 34,3%. Fenotipurile 2 și 4 s-au întâlnit mai rar, dar în 50% cazuri s-au asociat cu stenoze severe. Accentuăm că fenotipul 3 s-a înregistrat la mai mult de jumătate din pacienții cu SM (n=61, 59,8%), iar fenotipul 1 a predominat la pacienții fără SM (n=68, 62,9%).

## 5.2 Cercetarea corelației dintre markerii biologici și ultrasonografici de afectare ateromatoasă a vaselor carotidiene.

S-a căutat legătura dintre valorile complexului intimă-medie, profilul metabolic și parametrii antropometrici, constatându-se lipsa unei relații cu acidul uric ( $r=0,07$ ), cu colesterolul total ( $r=0,06$ ), cu glicemia ( $r=0,08$ ), cu beta-lipoproteinelor ( $r=0,09$ ), cu LDL-colesterol ( $r=0,007$ ) și

TA diastolică ( $r=0,09$ ). S-a evidențiat o legătură de intensitate slabă între IMC ( $r=0,12$ ), trigliceride ( $r=0,15$ ), indicele de aterogenitate ( $r=0,14$ ), TA sistolice ( $r=0,12$ ), HDL-col ( $r= -0,2$ ), CA ( $r=0,21$ ) și cu valorile IMT. S-a stabilit o corelație de intensitate slabă între numărul factorilor de risc constituenți ai SM și markerii afectării aterosclerotice ai carotidelor, precum sunt IMT ( $r=0,3$ ), și de intensitate moderată între IMT și vârstă ( $r=0,61$ ). Deși toți acești factori de risc nu au prezentat nici o corelație sau o corelație slabă cu valorile IMT, la pacienții cu SM, IMT este semnificativ statistic îngroșat, posibil datorită faptului că SM și diabetul zaharat (în grupul de bază 62,7%,  $n=64$ , au prezentat DZ cu durată medie  $7,42\pm 4,42$  ani, dintre aceștia primeau tratament cu ADO 46 (74,2%) pacienți, cu insulină 11,3% ( $n=7$ ) bolnavi, și tratament mixt cu insulină și ADO primeau 6,4% ( $n=4$ ) pacienți) influențează de sinestătător valorile IMT. La pacienții cu diabet am determinat prezența unei corelații între durata DZ și valorile IMT ( $r=0,22$ ) și ale diametrului intern al ACC ( $r=0,02$ ).

S-au comparat valorile medii ale IMT la populația cu AVC și fără plăci aterosclerotice ( $IMT=0,84\pm 0,24$  mm) și valorile IMT la subiecții cu AVC și plăci ( $IMT=1,03\pm 0,03$  mm) constatându-se valori mai mari, semnificativ statistic ale IMT la populația cu ateromatoză carotidiană ( $p<0,001$ ). S-a semnalat o diferență semnificativă statistic între valorile diametrului ACC la pacienții cu plăci ateromatoase (valoarea medie= $7,01\pm 1,16$  mm) și fără plăci ( $6,71\pm 0,17$  mm) ( $p=0,037$ ). Astfel valorile diametrului arterial și IMT pot fi fiecare în legătură cu procesul de ateroscleroză. Extinderea lor separată sau combinată poate indica diferite fenotipuri arteriale cu risc aterosclerotic diferit.

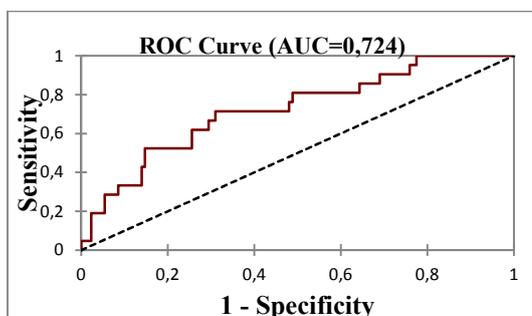
**Tabelul 5.1.** Corelarea valorilor markerilor imuno–inflamatori cu markerii aterogenetici

	IMT (mm)	Diametru ACC (mm)
IL-1beta (pg/ml)	-0,04	-0,12
IL-6 (pg/ml)	0,45	-0,10
IL-10 (pg/ml)	0,078	-0,32
TNF-alfa (pg/ml)	0,063	0,05
Insulina bazală (ng/ml)	0,25	-0,17
hsPCR ( $\mu$ g/ml)	0,38	-0,05
Index HOMA	0,19	-0,22
AGE vesperlysine-like ( $\mu$ g/ml)	0,17	0,06
AGE pentozidine-like ( $\mu$ g/ml)	0,42	-0,16

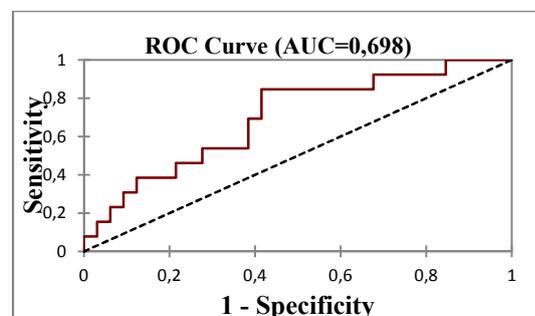
Din tabelul 5.1 se observă prezența unei corelații între valorile IMT și gradul de expresie al

IL-6 ( $r=0,45$ ).

S-a căutat legătura dintre markerii proinflamatori și cei aterogenetici. S-a determinat că 86,67% din pacienții cu insulinorezistență (index HOMA  $>2,5$ , insulina bazală  $>12,2$ ) au prezentat plăci ateromatoase, dintre care aproape jumătate (46,7%) stenoza  $>50\%$ . AGE pentozidine-like, hsPCR, IL-6 și insulinorezistență au corelat pozitiv cu markerii aterogenetici precum IMT.



**Fig. 5.9.** Curba ROC de prognozare a stenozelor de peste 50% la pacienții cu AVC ischemic în funcție de valorile IL-6, IMT și prezența SM.



**Fig. 5.10.** Curba ROC de prognozare a stenozelor de peste 50% la pacienții cu AVC ischemic în funcție de valorile hsPCR.

Prin metoda regresiei logistice am determinat posibilitatea prognozării dezvoltării plăcilor ateromatoase cu stenozare  $\geq 50\%$  în caz de prezență la pacienți a sindromului metabolic, valori elevate ale IMT și IL-6 (fig. 5.9).

Am constatat că valorile înalte ale hsPCR influențează valorile IMT (mm) și prezența plăcilor ateromatoase, am determinat sensibilitatea și specificitatea testului de prognozare a stenozelor de peste 50% în dependență de valori de peste 6  $\mu\text{g/ml}$  ale hsPCR astfel sensibilitatea este 92%, iar specificitatea 32%. Am calculat riscul relativ pentru stenoze carotidiene de peste 50% pentru valori  $\geq 6$   $\mu\text{g/ml}$  a hsPCR la pacienții cu AVC ischemic și am constatat un risc de 1,7 ori mai mare la pacienții cu SM în comparație cu cei fără SM (CI<sub>95%</sub> 1.15 – 2.5,  $z=2,6$ ).

Am calculat riscul relativ pentru plăci ateromatoase la bolnavii cu IMT  $\geq 0,9$  mm, am constatat că pacienții cu IMT mai mare de 0,9 mm au risc pentru plăci ateromatoase la nivel carotidian, segmental extracranian, de 1,73 ori mai mare (CI<sub>95%</sub> 1,11–1,5,  $z=3,27$ ) decât cei cu valori mai mici a IMT, dar riscul pentru plăci cu stenozare cu peste 50% este de 1,5 ori mai mare (CI<sub>95%</sub> 0,8–3,14,  $z=1,32$ ). Același fenomen a fost calculat pentru pacienții cu SM, astfel riscul pentru plăci la nivelul segmentului extracranian la pacienții cu SM și cu valori ale IMT mai mari de 0,9 mm a fost de 3,7 ori mai mare (CI<sub>95%</sub> 1,8–7,5,  $z=3,6$ ), iar pentru stenoza de peste 50%

riscul relativ este 1,9 (CI<sub>95%</sub> 1,06–6,1, z=1,15), pe când pentru pacienții cu AVC ischemic fără SM riscul relativ pentru plăci ateromatoase în caz de IMT  $\geq 0,9$  mm a fost 1,2 (CI<sub>95%</sub> 0,38–3,2, z=0,2), iar pentru stenoza de peste 50% riscul relativ este 1,11 (CI<sub>95%</sub> 0,4–3,2, z=0,2). Deci riscul relativ pentru plăci la pacienții cu SM și valori ale complexului intimă–medie  $\geq 0,9$  mm este de 3,7 ori mai mare decât la pacienții cu SM, dar cu IMT  $< 0,9$  mm, și de 1,9 ori mai mare pentru stenoze carotidiene de peste 50%. Asemenea fenomen nu s-a observat pentru pacienții fără SM.

### **Sinteza capitolului 5**

În studiul de față s-a arătat că pacienții cu sindrom metabolic prezintă valori ale IMT și ale diametrului intern al arterei carotide comune semnificativ mai mari decât subiecții fără sindrom metabolic ( $p < 0,001$  și, respectiv  $p = 0,04$  mm). Valorile mari ale IMT la pacienții cu SM, posibil se datorează faptului că SM și diabetul zaharat influențează de sinestătător valorile IMT. S-a constatat că valoarea IMT la bărbați este semnificativ statistic mai mare decât la femei ( $p = 0,04$ ) indiferent de prezența sau absența SM. S-a demonstrat că valorile IMT și ale diametrului ACC cresc în funcție de grupele de vârstă, fapt remarcat și de datele din literatură [33, 52]. S-a remarcat faptul că valorile diametrului ACC la pacienții diabetici scad odată cu creșterea valorilor IMT, ceea ce se explică prin remodelarea de tip intern a vaselor, fenomen remarcat de L. Dadova și colab. [172, 180]. Valori majorate ale IMT la pacienții cu SM au fost observate și în alte studii [12].

S-a evidențiat o legătură între nivelul HDL-colesterol ( $r = -0,2$ ), valorile CA ( $r = 0,21$ ), numărul factorilor de risc constituenți ai SM ( $r = 0,3$ ) și cu valorile IMT. Nivelul ridicat al insulinei bazale ( $r = 0,25$ ), AGE pentozidine-like ( $r = 0,42$ ) și IL-6 ( $r = 0,45$ ) au corelat cu valorile IMT. Corelație între numărul de FR de tip dismetabolic și valorile IMT s-au observat și în alte studii [86], conform acestui studiu există corelație între IMT și dislipidemie, între IMT și disglucemie, dar nu există corelație cu alte componente ale SM, cea mai puternică corelație stabilindu-se cu vârsta și cu valorile TA ale pacientului [86].

