

23. Degrace P, Moindrot B, Mohamed I, Gresti J, Clouet P. Moderate consumption of beer reduces liver triglycerides and aortic cholesterol deposit in LDLr / ) apoB100 / 100 mice. *Atherosclerosis* 2006; 189: 328–35.
24. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; 41: 845–50.
25. You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1–6.

## **MANIFESTAREA INDICELUI DE INSULINOREZISTENȚĂ (HOMA<sub>IR</sub>) LA PACIENȚII HIPERTENSIVI ÎN FUNCȚIE DE OBEZITATE**

**Valeriu Revenco, Georgeta Mihalache**

Catedra Cardiologie/Laboratorul Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### *Manifestation of the insulinoreistance index (homa<sub>ir</sub>) to the patients with hypertension depending on obesity*

In the study were included 80 patients with arterial hypertension of I-II degree. Obesity was determined by calculating the body mass index and measuring the waist circumference. The insulinoreisance index HOMA<sub>IR</sub> was established to the patients with arterial hypertension and obesity. Thus, the patients with arterial hypertension and obesity in comparison with those with arterial hypertension and non-obese had more frequently higher values of the insulinoreisance index HOMA<sub>IR</sub>. To the obese patients with arterial hypertension not only the waist circumference, but the body mass index as well as shows a significant direct correlation with insulinoreisance index HOMA<sub>IR</sub>.

### **Rezumat**

În studiu au fost incluși 80 de pacienți cu hipertensiune arterială gradul I-II. Obezitatea a fost apreciată prin calcularea indicelui masei corporale și prin măsurarea circumferinței taliei. Pacienților hipertensivi obezi li s-a apreciat indicele de insulinorezistență HOMA<sub>IR</sub>. Astfel, pacienții hipertensivi obezi în comparație cu cei hipertensivi nonobezi, au prezentat mai frecvent valori sporite ale indicelui de insulinorezistență HOMA<sub>IR</sub>. La hipertensivii obezi nu numai circumferința taliei, dar și indicele masei corporale manifestă o corelație semnificativă directă cu indicele de insulinorezistență HOMA<sub>IR</sub>.

### **Actualitatea**

Asocierea dintre obezitate și hipertensiunea arterială (HTA) este bine documentată, dar natura exactă a acestei relații rămâne neclară. Actualmente, problema asocierii HTA cu obezitatea (în particular – obezitatea abdominală) se află în atenția medicinei contemporane, cauză fiind invalidizarea precoce, majorarea riscului de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare, mortalitate precoce [12]. Obezitate este și un factor de risc (FR) pentru dezvoltarea diabetului zaharat (DZ) tip 2. Creșterea prevalenței DZ tip 2 este strâns legată de răbufnirea obezității [1]. Circa 90% de diabetici prezintă exces ponderal sau obezitate. DZ tip 2 va atinge un nivel pandemic în 2030: de la 171 milioane de diabetici, în 2000, la 366 milioane. Aproximativ 197 de milioane de oameni prezintă toleranță alterată la glucoză (TAG) [8]. Insulinorezistența (IR) este defectul biochimic primar ce face legătură între obezitate, maladiile cardiovasculare și DZ tip 2 [10]. În favoarea rolului-cheie al IR în dezvoltarea sindromului metabolic (SM) și al componentelor acestuia se prezintă rezultatele unui studiu populațional, prezentat de E. Bonora, care indică prevalența IR la 58% pacienți cu HTA, 84% - cu hipertrigliceridemie, 42% - cu hipercolesterolemie, 66% - cu TAG, 95% - cu SM [1]. Sindromul

de IR prezintă o legătură strânsă cu obezitatea, frecvența și intensitatea IR în obezitate majorându-se o dată cu creșterea cantității țesutului adipos, mai cu seamă din zona viscerală [5].

Pentru identificarea obezității frecvent se utilizează indexul masei corporale (IMC), care reprezintă raportul dintre greutatea corporală (kg) și înălțimea la patrat ( $m^2$ ). Aprecierea obezității prin determinarea circumferinței taliei (CT) indică localizarea preponderentă a depozitelor adipoase intraabdominale, țesutul adipos considerându-se un organ endocrin, care secretă substanțe cu efect vascular, metabolic și inflamator. Studiile recente încearcă să răspundă la întrebarea care dintre cele două – CT sau IMC este superior în precizarea riscului pentru DZ tip 2 [7].

### Obiectivele

Determinarea particularităților corelative ale indicelui de insulinorezistență  $HOMA_{IR}$  la pacienții hipertensivi în funcție de obezitate.

### Materiale și metode

În studiu au fost incluși 80 de pacienți cu HTA, diagnosticată conform recomandărilor Societății Europene Cardiologie [2]. Criteriul de includere în studiu a fost HTA gradul I-II. Criterii de excludere au fost: HTA severă (gr. III), insuficiența cardiacă cronică (cl. III-IV NYHA), angina pectorală, infarctul miocardic acut, aritmiile severe, boală cerebrovasculară de tip ischemic sau hemoragic și DZ tip 2, tratat cu insulină. Concomitent cu anchetarea și examenul clinic standard al pacienților, a fost efectuată antropometria și monitorizarea parametrilor hemodinamici. A fost apreciată glicemia bazală (GB), testul de toleranță alterată la glucoză (TAG) și indicele  $HOMA_{IR}$ .