Stenoza arterelor carotide  $\geq 50\%$  s-a întâlnit cu o frecvență de aproape 2 ori mai mare la pacienții cu SM. S-a determinat că pacienții cu SM au risc de 1,6 ori mai mare de a prezenta valori elevate ale IMT (mm) și de 2,18 ori mai mare pentru stenoză cartotidiană  $\geq 50\%$ . Deoarece cei mai mulți factori de risc fac parte din categoria celor modificabili, este de presupus că putem preveni apariția accidentului vascular prin controlul acestora. Rezultatele obținute ne sugerează faptul că clusterul de factori de risc constituenți ai SM se asociază cu alterarea structurii arterelor carotide, aceste modificări explicând relația dintre SM și riscul înalt al patologieilor cardio-

cerebro-vasculare. În SM riscul bolilor cerebro-vasculare este multifactorial, iar depistarea precoce al acestora și tratarea lor, pot preveni evenimentele vasculare.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

### CONCLUZII GENERALE

1. Manifestările clinice la pacienții cu SM și AVC nu au diferențiat de cele prezentate de grupul de pacienți cu AVC ischemic, dar fără SM, cu excepția că la pacienții din grupul de control de 2 ori mai frecvent s-a înregistrat sindromul atactic.
2. Cel mai frecvent FR prezentat de pacienții cu AVC ischemic a fost HTA de divers grad, ponderea acestuia constituind 98,04%, fără vreo diferență semnificativă statistic în cele 2 grupe de studiu. Numărul pacienților cu obezitate abdominală și dislipidemie s-a întâlnit mai frecvent la pacienții cu SM (95,09% vs. 62,03%, respectiv 75,5% vs 58,3%). Cea mai frecventă combinație din 2 factori de risc a fost HTA și obezitatea abdominală întâlnită la 62% reprezentanți ai grupului de control și 95% din grupul de bază.
3. La grupul de pacienți cu SM s-a observat un fenotip carotidian manifestat prin valori crescute ale IMT, întâlnindu-se în 59,8% pacienți cu SM și asociind plăci cu stenozare peste 50% în 57,4% bolnavi, pe când în grupul de control a predominat fenotipul carotidian cu valori normale ale ACC și IMT, fenotipurile 2 și 4 s-au înregistrat mai rar, dar în aproape jumătate de cazuri au asociat plăci cu stenozare severă.
4. S-a stabilit prezența corelației între numărul factorilor de risc constituenți ai SM ( $r=0,3$ ), nivelul ridicat al insulinei bazale ( $r=0,25$ ), AGE pentozidine-like ( $r=0,42$ ) și IL-6 ( $r=0,45$ ) și markerii afectării aterosclerotice ai carotidelor, precum sunt IMT. Stenoza arterelor carotide  $>50\%$  s-a întâlnit cu o frecvență de aproape 2 ori mai mare la pacienții cu SM. S-a determinat că pacienții cu SM au risc de 1,6 ori mai mare de a prezenta valori elevate ale IMT (mm) și de 2,18 ori mai mare pentru stenoză carotidiană  $\geq 50\%$ .
5. În pofida constatării unei corelații între gradul de expresie al citokinelor inflamatorii și gradului de deficit neurologic utilizând scala NIHSS, utilitatea acestora pentru prognozarea recuperării funcționale la pacienții ce au suferit un AVC ischemic nu este încă suficient argumentată, fiind, însă, necesară acumularea unor dovezi viguroase pentru elaborarea unor sisteme complexe de estimare a prognosticului pacienților cu AVC ischemic în funcție de valorile citokinelor inflamatorii.
6. Am stabilit valori predictive pentru un prognostic nefavorabil al AVC ischemic pentru

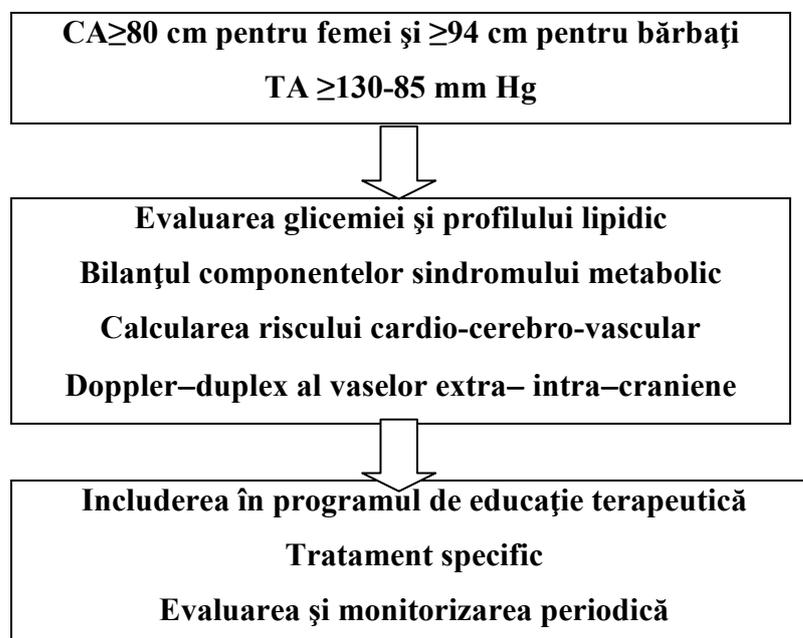
MMP-9 (>10 ng/dl), pentru proteina S-100 $\beta$  (>1,0  $\mu$ g/l), pentru hsPCR (>13  $\mu$ g/l).

7. Utilizarea combinată a markerilor stresului oxidativ (AOPP, AGE, catalaza, ceruloplasmina) este posibilă cu scopul estimării agravării deficitului neurologic la pacienții în faza acută a AVC ischemic. Valorile AOPP și AGE au fost semnificativ statistic elevate la pacienții cu SM, pe când valorile factorilor antioxidanți precum ceruloplasmina și catalaza au fost diminuate.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Rezultatele cercetării argumentează necesitatea diagnosticării, la nivelul sectorului de asistență medicală primară, a SM în baza criteriilor AHA, NHLBI, IDF (2009), în vederea inițierii precoce a măsurilor de profilaxie și evitare a complicațiilor vasculare.

Propunem următorul algoritm de evaluare în scopul profilaxiei primare:



Ținând cont de faptul că o parte semnificativă de pacienți cu AVC ischemic au solicitat ajutor medical în afara ferestrei terapeutice este argumentată necesitatea de a informa medicii de familie și de a introduce în sistemul de școlarizare a pacientului, în special a celui hipertensiv, diabetic și cu SM, a scorului FAST de recunoaștere a semnelor unui stroke.

2. Se recomandă examenul ecografic al segmentului extracranian al arterelor carotide la toți pacienții cu sindrom metabolic în scopul profilaxiei primare a evenimentelor vasculare, și la toți pacienții ce au suferit un accident vascular cerebral acut indiferent de prezența/absența SM în scopul profilaxiei secundare.

3. Implementarea în practică a determinării valorilor serice ale IL-6 și hsPCR la pacienții cu SM ar putea fi utilă în cuantificarea riscului individual pentru un accident vascular cerebral.
4. MMP-9 este un marker fidel de permeabilitate a barierei hemato-encefalice, ar putea fi utilizat pentru prognosticul nefavorabil al AVC ischemic și posibilitatea transformării hemoragice a focarului ischemic, este oportun includerea pe viitor în criteriile de selectare a pacienților eligibili pentru tratament de recanalizare vasculară.
5. Proteina S-100β și hsPCR, de asemenea, ar putea fi utilizați drept markeri de prognostic, pentru depistarea precoce a posibilității evoluției nefavorabile a AVC și ar ajuta la acordarea asistenței medicale precoce.

## BIBLIOGRAFIE

1. Adams H. P., Biller J. Classification of Subtypes of Ischemic Stroke: History of the Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment Classification. *Stroke*. 2015; 46(5):e114-7.
2. Agafia Moraru, Oleg Pascal et. al. Protocol clinic național, Reabilitarea medicală a bolnavului cu accident vascular cerebral. Chișinău, 2012; 82 p.
3. Agirbasli M., Eren M., Eren F. et. al. Enhanced functional stability of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with livedoid vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 32(1): 59-63.
4. Amira A., Nancy S., Eman A., Ismail S. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: relation to diabetic microvascular complications and carotid intima-media thickness. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014; 28(3): 340-347.
5. Alberti K., Eckel R., Grundy S., Zimmet P., Cleeman J., Donato K. et. al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120: 1640-1645.
6. Amanda E. B., Klyachko E. A., Douglas E. V. Role of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Senescence and Aging. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40(06): 645-651.
7. Amanda M. Rossi, Elaine Davies, Kim L. Lavoie et.al. The impact of metabolic syndrome and endothelial dysfunction on exercise-induced cardiovascular changes. *Obesity*. 2013;21(1): E143-148.

8. Amarenco P. et al. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):493-501.
9. Andrițoiu C. A. Ultrasonografia trunchiurilor arterelor supraaortice. 2009: 230 p.
10. Angela Marina, Ion Marina, Alexandru Carauș et al. Hipertensiunea arterială, Accidentul vascular cerebral și riscul dezvoltării demenței. *Arta Medică.* 2016; 6(21): 29-32.
11. Ajay K. Gupta, Bjorn Dahlof et. al. Metabolic Syndrome, independent of its components, is a risk factor for Stroke and Death but not for Coronary Heart Disease among Hypertensive patients in the ASCOT-BPLA. *Diabetes Care.* 2010;33(7): 1647-51.
12. Aydin M., Bulur S., et. al. The impact of metabolic syndrome on carotid intima media thickness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(17):2295-301..
13. Arena R., Billinger S., Bernhardt J., et. al. Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45: 2532–2553.
14. Atabek M. E., Keskin M., Yazici C., Kendirci M., Hatipoglu N., Koklu E., et al. Protein oxidation in obesity and insulin resistance. *Eur J Pediatr.* 2006;165 (11): 753-756.
15. Azevedo A., Santos A. et al. The metabolic syndrome in Oxidative stress, inflammation and Angiogenesis in Metabolic Syndrome. Soares R. and Costa C. (eds). Springer Science, New York, 2009: 209 p.
16. Barbato J. E., Zuckerbraun B. S., Overhaus M., Raman K. G., Tzeng E. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;289: 228-236.
17. Barzilay J. I, Freedland E. S. Inflammation and its relationship to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and endothelial dysfunction Review. *Metabolic syndrome and related disorders.* 2014;1(1): 54-67.
18. Brainin M., Bornnstein N., Boysen G., Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *Eur J Neurol.* 2012;7: 5–10.
19. Brandon P. Lucke-Wold, Ryan C. Turner et. al. Metabolic Syndrome and Its Profound Effect on Prevalence of Ischemic Stroke. *Am Med Stud Res J.* 2014 Spring; 1(1): 29–38.
20. Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrer P. et. al. Inflammatory and Neuroimmunomodulatory Changes in Acute Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(1): 48-64.
21. Bum Joon Kim, Jong S. Kim. Ischemic Stroke Subtype Classification. *Journal of Stroke.* 2014;16(1): 8-17.
22. Ciobanu N., Groppa S. Metabolic Syndrome as a risk factor for Ischemic Stroke. *Curierul medical.* 2017;1: 20-22.

23. Ciobanu N., Groppa S. Accidentul Vascular Cerebral Ischemic și Sindromul Metabolic. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, Revistă științifico-practică. 2015;2(47): 90-94.
24. Ciobanu N., Groppa S. Relația între modificările arteriale și riscul de evenimente vasculare la populația cu sindrom metabolic. În: Archives of the Balkan Medical Union, 52(1)/ 2017, p. 68-74.
25. Constantin Popa. Relația dintre sindromul metabolic și stroke. Viața Medicală Românească. 2011: [http://www.viata-medicala.ro/\\*galleryID\\_17-photogallery\\_details.html](http://www.viata-medicala.ro/*galleryID_17-photogallery_details.html)
26. Cordeau P., Lalancette M. Inflammatory response in ischemic injury. Stroke. 2008;39: 935-942.
27. Clinical Practice Guideline of AHA. Metabolic Syndrome Guidelines 2018. [https://www.bcbsil.com/pdf/clinical/metabolic\\_syndrome\\_guidelines.pdf](https://www.bcbsil.com/pdf/clinical/metabolic_syndrome_guidelines.pdf)
28. Crispian. P. Oates, Andrew. R. Naylor, T. Hartshorne. Joint Recommendations for Reporting Carotid Ultrasound Investigations in the United Kingdom. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2009;37(3): 251-261.
29. Curocichin G. Rolul substanțelor macronutriente in sindromul metabolic. In: Curierul Medical. 2009;307(1): 62-64.
30. Dahl T. B., Yudestad A., Skjellond M. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. Circulation. 2007;115: 972–980.
31. Deedwania P. C. Diabetes is a vascular disease: the role of endothelial dysfunction in pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes. Cardiol Clin. 2014;22: 505-509.
32. Despres J. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Annals of Medicine 2006; 38 (1): 52-63.
33. Duncan B. B., Schmidt M. I., Pankow J., Bang H., Couper D., Ballantyne C. M., Hoogeveen R. C., Heiss G. Adiponectin and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes. 2004;53: 2473-8.
34. Durand M. K. V., Bödker J. S., Christensen A., Dupont D. M., Hansen M., Jensen J. K., Kjelgaard S., Mathiasen L., Pedersen K. E., Skeldal S., Wind T., Andreasen P. A. Plasminogen activator inhibitor-1 and tumour growth, invasion, and metastasis. Thrombosis and Haemostasis. 2014;91(3): 438–449.
35. Dunn E., Ariens R. Fibrinogen and Fibrin Clot Structure in Diabetes. Herz. 2014;29(5):470-9.
36. Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. The metabolic Syndrome. Lancet. 2005; 365: 9468 – 9415.
37. Elkind M. Inflammatory Mechanism of Stroke. Stroke. 2010; 41:S3–S8.

38. Elkind M. S., Cole J. W. Do common infections cause stroke? *Semin Neurol.* 2006;26(1): 88-99.
39. Engstrom G., Lind P., Hedblad B., Stavenow L., Janzon L., Lindgarde F. Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke. *Stroke.* 2012;33(12): 2744-2749.
40. Eremei Zota, Daniela Efremova, Stanislav Groppa. Accidental vascular cerebral in Republica Moldova: aspect medico-sociale. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2015;2(50): 189-193.
41. Eremei Zota, Olga Bucataru, Sorin Plotnicu. Rolul Echo-Doppler in diagnosticul etiologic al accidentelor vasculare cerebrale ischemice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei științe medicale. Revistă științifico-practică.* 2013;1(29): 159-164.
42. Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2015; 365:1415–28.
43. Eugenia Hopps, Gregorio Caimi. Protein Oxidation in Metabolic Syndrome. *Clin In\_est Med.* 2013;1(36): 1-4.
44. Ferroni P., Basili S., Falco A., Davì G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2014; 2(8): 1282–1291.
45. Fereshteh Ashtari, Mehri Salari, Ashraf Aminoroaya. Metabolic syndrome in ischemic stroke. A case control study. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2012;17(2): 167–170.
46. Fernandes M., Keerthiraj B., Mahale A., Kumar A., Dudekula A. Evaluation of carotid arteries in stroke patients using color Doppler sonography: A prospective study conducted in a tertiary care hospital in South India. *Int J Appl Basic Med Res.* 2016; 6(1): 38–44.
47. Fiuza M. Metabolic syndrom and coronary artery disease. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(12): 779–782.
48. Fortunato A., Rodriguez A., Comez – Ambrosi J. et al. Adipose tissue as an endocrine organ: role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J. Physiol. Biochem.* 2009;59(1): 51–60.
49. Frohnert B. I., Sinaiko A. R., Serrot F. J., Foncea R. E., Moran A., Ikramuddin S. et al. Increased adipose protein carbonylation in human obesity. *Obesity.* 2011;19(9): 1735-1741.
50. Furie K., Kasner S., Adams R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient Ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(1): 227-276.
51. Gabriel Bejan, Dumitru Matei. Rolul factorilor de risc cardiovascular în apariția procesului de ateroscleroză subclinică la pacienții hipertensivi. *Practica Medicala.* 2013;4(32): 234-239.

52. Gabriel Cristian Bejan, Dumitru Matei. Evaluarea procesului de ateroscleroza la pacienții cu boală coronariană ischemică și boală arterială periferică a membrelor inferioare. *Revista medicală română*. 2014; 3(61): 180-190.
53. Gaitini Diana, Soudack Michalle. Diagnosing Carotid Stenosis by Doppler Sonography. *J Ultrasound Med*. 2015; 24: 1127-1137.
54. Gami A. S, Witt B. J. et al. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. *Journal of the Merican College of Cardiology*. 2017;49(5): 403-414.
55. Gangora–Revera F., Labreuche J., Jaromillo A. et al. Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*. 2017;4(38); 1203-1210.
56. Gasnaș A., Groppa S. Neuroplasticitatea cerebrală în accidental vascular cerebral. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; 2(47): 100-107.
57. Gelisgen R., Genc H., Kayali H., Oncul M., Benian A., Guralp O. et al. Protein oxidation markers in women with and without gestational diabetes mellitus: A possible relation with paraoxonase activity. *Diab Res Clin Pract*. 2011;94(3): 404-9.
58. Ghandehari K., Jzadi Z. Thekhorasan stroke Registry: results of five year hospital – based study. *Cerebrovasc. Dis*. 2007; 2(23): 132–139.
59. Graham I., Atar D. et. al. Ghidul european de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică: rezumat. 2007: 57 p.
60. Giuseppe M., Ilenia C., Emilio N., Giovanni C., Santina C. Metabolic syndrome in hypertensive patients: An unholy alliance. *World Journal of Cardiology*. 2014; 6(9): 890–907.
61. Gorelick P. Sacco R. Stroke Risk and Prevention: Introduction. *Stroke* 2010; 41:S2-S2.
62. Goldstein L., Adams R., Laberts M. et al. Primary prevention of ischemic stroke: Aguidline from the Amercian Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2006; 37: 1583-633.
63. Grant E. G. Benson C. B. et. al. Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. 2003;229: 340-346.
64. Groppa S., Ciobanu N., Efremova D. Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova and strategies of primary prevention. *European Stroke Journal*. Göteborg, Suedia, 2018; 3(1S): 411.
65. Garg S., Kashikar S. V., Phatak S. Colour Doppler Evaluation of Extracranial Carotid Arteries: A Clinical and Radiological Correlation. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(1): TC06-10.
66. Grigor I. Ramona. Biomolecule adipocitare – legătura între diabet zaharat, obezitate și boli cardiovasculare. Rezumat. Teză de doctorat. Arad, 2012: 36 p.
67. Groppa S., Zota E. Efremova D. Implimentarea fișei de estimare a riscului individual de Accidentul vascular cerebral. Inovație nr. 14/2018 Act de implimentare: 17.09.2018. In:

- Culegeri de lucrări științifice al Institutului de Medicină Urgentă Articole originale și activitatea inovațională aa. 2015–2018. p. 121.
68. 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, Revistă științifico-practică*. 2016;(3): 146-150.
  69. Groppa S., Gavriiliuc M., Zota E., et. al. Accidentul vascular cerebral ischemic. Protocol clinic național. 2017: 112 p.
  70. Haq S., Mathur M., Singh J., Kaur N., Sibia R. S., Badhan R. Colour Doppler Evaluation of Extracranial Carotid Artery in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke and Correlation with Various Risk Factors. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(3): TC01–TC05.
  71. Hankey G. J. Long term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(1): 14-19.
  72. Han J. Y., Choi D. H., Choi S. W., Kim B. B., Ki Y. J., Chung J. W., Koh Y. Y., Chang K. S., Hong S. P. Stroke or coronary artery disease prediction from mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2013;24: 401–406.
  73. Haffner S., Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2013; 108: 1541–1545.
  74. Hayashi T., Kotani H., Yamaguchi T., Taguchi K., Iida M., Ina K., Maeda M., Kuzuya M., Hattori Y., Ignarro L. J. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(3):1168-73.
  75. Hedley C. A., Craig J. S., Carole M. G. et al. Clinical outcome following acute ischemic stroke relates to both activation and autoregulatory inhibition of cytokine production. *BMC Neurol*. 2007; 28:7-5.
  76. Hoffmeister H. M., Kozmaier S. Activation of inflammatory pathways in acute coronary syndromes. *Europ. Heart J*. 2000; 21: 650-656.
  77. Howard G., Kleindorfer D. O. et. al. Disparities in Stroke Incidence Contributing to Disparities in Stroke Mortality. *Ann Neurol*. 2011; 69(4): 619–627.
  78. 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.
  79. Jackson C., Sudlow C. Are Lacunar Strokes Really Different? A Systematic Review of Differences in Risk Faftor Profiles Between Lacunar and nonlacunar Infarcts. *Stroke*. 2005; 36; 891–901.

80. James P., Neville R. et al. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2004;11(1): 3-8.
81. Jinping Zhang, Zhaojun Yang. et al. Association between Family History Risk Categories and Prevalence of Diabetes in Chinese Population. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0117044.
82. Juan F. Arenillas, Maria A. Moro, Antoni Davalos. The Metabolic syndrome and Stroke. Potential Treatment Approaches. *Emerging therapies. Stroke*. 2007;38: 2196-2203.
83. Kaplan R., Tirscwell D., Longstreth W. et al. Vascular events, mortality and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*. 2005;65(6): 835-842.
84. Kassi E., Pervanidou P. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9-48.
85. Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2): 208-211.
86. Kerimkulova A. S., Lunegova O. S. et al. Association between the intima-media thickness of the extracranial carotid arteries and metabolic syndrome in ethnic Kyrgyzs. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(199): 1-7.
87. Kolominsky-Rabas P. L., Weber M., Gefeller O., Neundoerfer B., Heuschmann P. U. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12): 2735-40.
88. Kozuka Kazuka, Kohriyama Tatsuo, Nomura Eiichi, Junko Ikeda, Hiroshi Kajikwa. Soluble P- and E- selectins in acute ischemic stroke. *Stroke, Abstracts from the 4th World Congress on Diabetes and Metabolism*. 2001; 2821.
89. Krzystek-Korpacka M., Patryn E., Boehm D., Berdowska I., Zielinski B., Noczynska A. Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin Biochem*. 2008;41: 943-949.
90. Lakka H. M., Lakka T. A., Tuomilehto J., Sivenius J., Sallinen J. T. Hyperinsulinemia and risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch. Intern. Med*. 2007;160: 11–1168.
91. Leal J., Hayes A. J., Gray A. M., Holman R. R., Clarke P. M. Temporal validation of the UKPDS outcomes model using 10-year posttrial monitoring data. *Diabetes Care*. 2013;36(6): 1541-6
92. Lee D. K., Kim J. S., Kwon S. U. et al. Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion – weighted imaging study. *Stroke*. 2005;12(36): 2583–2588.
93. Lee J. H., Cho S. J., Moon H. S. et al. Combined extracranial and intracranial atherosclerosis in Korean patients. *Arch. Neurol*. 2003;11(60):1561–1564.

94. Libby P., Ridker P. M., Hansson G. K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(23): 2129–2138.
95. Licata G., Tuttolomondo A., Raimondo D. D. et al. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke. *Thromb Haemost.* 2009;101(5): 929-937.
96. Lijnen H. R. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005;3(1): 35–45.
97. Lugogo N. L., Bappanad D., Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1810:1120–6.
98. Li Z., Howarth S., Taqng P. T., Gillart J. How critical is fibrous cap thickness to carotid plaque stability. *Stroke.* 2006; 37(5): 1195-1199.
99. Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors in 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006;367: 1747-1757.
100. Luigi F., Bonomini F, Rezzani R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging and Disease.* 2015;6(2):109-120.
101. Mallika V., Goswami B., Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology.* 2007; 58(5): 513–522.
102. Manfredini V., Biancini G. B., Vanzin C. S., Dal Vesco A. M., Wayhs C. A., Peralba Mdo C. et al. Apolipoprotein, C-reactive protein and oxidative stress parameters in dyslipidemic type 2 diabetic patients treated or not with simvastatin. *Arch Med Res.* 2010; 41(2):104-109.
103. Marcus H., MacKinnon A. Asymptomatic Embolization Detected By Doppler Ultrasound Predicts Stroke Risk in Simptomatic carotid Artery Stenosis. *Stroke.* 2005; 36: 971-975.
104. Margato R., Ribeiro H., Carvalho S. et al. Prevalence and impact of previous heart disease in patients with stroke and sinus rhythm. *European Heart Journal.* 2009;30: 979.
105. Marco E., Gray S. P., Kennedy K., et al. NOX4-derived reactive oxygen species limit fibrosis and inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells in diabetic atherosclerosis. *Free Radical Biology & Medicine.* 2016; 97: 556–567.
106. Marina A., Marina I., Carauş A. Hipertensiunea arterială, accidental vascular cerebral și riscurile dezvoltării demenței. *Arta Medica.* 2006; 6(21): 29-32.
107. Marsha L. Eigenbrodt. B-mode ultrasound common carotid artery intima-media thickness and external diameter: cross-sectional and longitudinal associations with carotid atherosclerosis in a large population sample. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008; 6: 10.