Antropometria a fost evaluată prin aprecierea masei corporale (m), înălțimii (h), CT. Ulterior a fost apreciat indicele masei corporale ( $IMC\text{-kg}/m^2$ ), care a permis stabilirea gradului de obezitate [3, 13]. Obezitatea a fost considerată în cazurile când  $IMC > 30$ , suprapondera -  $IMC$  s-a încadrat în limitele 25,0-29,9 și normoponderea -  $IMC$  s-a încadrat în limitele 18,5-24,9. Pentru evaluarea obezității abdominale a fost măsurată CT. Obezitatea abdominală a fost diagnosticată atât conform recomandărilor NCEP-ATP III (CT la bărbați  $> 102$  cm și la femei  $> 88$  cm), cât și recomandărilor IDF (CT la bărbați  $\geq 94$  cm și la femei  $\geq 80$  cm) [3].

Monitorizarea hemodinamică a valorilor TA a fost efectuată conform metodei standard (în corespundere cu prima și a cincea fază a tonurilor Korotkoff) cu ajutorul sfigmomanometrului în poziția clinostatică a pacientului, după o perioadă de 10 min. repaus, de 8 ori pe zi cu interval de o oră ( $8^{\circ}$ - $16^{\circ}$ ). Hipertensiunea arterială a fost definită dacă  $TAS \geq 140$  mmHg și  $TAD \geq 90$  mmHg, gradația HTA efectuându-se conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie [2].

Glicemia bazală a fost apreciată prin metoda de glucozoxidare. Nivelul  $GB \geq 7,0$  mmol/l a permis constatarea la pacienții hipertensivi prezența DZ tip 2. Pacienților cu  $GB < 7,0$  mmol/l li s-a efectuat testul de toleranță la glucoza orală (TTGO). Procedura a constat în recoltarea unei glicemii bazale și apoi ingestia timp de 3-5 min. a 75 g glucoză anhidră dizolvată în 250-300 ml apă. La 2 ore după aceasta s-a recoltat a doua glicemie. În funcție de rezultatele TTGO pacienții au fost divizați în trei grupuri: 1) DZ tip 2 (dacă la 2 ore glucoza a fost  $\geq 11,1$  mmol/l), 2) TAG (dacă la 2 ore glucoza a fost  $\geq 7,8$  mmol/l și  $< 11,1$  mmol/l), 3) glicemie bazală modificată (GBM) (dacă  $GB \geq 6,1$  mmol/l și  $< 7,0$  mmol/l și glucoza la 2 ore  $< 7,8$  mmol/l) [3].

Indicele  $HOMA_{IR}$  (Homeostasis Model Assesment for Insulinoreistence), propus de D.R. Matthews, R.C.Turner (1985), s-a calculat prin formula:

$$HOMA_{IR} = \frac{IB \times GB}{22,5};$$

Unde:  $HOMA_{IR}$  - indicele  $HOMA_{IR}$ , IB - insulina bazală ( $\mu$ IU/ml), GB - glicemia bazală (mmol/L).

Pacienții au fost considerați insulino rezistenți la o valoare a indicelui  $HOMA_{IR} > 2,5$  [9]. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională și corelațională.

### Rezultate și discuții

Componenta lotului general de pacienți hipertensivi în funcție de obezitate, apreciată prin IMC, a fost următoarea: la 22 (27,5%) pacienți greutatea corporală a fost în limitele normale, 12 (15,0%) pacienți au fost supraponderali și la 46 (57,5%) pacienți a fost notată obezitatea. Obezitatea gr. I a fost constatată la 18 (22,5%) pacienți, obezitatea gr. II la 15 (18,8%) pacienți și la 13 (16,3%) pacienți a fost notată obezitate gr. III. Astfel, lotul pacienților nonobezi (lotul I) l-au constituit 34 (42,5%) pacienți, iar lotul pacienților obezi (lotul II) - 46 (57,5%) pacienți.

Valoarea circumferinței taliei  $\geq 94$  cm pentru bărbați și 80 cm pentru femei s-a notat la 76 (95,0%) pacienți hipertensivi. Pentru pacienții hipertensivi nonobezi s-a constatat o valoare medie a CT de  $95,79 \pm 1,20$  cm vs  $118,20 \pm 1,64$  cm la cei obezi ( $p < 0,01$ ).