108. Matsumura T., Edelstein D. et al. Inhibition of GAPDH activity by poly (ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest.* 2003;112: 1049-57.
109. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res* 2015; 107:331.
110. Meaney E., Vela A., Samaniego V., Meaney A., Asbun J., Zempoalteca J. C. et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(8): 895-903.
111. Meng C. Q. Atherosclerosis is an inflammatory disorder after all. *Curr Top Med Chem.* 2006;6(3): 93–102.
112. Matteo Paci, L. Nannetti, P. D'Ippolito, B. Lombardi. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011;47(1): 19-23.
113. Millionis H. J., Liberopoulos E., Goudevenos J., Bairaktari E. T., Seferiadis K., Elisaf M. S. Risk factors for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly individuals. *Int J Cardiol.* 2005;99(2): 269-275.
114. M. K. Garg, M. K. Dutta, K. S. Brar. Inflammatory markers in metabolic syndrome, *J Diabetes Dev Ctries.* 2012;32: 131-137.
115. Monyeki K., Kemper H. The risk factors for elevated blood pressure and how to address cardiovascular risk factors: a review in paediatric populations. *Journal of Human Hypertension.* 2008;22(7): 450-459.
116. Mozumdar A., Liguori G. Persistent Increase of Prevalence of Metabolic Syndrome Among U.S. Adults: NHANES III to NHANES 1999–2006. *Diabetes Care.* 2011; 34(1): 216–219.
117. Nakase T., Yamazaki T., Ogura N. et al. The impact of inflammation on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2008; 271(1): 104-109.
118. Najarian R. M. Impact of metabolic syndrome compared to diabetes as a risk factor for stroke: Framingham Offspring study. The American Stroke Association's 29<sup>th</sup> International Conference. San Diego, 2004;35: 5-7.
119. Nayak A. R., Kashyap R. S., Purohit H. J. et al. Evaluation of the inflammatory response in sera from acute ischemic stroke patient of IL-2 and IL-10. *Inflamm Res.* 2009;58(10): 687-91.
120. Neagoe M. A., Armean P., Lupan C. Tendința factorilor de risc convenționali la pacienții spitalizați cu AVC în perioada 2008 – 2010. *Revista Medicală Română.* 2012;61(1): 37–43.

121. N. Koren-Morag, U. Goldbourt, D. Tanne. Relation Between the Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. A Prospective Cohort Study in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *American Heart Association Journals. Stroke.* 2005;36(7): 1366-7.
122. Ninomiya J. K., L'Italien G., Criqui M. H., Whyte J. L., Gamst A., Chen R. S. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;109(1): 42-46.
123. Ovidiu Băjenaru. Relația între sindromul metabolic și funcțiile cerebrale în condiții normale și patologice. *Revista Română de Neurologie.* 2006; 1(3-4): 100-103.
124. Onaca Adriana Gabriela. Stresul oxidativ și complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat. Rezumat. Teză de doctorat. Oradia. 2011: 23 p.
125. Stadtmann A, Germena G, Block H, et al. The PSGL-1-L-selectin signaling complex regulates neutrophil adhesion under flow. *J Exp Med* 2013; 210:2171.
126. Schmidt S, Moser M, Sperandio M. The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. *Mol Immunol* 2013; 55:49.
127. Petrovanu R., Coman A. E. et. al. Sindromul metabolic între prevenție și recuperare. *Practica medicală.* 2006 ;1(3-4): 127-131.
128. 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.
129. Paula Mihancea, Cristina Brisc, Mihai Sabau, Andrada Iova. Stenoze carotidiene și vertebrale ocluzive pe echo-Doppler cu oligosimptomatologie clinică neurologică. *Revista medicală română.* 2006;5(4): 178-180.
130. Popovici M., Ivanov V., Jalba U., Ciobanu N. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul medical.* 2005;4: 5-10.
131. Rakesh M. Parikh, Viswanathan Mohan. Changing definitions of metabolic syndrome, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2012;16(1): 7-12.
132. Reaven G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:1237-1247.
133. Reeves M. J., Bushnell C. D., Howard G. et al. Sex difference in stroke: epidemiology, clinical presentation medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008, 7;(10): 915–926.
134. Rijken D. C., Lijnen H. R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1):4-13.

135. Rodriguez-Yanez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(3): 353-357.
136. Rodriguez I. Biochemical Changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice. *Cerebrovasc Dis.* 2004 ;17(Suppl 1): 7-18.
137. Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007;115: e69-e171.
138. Saba L., Mallarini G. A comparison between NASCET and EOST methods in the study of carotids: Evaluation using Multi-Detector-Row CT angiography. *European Journal of Radiology.* 2010;76(1): 42-47.
139. Sacco R. L., Benson R. T., Kargman D. E., Boden-Albala B., Tuck C., Lin I. F., Cheng J. F., Paik M. C., Shea S., Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA.* 2001;285(21): 2729-2735.
140. Sacco R., Adams R., R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of Stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2006;37: 577–617.
141. Sarkar P., Kar K., Mondal M. C., Chakraborty I., Kar M. Elevated Level of Carbonyl Compounds Correlates with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Ann Acad Med Singapore.* 2010; 39: 909-4.
142. Sebekova K., Boor P., Valachovicova M., Blazicek P., Parrak V., Babinska K. et al. Association of metabolic syndrome risk factors with selected markers of oxidative status and microinflammation in healthy omnivores and vegetarians. *Mol Nutr Food Res.* 2006; 50: 858-868.
143. Simona-Adriana Manea. High Glucose-Induced Increased Expression of Endothelin-1 in Human Endothelial Cells Is Mediated by Activated CCAAT/Enhancer-Binding Proteins. 2013; *PLoS ONE* 8(12): e84170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084170>.
144. Sims N. R., Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009;1802(1): 80-91.
145. Shyam Prabhakaran, Tatjana Rundek, Romel Ramas et. al. Carotid Plaque Surface Irregularity Predicts Ischemic Stroke The Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2006;37: 2696-2701.
146. Sol M. Rodriguez-Colon, Jingping Mo et. al. Metabolic Syndrome Clusters and the Risk of Incident Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Association Journals. Stroke.* 2008;40: 200-205.

147. Strauss Williams, Iree M. Molecular characterisation of atherosclerosis. *JAMA*. 2007;2: 1-7.
148. Strong K., Maters C. D , Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6:182–187.
149. Sudarshana Purkayastha, Dongsheng Cai. Neuroinflammatory basis of metabolic syndrome. *Molecular metabolism*. 2013;2: 356-363.
150. Suk S. H., Sacco R. L., Boden-Albala B., Cheun J. F., Pittman J. G., Elkind M. S., Paik M. C. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003;34(7): 1586-1592.
151. Sztajzel R. Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of the carotis plaque. *Swiss med wkly*. 2005;135:635-643.
152. Tabak O., Gelisgen R., Erman H., Erdenen F., Muderrisoglu C., Aral H. et al. Oxidative lipid, protein, and DNA damage as oxidative stress markers in vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Invest Med*. 2011;34(3): E163-171.
153. Tanizaki Y., Ueda K., Kiyahara Y. et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population. The Hisayama Study. *Stroke*. 2007; 31: 2616 – 2622.
154. Teodora Alexescu, Marius Motocu. Obezitatea și Sindromul Metabolic. *Epidemiologie și Etiopatogenie*. Clujul Medical. 2009; 82(3): 353-359.
155. Tedgui A., Mallat Z. Athérosclérose et inflammation. *Médecine/sciences* 2013;17(2): 162-9.
156. Thapat Wannarong, Grace Parraga, Daniel Buchanan et. al. Progression of Carotid Plaque Volume Predicts Cardiovascular Events. *Stroke*. 2013;44:1859-1865.
157. James Grotta. Stroke Progress Review Group: Summary of Successes and Lack of Progress *Stroke*. 2013; 44(6 0 1): S111–S113.
158. Thom T. et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113(6): e85-e151.
159. Triggle C. R., Ding H., Anderson T. J. The endothelium in health and disease; A discussion of the contribution of non-nitric oxide endothelium-derived vasoactive mediators to vascular homeostasis in normal vessel and in type II diabetes. *Mol Cell Biochem* 2004; 263: 21-27.
160. Tsantes A. E., Nikolopoulos G. K., Bagos P. G., Bonovas S., Kopterides P., Vaiopoulos G. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res*. 2008;122(6): 736-42.

161. Tuttolomondo A., Di Raimondo D. et al. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Curr Pharm Des.* 2008;14(33): 3574-3589.
162. Valentin Pantea. Sindromul Metabolic. *Revista medicala româna.* 2008;50(1): 12-14.
163. Vaughan D. E. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(8): 1879-83.
164. Michael A. Moskowitz , James C. Grotta et. al. The NINDS Stroke Progress Review Group Final Analysis and Recommendations. *Stroke.* 2013; 44(8): 2343-2350.
165. Wang X., Lo E.H. Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *Mol. Neurobiol.* 2003; 28(3): 229–244.
166. Wardlaw J. M., What causes lacunar stroke? *J. neurol. Neurosuurg. Psychiatry.* 2005; 76(5): 617–619.
167. Witko-Sarsat V., Gausson V., Nguyen A.-T., Touam M., Druke T., Santangelo F., Descamps-Latscha B. AOPP-induced activation of human neutrophil and monocyte oxidative metabolism: a potential target for N-acetylcysteine treatment in dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;64: 82–91.
168. Yasar Yildiz S., Kuru P., Toksoy Oner E., Agirbasli M. Functional Stability of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *The Scientific World Journal.* 2014;2014: 1-11.
169. Zhou Q. G., Zhou M., Lou A. J., Xie D., Hou F. F. Advanced Oxidation Protein Products Induce Inflammatory Response and Insulin Resistance in Cultured Adipocytes via Induction of Endoplasmic Reticulum Stress. *Cell Physiol Biochem.* 2010;26: 775-786.
170. Zamşa E. Sistem informațional multiparametru de management al pacienților cu accident vascular cerebral. *Akademos.* 2016; 1:51-54.
171. Варакин Ю. Я., Гнедовская Е. В., Горностоева Г. В. и др. Функция эндотелия у больных с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии. *Аналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;4(7): 10–15.
172. Грачева С. А., Клефтортова И. И., Шамхалова М. Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2012;(1): 49–55.
173. Гулевская Т. С., Моргунов В. А., Ануфриев П. Л. Атеросклероз каротидного синуса. *Арх. Пат.* 2007;4: 25 – 32.
174. Гулевская Т. С., Моргунов В. А. Патогенетическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. *Медицина.* 2009, 296 с.
175. Жданов Г. Н., Герасимова М. М. Роль интерлейкина 1- $\alpha$  в патогенезе острого периода ишемического инсульта. *Неврологический вестник.* 2005; 2: 18-21.

176. Ионова В. Г., Костырева М. В., Шабалина А. А. и др. Особенности реологии систем гемостаза, фибринолиза и липидного спектра у пациентов с начальными стадиями цереброваскулярной патологии. Тромбоциты, гемостаз и реология. 2011;3: 47–54.
177. Пальцев М. А., Кветной М. И. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. Медицина. 2008: 512 с.
178. Румянцева М. Ю., Конев Ю. В., Савин А. А. Когнитивные изменения у долгожителей. Клиническая геронтология. 2012;1: 32-35.
179. Румянцева С. А., Силина Е. В., Орлова А. С. и др. Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острых нарушений мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;4(6): 26-29.
180. С. Носенко, Л. Дадова. Клинические и ультразвуковые факторы риска и маркеры развития сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа. Кремлевская медицина клинический вестник. 2009;3: 6-11.
181. Смертина Е. Г. Система гемостаза в остром и восстановительном периодах ишемических инсультов. Автореферат. 2009:32 с.
182. Суслина З. А., Пирадов М. А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. 2008: 288 с.
183. Танашян М. М., Лагода О. В., Орлов С. В. и др. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Терапевтический архив. 2012; 10: 34-42.
184. Танашян М. М., Максюткина Л. Н., Лагода О. В. и др. Церебральные заболевания и каротидный атеросклероз биомаркеры воспаления и коагуляции. Клиническая неврология. 2013;3: 16–23.
185. Щепанкевич Л. А. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто – тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания. Вестник неврологии, психиатрии и нечрохирургии. 2011;1: 11–13.
186. Щепанкевич Л. А. Эндотелиальная дисфункция при ишемическом инсульте у больных с сахарным диабетом. Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;12: 28–30.
187. <http://statistica.gov.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=6360>
188. [https://www.asociatiadiabetprahova.ro/?page\\_id=243](https://www.asociatiadiabetprahova.ro/?page_id=243)
189. <http://www.2017.wcn-neurology.com/abstract-submission/abstract-publication#.XZ2Wd9Izbcc>
190. <https://eso-stroke.org/eso-stroke-quality-improvement-project/>

ANEXE

Anexa 1. Scala de evaluare a AVC a Institutului Național de Sănătate (NIHSS)

		Scor
<p><b>Nivel de conștiență</b></p> <p>1.a Medicul trebuie să aleagă un răspuns chiar dacă examinarea este împiedicată de prezența unei sonde de intubație orotraheală, necunoașterea limbii, traumatisme ale regiunii orotraheale.</p> <p>Un scor de „3” este acordat doar dacă pacientul nu execută nici o mișcare, cu excepția reflexelor de postură, ca răspuns la stimuli nociceptivi.</p>	<p>0. <b>Alert</b>, răspunde prompt</p> <p>1. <b>Stare de vigilență alterată, dar se virilizează la stimuli minimi</b>; execută ordine, răspunde la întrebări</p> <p>2. <b>Stare de vigilență alterată</b>; necesită stimulare repetată pentru a colabora, sau este obnubilat și necesită stimulare energetică sau dureroasă pentru a efectua mișcări (non- stereotipe)</p> <p>3. <b>Răspunde doar prin reflexe motorii sau autonome, sau este total neresponsiv, flasc și areflexiv</b></p>	
<p>1. b Pacientul este întrebat “luna curentă” și ce vârstă are.</p> <p>Răspunsurile trebuie să fie corecte; nu există punctaj parțial pentru răspunsuri aproximative. Pacienții afazici și cei stuporoși care nu înțeleg întrebările vor fi cotați cu “2”.</p> <p>Pacienții cu traumatisme orotraheale sau intubați, cei care nu vorbesc limba, au dizartrie severă din alte cauze sau au o altă motivație în afară de afazie primesc “1”.</p> <p>Este important ca doar răspunsul inițial să fie cotat ; medicul nu trebuie să “ajute” pacientul oferind “indicii” verbale sau non- verbale.</p>	<p>0. <b>Ambele</b> răspunsuri sunt corecte</p> <p>1. <b>Un</b> răspuns corect</p> <p>2. <b>Niciun</b> răspuns corect</p>	

<p>1.c. Pacientul este rugat să închidă și să deschidă ochii și să închidă și să deschidă mâna non- paretică.</p> <p>Ordinul poate fi înlocuit, dacă mâinile nu pot fi folosite. Punctajul este acordat integral dacă intenția de a efectua mișcarea este clară, chiar dacă mișcarea nu poate fi dusă până la capăt datorită slăbiciunii.</p> <p>Dacă pacientul nu execută comanda, ordinul trebuie demonstrat prin pantomimă, iar scorul acordat în funcție de numărul ordinelor pe care le imită.</p> <p>Dacă pacientul are un impediment fizic (traumatism, amputație) se vor alege alte ordine simple.</p> <p>Se va nota doar prima încercare.</p>	<p>0. <b>Execută corect ambele ordine</b></p> <p>1. <b>Execută corect un singur ordin</b></p> <p>2. <b>Nu execută corect niciun ordin</b></p>	
<p>2. <b>Oculomotricitate</b></p> <p>Vor fi examinate doar mișcările pe orizontală ale globilor oculari. Mișcările voluntare sau reflexe (oculocefalogire) ale globilor oculari vor fi punctate, dar nu se va efectua testul caloric.</p> <p>Dacă pacientul are o deviere forțată a globilor oculari, care poate fi depășită prin mișcarea voluntară sau reflexă a ochilor, scorul va fi “1”.</p> <p>Dacă pacientul are o pareză de nervi cranieni (nn III, IV, VI) scorul va fi “1”.</p> <p>Oculomotricitatea poate fi testată la toți pacienții afazici.</p> <p>Dacă pacientul are un traumatism, bandaje, cecitate pre-existentă, sau o altă</p>	<p>0. <b>Normal</b></p> <p>1. <b>Paralizie parțială :</b> oculomotricitate anormală la unul sau ambii ochi, dar devierea forțată nu este prezentă</p> <p>2. <b>Deviere forțată a globilor oculari sau paralizie completă a privirii</b> nu poate fi depășită prin mișcările oculogire</p>	

<p>tulburare de câmp vizual sau acuitate vizuală, se vor testa mișcările reflexe, sau alte manevre la alegerea examinatorului. Stabilind contactul vizual cu pacientul și mișcându-se de o parte și de alta a pacientului examinatorul poate identifica o pareză parțială de oculomotori.</p>		
<p><b>3. Câmp vizual</b></p> <p>Câmpul vizual se testează fie prin clipitul la amenințare, fie solicitând pacientului să spună câte degete vede în diferite cadrane ale câmpului vizual.</p> <p>Pacienții pot fi încurajați, iar dacă se uită în direcția mișcării degetelor scorul poate fi considerat normal.</p> <p>Dacă există cecitate anterioară sau enucleare se va cota ochiul restant.</p> <p>Cotați 1 doar dacă există o asimetrie clară, incluzând quadranopsia.</p> <p>Dacă pacientul are cecitate de orice cauză scorul este 3. Stimularea simultană bilaterală se examinează în acest moment; dacă are inatenție vizuală se cotează cu 1 și scorul este utilizat pentru pct 11.</p>	<p>0. <b>Fără afectarea câmpului vizual</b></p> <p>1. <b>Hemianopsie parțială</b></p> <p>2. <b>Hemianopsie completă</b></p> <p>3. <b>Hemianopsie bilaterală</b> (inclusiv cecitatea corticală)</p>	
<p><b>4. Paralizie facială</b></p> <p>Cereți pacientului (puteți folosi pantomima pentru a-l încuraja) să ridice sprâncenele, să arate dinții.</p> <p>Se cotează simetria feței la stimulare nociceptivă la pacienții mai puțin responsivi sau afazici.</p>	<p>0. <b>Fără pareză</b>; mișcări normale, simetrice</p> <p>1. <b>Pareză minoră</b> (șanț nazolabial șters, asimetrie când zâmbește)</p> <p>2. <b>Paralizie parțială</b> (paralizie completă sau cvasi-completă a ½ inferioare a feței)</p> <p>3. <b>Paralizie completă</b>, uni- sau</p>	

<p>Dacă există traumatisme faciale, bandaje, sau alte bariere, acestea ar trebui îndepărtate în măsura în care este posibil.</p>	<p>bilaterală (atât ½ inferioară cât și ½ superioară a feței)</p>	
<p><b>5. Motilitatea membrului superior</b></p> <p>Membrele superioare se examinează pe rând, începând cu membrul non-paretic. Se va acorda un scor pentru fiecare membru.</p> <p>Membrul superior se plasează în poziție corespunzătoare :</p> <p>90° dacă pacientul este în poziție șezândă și 45 ° în poziție culcat.</p> <p>Se va cota “coborârea” membrului superior dacă membrul cade la &lt; 10 sec. Pacientul afazic este încurajat folosind vocea și pantomima, dar nu stimularea nociceptivă.</p> <p>Doar în cazul în care membrul superior este amputat, sau există ankiloza umărului examinatorul va cota UN și va menționa clar în fișa pacientului motivul.</p>	<p>0. <b>Normal</b> : pacientul menține poziția la 90° sau 45° timp de 10 sec</p> <p>1. <b>Membrul superior coboară</b> ; menține poziția la 90° sau 45° dar coboară înainte de 10 sec fără a lovi patul</p> <p>2. <b>Efort antigravitațional posibil</b>; membrul superior nu poate ajunge la 90°(sau 45°), dar se ridică parțial</p> <p>3. <b>Mișcare antigravitațională imposibilă</b>; membrul superior cade</p> <p>4. <b>Fără mișcări posibile</b></p> <p>UN - Amputație sau ankiloză (explicați)</p>	<p>stânga</p> <p>dreapta</p>
<p><b>6. Motilitatea membrului inferior</b></p> <p>Membrele inferioare se examinează pe rând, începând cu membrul non-paretic. Se va acorda un scor separat pentru fiecare membru.</p>	<p>0. <b>Normal</b> : pacientul menține poziția la 30° timp de 5 sec</p> <p>1. <b>Membrul inferior coboară</b> : membrul menține poziția la 30° dar coboară înainte de 5 sec fără a lovi patul/alt</p>	<p>stânga</p>

<p>Membrul inferior se plasează în poziție corespunzătoare (la 30°), totdeauna în poziție culcat.</p> <p>Se va cota “coborârea” membrului inferior dacă membrul cade la &lt; 5 sec.</p> <p>Pacientul afazic este încurajat folosind vocea și pantomima, dar nu stimularea nociceptivă.</p> <p>Doar în cazul în care membrul inferior este amputat, sau există ankiloza șoldului examinatorul va cota UN și va menționa clar în fisa pacientului motivul.</p>	<p>suport</p> <p>2. <b>Efort antigravitațional posibil</b>; membrul inferior nu poate ajunge la 30°, dar se ridică parțial</p> <p>3. <b>Mișcare antigravitațională imposibilă</b>; membrul inferior cade</p> <p>4. <b>Fără mișcări posibile</b></p> <p>UN - Amputație sau ankiloză (explicați)</p>	dreapta	
<p><b>7. Ataxia membrelor</b></p> <p>Acest punct urmărește identificarea unei leziuni cerebeloase.</p> <p>Pacientul stă cu ochii deschiși; în cazul unui defect de câmp vizual aveți grijă să vă poziționați în câmpul vizual intact.</p> <p>Testul indice- nas- indice și călcâi – genunchi se vor testa de ambele părți și ataxia se va cota numai dacă este net evidentă, disproporționat față de deficitul motor.</p> <p>Ataxia este absentă la pacientul care nu înțelege sau care este paralizat.</p> <p>Doar în caz de amputație sau ankiloză se va cota UN, cu notarea motivației.</p> <p>În caz de cecitate se va testa ataxia punând pacientul să ducă degetul pe nas pornind din poziția cu brațul extins în lateral.</p>	<p>0. <b>Absentă</b></p> <p>1. <b>Prezentă la un singur membru</b></p> <p>2. <b>Prezentă la doua membre</b></p> <p>UN - Amputație sau ankiloză (explicați)</p>		
<p><b>8. Sensibilitatea</b></p> <p>La testarea prin înțepătură simte sau</p>	<p>0. <b>Normal</b>; fără afectare senzitivă</p> <p>1. <b>Afectare senzitivă ușoară până la moderată</b>; Pacientul simte</p>		

<p>grimasează, sau retrage membrele la stimulare nociceptivă în cazul pacienților afazici sau obnubiți.</p> <p>Doar afectarea sensibilității determinată de AVC acut este cotate și examinatorul trebuie să examineze cât mai multe regiuni [față, trunchi, braț (nu mână), membrul inferior] pentru a depista o hemihipoestezie.</p> <p>Un scor de „2” se va acorda doar dacă se poate demonstra clar afectarea severă; pacienții afazici vor primi probabil „0” sau „1”.</p> <p>Pacienții cu AVC de trunchi și pierdere bilaterală a sensibilității vor primi „2”.</p> <p>Pacienții tetraplegici, neresponsivi vor primi „2”.</p> <p>Pacienții în comă (scor 1a = 3) vor fi cotați automat cu „2” la acest item.</p>	<p>înțepăturile mai puțin precis sau are hemihipoestezie dureroasă, dar percepe atingerea</p> <p>2. <b>Afectare senzitivă severă sau totală</b>; pacientul nu percepe atingerea la nivelul feței, membrului superior sau inferior</p>	
<p><b>9. Limbajul</b></p> <p>Informații importante despre capacitatea de comunicare au fost deja obținute din secțiunile anterioare.</p> <p>Pentru această secțiune, pacientul este rugat să descrie ceea ce se întâmplă în figură, să numească obiectele și să citească propozițiile din materialele arătate de examinator.</p> <p>Înțelegerea este cotate în funcție de aceste răspunsuri, dar și în funcție de toate comenzile anterioare în cadrul examenului neurologic general.</p> <p>Dacă pierderea vederii interferă cu</p>	<p>0. <b>Fără afazie</b>, normal</p> <p>1. <b>Afazie ușoară până la moderată</b>; diminuarea fluenței verbale și a înțelegerii limbajului fără limitarea semnificativă a ideilor exprimate sau a formei de exprimare. Reducerea expresivității și/sau a comprehensiei limbajului face conversația despre materialele furnizate dificilă însă examinatorul poate identifica figura sau obiectele după răspunsul pacientului</p> <p>2. <b>Afazie severă</b>. Comunicarea este foarte fragmentată, necesită întrebări repetate, sau examinatorul</p>	

<p>examinarea, rugați pacientul să identifice obiectele plasate în mâna sa, să vorbească și să repete după examinator; pacientul intubat (de protecție) ar trebui rugat să scrie în măsura în care este posibil.</p> <p>Un pacient în comă (item 1 a= 3) va fi cotate cu „3”.</p> <p>Examinatorul va alege un scor pentru pacientul stuporos sau obnubilat, dar cotația de 3 trebuie alocată doar dacă nu pronunță niciun cuvânt și nu execută ordine simple.</p>	<p>trebuie să ghicească răspunsul.</p> <p>Schimbul de informații este foarte limitat, examinatorul “duce greul” conversației. Examinatorul nu poate identifica figura sau obiectele din materialele furnizate după răspunsul pacientului</p> <p>3. <b>Afazie globală</b>; nu pronunță niciun cuvânt, nu înțelege nimic</p>	
<p><b>10. Dizartrie</b></p> <p>Dacă pacientul este considerat normal, dizartria se cotează rugând pacientul să citească sau să repete cuvintele din lista atașată.</p> <p>Dacă pacientul are afazie severă, se va aprecia claritatea articulării cuvintelor din vorbirea spontană.</p> <p>Doar dacă pacientul este intubat sau are o altă barieră fizică care îl împiedică să vorbească se va cota UN, notându-se explicit în fișă motivația.</p> <p>Nu spuneți pacientului ce anume testata (de ex: acum vreau să vad dacă puteți vorbi clar).</p>	<p>0. <b>Normal</b>, fără dizartrie</p> <p>1. <b>Dizartrie ușoară până la moderată</b>, pacientul nu pronunță clar unele cuvinte; în cel mai rău caz, poate fi înțeles cu anumită dificultate</p> <p>2. <b>Dizartrie severă</b>; pacientul vorbește neinteligibil, disproporționat față de o posibilă disfazie, sau este mut, anartric</p> <p>3. <b>Intubație sau altă barieră fizică</b> (explicați)</p>	
<p><b>11. Inatenție tactilă</b></p> <p>Extincție și inatenție (anterior neglijență spațială). Prin testele anterioare pot fi adunate suficiente informații pentru identificarea inatenției.</p>	<p>0. <b>Normal</b></p> <p>1. <b>Inatenție sau extincție vizuală, auditivă, tactilă, spațială sau personală</b>, la stimularea bilaterală prin una dintre modalitățile senzoriale respective</p>	

<p>Dacă pacientul are o afectare vizuală severă care împiedică testarea bilaterală simultană, iar stimularea cutanată este normală, scorul este normal.</p> <p>Dacă pacientul este afazic, dar pare să sesizeze atingerea bilateral, scorul este normal.</p> <p>Prezența neglijenței vizuo-spațiale sau a anosognoziei pot fi de asemenea o dovadă de prezență a inatenției.</p> <p>Deoarece scorul se acorda doar în cazul prezenței inatenției, acest scor nu este niciodată netestabil (UN).</p>	<p>2. <b>Hemi – inatenție sau extincție severă</b> pentru mai multe modalități senzoriale; nu își recunoaște propria mână sau se orientează doar către o parte a spațiului</p>	
---	--	--

## Anexa 2. Indexul Barthel

### Indexul activităților cotidiene Barthel

**Instrucțiuni:** Alegeți valoarea numerică adiacentă afirmației care corespunde cel mai bine nivelului curent de abilitate a pacientului, pentru fiecare dintre următoarele 10 categorii. Înregistrați capacitatea funcțională obiectivată, fără elemente speculative. Informația poate fi obținută prin dialog cu pacientul (la nevoie și telefonic), de la o terță persoană care este familiarizată cu abilitățile pacientului (spre exemplu o rudă), sau observațional. Parcurgeți secțiunea Ghiduri atașată documentului pentru informații detaliate despre metoda de punctare și interpretare.

### Indexul Barthel

#### Tranzit intestinal

0 = incontinență (sau necesită clisme)

1 = accident ocazional (un eveniment / săptămână)

2 = continent

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

#### Veziica urinară

0 = incontinență, sau cateterizat cu inabilitate de manipulare

1 = accident ocazional (max. unul per 24 ore)

2 = continent (pentru mai mult de 7 zile)

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

### **Îngrijire personală**

0=necesită ajutor pentru îngrijirea personală

1=autonomă pentru față/păr/dinți/bărbierit (se pun la dispoziție instrumente)

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

### **Utilizarea toaletei**

0=dependent

1=necesită ajutor, dar poate face câte ceva singur

2=independent (așezare și ridicare, îmbrăcare, ștergere)

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

### **Alimentare**

0=incapabil

1=necesită ajutor la tăiat, întins unt, etc.

2=independent (alimente la îndemână pentru testare)

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

### **Transfer**

0=incapabil - fără echilibru în poziția șezut

1=ajutor semnificativ (una sau două persoane, suport fizic), poate menține poziția șezut

2=ajutor minim (încurajare verbală sau suport fizic)

3= independent

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

### **Mobilitate**

0=imobil

1=independent în scaunul cu roțile, inclusiv la colțuri, etc.

2=pășește cu ajutorul unei persoane (încurajare verbală sau suport fizic)

3=independent (se permite folosirea oricărui sprijin, e.g. baston)

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

### **Îmbrăcare**

0=dependent

1=necesită ajutor, dar poate pe jumătate singur

2=independent (inclusiv nasturi, fermoar, șireturi, etc.)

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

### **Deplasare pe scări**

0=incapabil

1=necesită ajutor (verbal, sprijin fizic, nu își cară bastonul singur)

2=independent la urcare și coborâre

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

### **Îmbăiere**

0=dependent

1=independent (sau în duș)

Scorul pacientului \_\_\_\_\_

**Scor total** \_\_\_\_\_

### **Metoda de punctare:**

Sumați punctajul pacientului pentru fiecare categorie.

Valoarea finală a scorului se găsește în intervalul 0 - 20, cu valori mici ale scorului indicând o mai mare incapacitate. Când indexul este utilizat pentru a măsura ameliorarea în urma terapiei de recuperare, o creștere a scorului final cu mai mult de două puncte reflectă o probabilă modificare veritabilă, și modificarea scorului unei singure categorii de la complet dependent la independent este, de asemenea, probabil semnificativă.

### **Ghiduri pentru Indexul activităților cotidiene Barthel**

General

- Indexul trebuie folosit pentru a evalua ce face pacientul, NU pentru a evalua ce ar putea face pacientul
- Obiectivul principal este stabilirea nivelului de independență față de orice ajutor, fizic sau verbal, oricât de mic și indiferent de motivele pentru care este oferit.
- Un pacient care necesită supraveghere nu poate fi numit independent
- Performanțele pacientului ar trebui stabilite utilizându-se cele mai bune dovezi disponibile. Întrebările adresate pacientului, rudelor, asistentelor care îl îngrijesc vor alcătui sursele uzuale de informații, dar observația directă și discernământul sunt de asemenea importante. Totuși, testarea directă nu este necesară.

- De obicei performanța pe o perioadă de 24 - 48 ore înainte de evaluare este importantă, dar ocazional evaluarea pe perioade mai lungi de timp se dovedește relevantă.
- Pacienții în stare de inconștiență trebuie să primească scor 0 la toate categoriile, chiar dacă nu sunt încă incontinenți.
- Pentru încadrare în categoriile de mijloc se presupune că pacientul execută peste 50% din efortul total.
- Se permite utilizarea de obiecte ajutătoare pentru a obține statutul de independent.

#### Tranzit intestinal (săptămâna precedentă)

- Dacă necesită asistență medicală pentru clismă atunci "incontinent"
- "ocazional" = o dată pe săptămână

#### Vezi urinară (săptămâna precedentă)

- "ocazional" = mai rar decât o dată pe zi
- Un pacient cateterizat care manipulează cateterul autonom este evaluat drept "continent"

#### Îngrijire personală (24 - 48 ore anterior examinării)

- Se referă la igiena personală, spălarea pe dinți, amplasarea de proteze dentare, îngrijirea părului, bărbierit, spălarea feței. Instrumentele pot fi oferite pacientului.

#### Utilizarea toaletei

- Trebuie să poată ajunge la toaletă/toaletă mobilă, să se dezbrace suficient, să se ștergă, să se îmbrace și să plece.
- "Cu ajutor" = se poate șterge și poate executa și altele de mai sus

#### Alimentare

- Capabil să mănânce orice alimente normale (nu doar hrană moale). Alimentele vor fi gătite și servite de altcineva, dar nu tăiate.
- "Ajutor" = alimente tăiate de altcineva, pacientul se autoalimentează

#### Transfer

- Din pat pe scaun și înapoi.
- "dependent" = FĂRĂ echilibru în poziția șezut (incapabil de a menține poziția șezut); două persoane pentru ridicare
- "ajutor semnificativ" = o persoană puternică/abilă, sau două persoane normale. Se poate ridica în ortostatism.
- "ajutor minim" = o persoană cu ușurință, SAU necesită orice grad de supraveghere pentru siguranță

#### Mobilitate

- Se referă la mobilitatea prin casă sau pe secție, în incinte. Poate folosi obiecte de sprijin. Dacă folosește scaun cu rotile trebuie să parcurgă colțuri și uși fără asistență.
- "Ajutor" = de către o persoană neantrenată, inclusiv supraveghere / sprijin moral

#### Îmbrăcare

- Trebuie să fie în stare să aleagă și să îmbrace haine, care pot fi adaptate
- "Jumătate" = ajutor cu nasturi, fermoar, etc. (verifică!), dar poate îmbrăca anumite elemente vestimentare singur

#### Deplasare pe scări

- Trebuie să-și poată căra pe scări obiectul ajutător pentru deplasare pentru a fi considerat independent

#### Îmbăiere

- De obicei cea mai dificilă activitate
- Trebuie să intre și să iasă nesupravegheat, și să se spele
- Independent în duș = "independent" când este nesupravegheat/nejutat.(Collin et al. 1988)

### **Anexa 3. Scala Rankin**

#### SCALA RANKIN MODIFICATĂ (mRS – modified Rankin Scale)

##### SCOR DESCRIERE

0 - Fără simptome

1 - Fără dizabilitate semnificativă în ciuda unor simptome Simptomele nu interferă cu activitatea zilnică, obișnuită a pacientului

2 - Dizabilitate ușoară Incapabil să efectueze toate activitățile anterioare, dar poate să se îngrijească singur, fără ajutor

3 - Dizabilitate moderată Simptomele restrâng în mod semnificativ activitățile obișnuite ale pacientului și îl împiedică să aibă o viață complet independentă (însă poate să meargă fără ajutor)

4 - Dizabilitate moderat – severă Incapabil să aibă o viață independentă (nu poate să meargă fără ajutor, nu poate să se ocupe singur de necesitățile personale), dar nu necesită îngrijire permanentă

5 - Dizabilitate severă Imobilizat la pat, incontinent, necesitând îngrijire permanentă zi și noapte

6 – Decedat

## Anexa 4

### Fișa de examinare a pacientului cu AVC ischemic

Numărul unic al participantului

--	--	--	--

#### 1. Anamneza

##### Date biografice generale

Numele și prenumele: \_\_\_\_\_

Data și anul nașterii: \_\_\_\_\_ Vârsta \_\_\_\_\_

Sexul: feminin  masculin  Reședința: \_\_\_\_\_

✂

Proveniența etnică: Moldovenească/ Română

Ucraineană

Rusă

Găgăuză

Bulgară

Romă

Alta

Refuz de a răspunde

Ocupația șomer

angajat

pensionar

altele \_\_\_\_\_

Data internării: \_\_\_\_\_ Data externării \_\_\_\_\_

**Acuze la internare:** cefalee  amețeli  slăbiciune în hemicorp D/S

instabilitate posturală  tulburări de vorbire  dereglări de sensibilitate

tulburări de conștiință  tulburări de vedere

altele \_\_\_\_\_

##### Istoricul bolii actuale:

Timpul scurs din momentul debutului pînă la adresare <1 oră  1-3 ore  3-6 ore

6-12 ore  12-24 ore  >24 ore



CPI  Da  Nu  Necunoscut

Diabet zaharat  Da  Nu  Necunoscut

Durata diabetului: \_\_\_\_\_ani tratament: dieta  Da  Nu

biguanide  Da  Nu sulfaniluree  Da  Nu

insulinoterapie  Da  Nu

Stenoza vaselor magistrale  Da  Nu  Necunoscut

Valvulopatie  Da  Nu  Necunoscut

---

Obezitate  Da  Nu  Necunoscut

Dislipidemie  Da  Nu  Necunoscut

Boala vaselor periferice  Da  Nu  Necunoscut

Migrena  Da  Nu  Necunoscut

Boli infectioase cronice  Da  Nu  Necunoscut

Boli de sistem  Da  Nu  Necunoscut

Dereglari de somn  Da  Nu  Necunoscut

Altele \_\_\_\_\_

**Anamneza eredo-colaterală:**

AVC  Da (gr. de rudenie \_\_\_\_\_)  Nu  Necunoscut

HTA  Da (gr. de rudenie \_\_\_\_\_)  Nu  Necunoscut

IM  Da (gr. de rudenie \_\_\_\_\_)  Nu  Necunoscut

DZ  Da (gr. de rudenie \_\_\_\_\_)  Nu  Necunoscut

Alte boli cerebro-vasculare \_\_\_\_\_

**2. Examenul obiectiv somato-vascular**

### Examen clinic antropometric

Înălțimea \_\_\_\_\_ cm, greutatea: \_\_\_\_\_ kg, IMC \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>,

CA \_\_\_\_\_ cm, CS \_\_\_\_\_ cm; Raport talie/sold \_\_\_\_\_ cm

### Aparatul cardio-vascular: Tensiunea arterială momentul examinării:

brațul stîng \_\_\_\_\_ mm Hg , brațul drept \_\_\_\_\_ mm Hg

FCC la momentul examinării \_\_\_\_\_ b/min

Tulburari de ritm cardiac da  nu  FA da  nu  alt

tip \_\_\_\_\_

Cardiopatie ischemica da  nu  AP de efort da  nu  CF 1 2 3 4

IC acută da  nu  cronică da  nu  CF 1 2 3 4 NYHA

ECG data \_\_\_\_\_

---

---

---

### 3. Examenul neurologic

Sindrom hemsenzitiv  Hemipareza  Hemianopsie/quadrantanopsie

Afazie/disfazie motorie  Afazie/disfazie senzoriala  Afazie globala

Sindrom ataxic  Tulburari de praxis  Sindrom bulbar  Sindrom pseudobulbar

altele \_\_\_\_\_

---

TOAST \_\_\_\_\_ Bamford/Oxford \_\_\_\_\_

	Ziua 1	Ziua 7	Ziua externării
NIHSS			

### 4. Explorări paraclinice

#### Examen de laborator

Hb (g/l)			
Eritrocite (*10 /l)			
Leucocite (*10 /l)			
Trombocite (*10 /l)			
VSH (mm/h)			
Hematocritul (%)			
Proteina totală			
Ac. Uric (mkmol/l)			
Creatinina ( mkmol/l)			
Ureea (mmol/l)			
Glu a jeun (mmol/l)			
Trigliceride (mmol/l)			
Colesterol total			
$\beta$ -lipoproteine			
HDL colesterol			
LDL colesterol			
Indexul protrombinic (%)			
Fibrinogenul (g/l)			
Timpul de trombină (sec)			
Timp de tromboplastină parțial activă (TTPA) (sec)			
NO2			
NO3			
TNF alfa			
IL 1			
IL 6			
IL 10			
hs PCR			
AGEs (produșii finali de glicare avansată)			
AOPP (produșii finali de oxidare avansată)			

Insulinemia bazală			
HOMA IR			
Metaloproteinaza-9			
S-100β			

**Tomografie computerizată cerebrală:**

Data efectuării \_\_\_\_\_ ora \_\_\_\_\_

norma  AVC în evoluție  AVC constituit

---



---



---

**Doppler-Duplex a vaselor intra- și extracerebrale:**

Dreapta			Arterele carotide	Stânga		
PSV cm/s	EDV cm/s	Stenoza		PSV cm/s	EDV cm/s	Stenoza
			ACC			
			Diametrul ACC			
			CIM			
			Bulb			
			ACI			
			ACE			
			Aria placii			

**Plăci aterosclerotice**

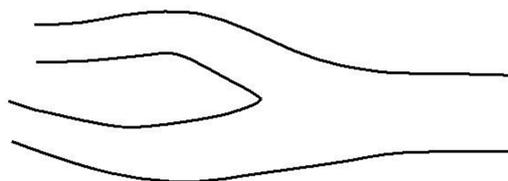
**Dreapta**

Contur

Omogenitate

Ecogenitate

Prezenta complicațiilor



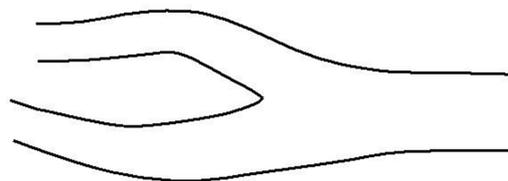
**Stînga**

Contur

Omogenitate

Ecogenitate

Prezenta complicațiilor



---

---

---

---

---

**Alte investigații**

Criteriu	Limite pentru definiție
Circumferința abdominală	
Nivelul trigliceridelor	
Nivelul HDL-colesterol	
TA (sau tratament antihipertensiv)	
Nivelul glicemiei a jeun	

**Diagnosticul clinic final principal:**

---

---

---

---

Durata spitalizării: \_\_\_\_\_

	Ziua internării	Ziua externării
Scala Rankin		
Index Barthel		





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății,  
Muncii și Protecției Sociale

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5654

Pentru inovația cu titlul  
**Aplicarea criteriilor federației internaționale de diabet,  
asociației americane a inimii și institutului național de  
inimă, plămân și sânge (2009) de diagnostic a  
sindromului metabolic în scopul profilaxiei patologiilor  
vasculare.**

Inovația a fost înregistrată pe data de **04 septembrie 2018**  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

ZOTA Eremei, EFREMOVA Daniela,  
CIOBANU Natalia, GROPPA Stanislav

Data eliberării **04 septembrie 2018**

L.S.



(Semnătura autorizată)





REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab. șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU

#### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „APLICAREA CRITERIILOR FEDERAȚIEI INTERNAȚIONALE DE DIABET, ASOCIAȚIEI AMERICANE A INIMII ȘI INSTITUTULUI NAȚIONAL DE INIMĂ, PLAMÂN ȘI SÂNGE (2009) DE DIAGNOSTIC A SINDROMULUI METABOLIC ÎN SCOPUL PROFILAXIEI PATOLOGILOR VASCULARE”

2. **De cine a fost propusă:** ZOTA Eremei, dr. șt. med., conf. univ., EFREMOVA Daniela, medic, GROPPA Stanislav, academician al AȘM, dr. hab șt. med., prof. univ., CIOBANU Natalia, medic, doctoran., MANEA Diana, șef Departament Neurologie.

3. **Unde a fost implementată:** Departament Neurologie a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2018.

5. **Rezultatele folosiri metodei:** Metoda este utilizată pentru screening-ul pacienților potențiali cu sindrom metabolic cu scopul de evaluare a riscului cardio-cerebro-vascular și includerea acestora în programe de educație terapeutică pentru a preveni dezvoltarea la această categorie de pacienți a evenimentelor vasculare acute. Metoda este adresată medicilor neurologi, medici de familie, cardiologi și terapeuți și este utilizată în practică în IMSP IMU.

6. **Eficacitatea implementării:** Utilitatea acestor criterii de apreciere a sindromului metabolic rezidă în posibilitatea identificării precoce a indivizilor cu risc înalt pentru un eveniment vascular acut și inițierea precoce a măsurilor de prevenție.

Persoana responsabilă de implementare,  
Șef Departament Neurologie al IMSP IMU

MANEA Diana



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitate științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,



Gh.ROJNOVEANU

“ ” 2018

**ACTUL nr. 32**  
**DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**  
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „APLICAREA CRITERIILOR FEDERAȚIEI INTERNAȚIONALE DE DIABET, ASOCIAȚIEI AMERICANE A INIMII ȘI INSTITUTULUI NAȚIONAL DE INIMĂ, PLAMÂN ȘI SÂNGE (2009) DE DIAGNOSTIC A SINDROMULUI METABOLIC ÎN SCOPUL PROFILAXIEI PATOLOGILOR VASCULARE”

2. **De cine a fost propusă:** ZOTA Eremei, dr. șt. med., conf. univ., EFREMOVA Daniela, medic, GROPPA Stanislav, academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ., CIOBANU Lucia, dr. hab. șt. med., conf. univ., CIOBANU Natalia, medic, doctorandă.

3. **Unde a fost implementată:** Departamentul Neurologie a IMSP IMU.

4. **Numarul inovației :** Nr. 5654 din 04 septembrie 2018

5. **Anul implementării:** 2018.

6. **Rezultatele folosiri metodei:** Metoda este utilizată pentru screening-ul pacienților cu sindrom metabolic cu scopul de evaluare a riscului cardio-cerebro-vascular și includerea acestora în programe de educație terapeutică pentru a preveni dezvoltarea la această categorie de pacienți a evenimentelor vasculare acute. Metoda este adresată medicilor neurologi, medici de familie, cardiologi și terapeuți și este utilizată în practică în IMSP IMU.

7. **Eficacitatea implementării:** Utilitatea acestor criterii de apreciere a sindromului metabolic rezidă în posibilitatea identificării precoce a indivizilor cu risc înalt pentru un eveniment vascular acut și inițierea precoce a măsurilor de prevenție.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Director IMSP IMU  
Dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Șef departament știință,  
Dr. hab. șt. med., prof. univ.



Mihail CIOCANU

Ghenadie CUROCICHIN



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății,  
Muncii și Protecției Sociale

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5650

Pentru inovația cu titlul

**Aprecierea concentrației matrix metalproteinazei -9  
pentru prognozarea evoluției deficitului neurologic la  
pacienții cu accident vascular cerebral ischemic**

Inovația a fost înregistrată pe data de **04 septembrie 2018**  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

ZOTA Eremei, CRIVORUCICA Igor,  
CIOBANU Natalia, GROPPA Stanislav

Data eliberării **04 septembrie 2018**

L.S.



(Semnătura autorizată)



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitate științifică  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
Prof. univ., dr. hab. șt. med.,



Gh. ROJNOVEANU

“ ” 2018

ACTUL nr. 28  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI  
(în procesul științifico–practic)

1. Denumirea propunerii de implementare: „APRECIEREA CONCENTRAȚIEI MATRIX METALOPROTEINAZEI-9 PENTRU PROGNOZAREA EVOLUȚIEI DEFICITULUI NEUROLOGIC LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC”.

2. De cine a fost propusă: GROPPA Stanislav, academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ., ZOTA Eremei, dr. șt. med., conf. univ., EFREMOVA Daniela, medic, cercetător științific, CIOBANU Lucia, dr. hab. șt. med., conf. univ., CIOBANU Natalia, doctorandă.

3. Unde a fost implementată: Clinica de neurologie a IMSP IMU.

4. Numarul inovației : Nr. 5650 din 04 septembrie 2018

5. Anul implementării: 2018.

6. Rezultatele folosiri metodei: Metoda este utilizată pentru pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în faza acută în scopul aprecierii concentrației MMP-9 în sânge. Metoda este adresată medicilor neurologi și este utilizată în practică în IMSP IMU.

7. Eficacitatea implementării: Utilitatea acestui biomarker rezidă în posibilitatea estimării gradului deficitului neurologic, agravării neurologice și transformării hemoragice a focarului ischemic la pacienții în faza acută a accidentului vascular cerebral ischemic cu oferirea posibilității de acordare precoce a tratamentului specializat și de selectare a pacienților pentru tratamentul de recanalizare vasculară.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Director IMSP IMU  
Dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Șef departament știință  
Dr. hab. șt. med., prof. univ.



Mihail CIOCANU

Ghenadie CUROCICHIN



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCHI ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab șt. med., prof. univ.,

M. CIOCANU

#### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „APRECIEREA CONCENTRAȚIEI MATRIX METALOPROTEINAZEI-9 PENTRU PROGNOZAREA EVOLUȚIEI DEFICITULUI NEUROLOGIC LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC”

2. **De cine a fost propusă:** GROPPA Stanislav, academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ., ZOTA Eremei, dr. șt. med., conf. univ., CRIVORUCICA Igor, șef secț. Neurologie BCV, MANEA Diana, șef Departament Neurologic, CIOBANU Natalia, doctorandă, CIOBANU Lucia, dr. hab. șt. med., conf. cercet.

3. **Unde a fost implementată:** secț. Neurologie și secț. Neurologie BCV a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2018.

5. **Rezultatele folosiri metodei:** Metoda este utilizată pentru pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în faza acută în scopul aprecierii concentrației MMP-9 în sânge. Metoda este adresată medicilor neurologi și este utilizată în practică în IMSP IMU.

6. **Eficacitatea implementării:** Utilitatea acestui biomarker rezidă în posibilitatea estimării gradului deficitului neurologic, agravării neurologice și transformării hemoragice a focarului ischemic la pacienții în faza acută a accidentului vascular cerebral ischemic cu oferirea posibilității de acordare precoce a tratamentului specializat și de selectare a pacienților pentru tratamentul de recanalizare vasculară.

Persoana responsabilă de implementare,

Șef Departament Neurologie al IMSP IMU

MANEA Diana



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății,  
Muncii și Protecției Sociale

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5652

Pentru inovația cu titlul

**Aprecierea concentrației proteinei s-100 $\beta$  pentru  
prognostarea agravării neurologice în faza acută la  
pacienții cu accident vascular cerebral ischemic**

Inovația a fost înregistrată pe data de **04 septembrie 2018**  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

ZOTA Eremei, CRIVORUCICA Igor,  
CIOBANU Natalia, GROPPA Stanislav



Data eliberării: **04 septembrie 2018**

(Semnătura autorizată)

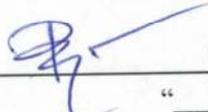




UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

  
Gh.ROJNOVEANU  
“ ” 2018

ACTUL nr. 30  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI  
(în procesul științifico-practic)

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „APRECIEREA CONCENTRAȚIEI PROTEINEI S-100 $\beta$  PENTRU PROGNOZAREA AGRAVĂRII NEUROLOGICE ÎN FAZA ACUTĂ LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC”

2. De cine a fost propusă: ZOTA Eremei, dr.hab în șt.med., prof.univ., CRIVORUCICA Igor, CIOBANU Natalia, doctoranda, GROPPA Stanislav, academician, dr.hab în șt.med., prof.univ.

3. Unde a fost implementată: Clinica de neurologie a IMSP IMU.

4. Numarul inovației : Nr. 5652 din 04 septembrie 2018

5. Anul implementării: 2018.

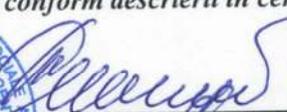
6. Rezultatele folosiri metodei: Metoda este utilizată pentru pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în faza acută în scopul aprecierii concentrației Proteinei S-100 $\beta$  în sânge. Metoda este adresată medicilor neurologi și este utilizată în practică în IMSP IMU.

7. Eficacitatea implementării: Utilitatea acestui biomarker rezidă în posibilitatea estimării gradului deficitului neurologic, agravării neurologice și transformării hemoragice a focarului ischemic la pacienții în faza acută a accidentului vascular cerebral ischemic cu oferirea posibilității de acordare precoce a tratamentului specializat și de selectare a pacienților pentru tratamentul de recanalizare vasculară.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Director IMSP IMU  
Dr.hab în șt. med., prof. univ.  
Șef departament științific  
Dr.hab în șt. med., prof. univ.



  
Mihail CIOCANU

  
Ghenadie CUROCICHIN



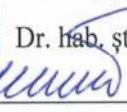
REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab. șt. med., prof. univ.,

 M. CIOCANU

#### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „APRECIEREA CONCENTRAȚIEI PROTEINEI S-100 $\beta$  PENTRU PROGNOZAREA AGRAVĂRII NEUROLOGICE ÎN FAZA ACUTĂ LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC”
2. **De cine a fost propusă:** GROPPA Stanislav, academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ., ZOTA Eremei, dr. șt. med., conf. univ., CRIVORUCICA Igor, șef secție Neurologie BCV, MANEA Diana, șef Departament Neurologie, CIOBANU Natalia, doctorandă, CIOBANU Lucia, dr. hab. șt. med., conf. cercet.
3. **Unde a fost implementată:** Secț. Neurologie și secț. Neurologie BCV a IMSP IMU.
4. **Anul implementării:** 2018.
5. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda este utilizată pentru pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în faza acută în scopul aprecierii concentrației Proteinei S-100 $\beta$  în sânge. Metoda este adresată medicilor neurologi și este utilizată în practică în IMSP IMU.
6. **Eficacitatea implementării:** Utilitatea acestui biomarker rezidă în posibilitatea estimării gradului deficitului neurologic și agravării neurologice la pacienții în faza acută a accidentului vascular ischemic cu acordarea precoce a tratamentului specializat.

Persoana responsabilă de implementare,  
Șef Departament Neurologie al IMSP IMU

MANEA Diana

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnata, Ciobanu Natalia, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Ciobanu Natalia

## CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI

**Nume, prenume** Ciobanu Natalia

**Data și locul nașterii** 19.11.1984 or. Chișinău, Republica Moldova

Cetățenia Republicii Moldova

### **Studiile**

1991-2002 studii la Liceul teoretic „M. Eminescu”, or. Chișinău,

2002-2009 studii Facultatea medicină generală, USMF „Nicolae Testemițanu”,  
2009-2012 învățământ postuniversitar prin rezidențiat, specialitatea Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

2014-2018 studii prin doctorat la specialitatea Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

### **Activitatea profesională:**

Aprilie 2017-prezent Medic Neurolog pe 0,5 salariu în secția Neurologie, IMSP IMU, Chișinău, Republica Moldova.

2014-2017 Medic neurolog consultant IMSP SCTO, Chișinău

2012-2015 Medic neurolog de gardă IMSP IMU, Chișinău

Noiembrie 2015 - prezent Cercetător științific stagiar – pe 1 salariu în secția Știință, în cadrul Proiectului „Sistemogeneza particularităților factorilor de risc, mecanismelor patogenice și elaborarea strategiilor de tratament al AVC în populația RM”, Activitate de cercetare în domeniul neurologie. IMSP IMU, Chișinău, Republica Moldova

### **Activități în cadrul programelor naționale**

Octombrie-noiembrie 2015 - Deplasare în satul Mereni, rn. Anenii Noi, cu scopul desfășurării unui program de screening a factorilor de risc pentru AVC pe 317 subiecți adulți ai acestei localități, cercetare realizată în cadrul Programului de Stat „Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a Accidentelor Vasculare Cerebrale”.

Noiembrie-decembrie 2016 - Deplasare în satul Bîrlădeni, rn. Ocnîța, cu scopul evaluării factorilor de risc pentru AVC a 519 subiecți adulți ai acestei localități, cercetare realizată în cadrul Programului de Stat „Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a Accidentelor Vasculare Cerebrale”.

Noiembrie-decembrie 2017 - Deplasare în rnul Ștefan Vodă, Satul Purcari, rnul Cahul, satul Alexandru Ioan Cuza cu scopul evaluării factorilor de risc pentru AVC la 500 subiecți adulți ai acestei localități, cercetare realizată în cadrul Programului de Stat „Sistemogeneza factorilor de risc, optimizarea serviciului de asistență medicală, evaluarea durabilă și modelarea matematică a Accidentelor Vasculare Cerebrale”.

## **Activități în cadrul programelor internaționale**

Registrul RES-Q în Republica Moldova 2017-2019.

## **Educație și formare**

2018 Obținerea certificatului Good Clinical Practice, NIDA Clinical Trials Network.

11.07-15.07.2016 curs de formare în domeniul Neurofiziologie clinică: EMG, ENMG și PE la Laboratorul de Neurofiziologie clinică, Catedra B' de Neurologie, Universitatea Aristotel din Salonic, Grecia, prin Programul Erasmus+.

1.06-3.06.2016 curs pe neuroreabilitare, 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation.

## **Participări la foruri științifice (naționale și internațional, participant activ):**

The 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation, Cluj-Napoca, 2016

Zilele Universității USMF 'N. Testemitanu', 2016, 2018

The 26<sup>th</sup> European Stroke Conference, Berlin, Germania, 2017

VI-lea Congres al Neurologilor și Neurochirurgilor, Chișinău, 2017

The 4<sup>th</sup> European Stroke Conference, Gothenburg, Suedia, 2018

The 4<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology, Lisabona, Portugalia, 2018

**Publicații:** Materialele studiului au fost reflectate în 25 lucrări științifice, inclusiv 11 articole au fost publicate în edițiile unor reviste de circulație națională, 3 publicații ca monoautor, 1 articol în revistă internațională, prezentări și comunicări rezumative la 2 conferințe științifice naționale, 7 conferințe științifice internaționale și 3 congrese internaționale, inclusiv Congresul European de Stroke și Conferința Organizației Europene de Stroke.

**Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale:** membru al Societății Neurologilor din Republica Moldova și Organizației Europene de Stroke.

**Limbi posedate:** limba maternă (româna), franceză, engleză, rusă

## **Date de contact (adresa, telefon, email):**

IMSP Institutul de Urgență, str. Toma Ciorba 1, Chișinău,

Tel. Mobil (+373) 680-843-15

e-mail:

nataliaandronic@yahoo.com