Calculând indicele insulino rezistenței  $HOMA_{IR}$ , s-a constatat pentru pacienții nonobezi valoarea medie a acestuia de  $1,55 \pm 0,15$  vs  $2,26 \pm 0,18$  pentru pacienții obezi, diferența fiind statistic semnificativă ( $p < 0,01$ ). Pentru pacienții lotului general 19 (29,2%) hipertensivi au manifestat indicele  $HOMA_{IR} > 2,5$ . Mai frecvent s-a atestat depășirea acestei valori în lotul pacienților obezi vs pacienții nonobezi: 14 (40,0%) vs 5 (16,7%) cu o deosebire statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ). Astfel, pacienții obezi în comparație cu cei nonobezi au prezentat mai frecvent valori sporite ale indicelui IR -  $HOMA_{IR}$ .

Analiză corelațională a constatat că atât IMC, cât și CT ( $p < 0,01$ ) au prezentat corelații directe cu indicele  $HOMA_{IR}$  (fig.1).

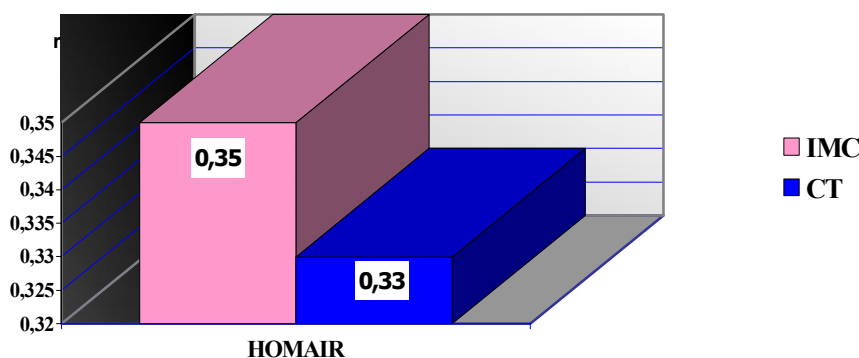


Figura 1. Particularități corelative al indicelui  $HOMA_{IR}$  pentru IMC și CT la pacienți cu HTA și obezitate

Unii autori consideră, că CT ar prezice mai bine decât IMC riscul de incidență a diferitor probleme de sănătate cauzate de obezitate [6]. Astfel, depozitele adipoase din jurul taliei se asociază cu un risc crescut de HTA plus riscul pentru alte boli precum DZ, boala coronariană, accident vascular cerebral și anumite tipuri de cancer. Aceasta are loc datorită faptului că grăsimile din depozitele de la nivelul abdomenului sunt mai ușor preluate în circulație, acumulându-se astfel în interiorul arterelor, deși mecanismul prin care se realizează aceasta nu este într-un totu clar. Pe de altă parte rezultatele unor studii relevă că riscul morbidității cardiovasculare se majorează semnificativ odată cu creșterea IMC, acesta prezentându-se un marker de precizie a riscului cardiovascular [11].

Datele literaturii manifestă argumente inconsistente cu privire la superioritatea CT sau a IMC în precizarea riscului de dezvoltare a DZ tip 2. Datele unui studiu prospectiv larg, efectuat în SUA indică CT și raportul CT/CȘ (circumferința taliei/circumferința șold) manifestă un risc crescut pentru DZ tip 2 independent de IMC, iar CT și IMC au fost similare în precizarea DZ tip 2 la analiza caracteristicilor ROC (receiver-operating characteristic). Pe de altă parte, un studiu prospectiv, efectuat în Germania, în care indicii antropometrici au fost mășurați direct, atât IMC cât și CT au fost asociați cu risc crescut pentru DZ tip 2 cu aproximativ aceeași magnitudine [7]. Importanța indicilor antropometrici a fost investigată în studii pe baza prevalenței DZ tip 2 sau a indicelui  $HOMA_{IR}$ . AUC (glucose response curve) în relație cu  $HOMA_{IR}$  majorat s-a manifestat similar pentru CT și IMC [7]. CT și IMC au manifestat similar o relație pozitivă puternică cu  $HOMA_{IR}$  în studiul japonez Self Defense Health Study [4].

Adipozitatea abdominală manifestă o relație directă cu nivelul scăzut-moderat al IR, indusă de metabolismul glucidic alterat. Nivelul majorat al acizilor grași din circulația portală, precum și citokinele inflamatorii ale adipocitelor omentale, induc deteriorarea metabolismului glucidic probabil prin alterarea oxidativă a celulelor pancreatice și dereglarea funcției hepatice. Astfel, adipozitatea abdominală poate fi implicată mai intens în alterarea metabolismului glucidic. Importanța circumferinței taliei în cadrul factorilor cardiometabolici de risc (hipertensiune arterială, dislipidemie, hiperglicemie), precum și în cadrul evoluției adverse (diabet zaharat tip 2, maladii coronariene, rata mortalității) a fost examinată în numeroase studii epidemiologice [13]. Relația dintre CT și evoluția clinică este puternică în contextul riscului pentru diabet zaharat tip 2, iar în comparație cu IMC circumferința taliei este un predictor mai puternic pentru diabet zaharat. Această relație este veridică pentru un IMC „obez” ( $> 30$ ) [7, 13].

În pofida datelor contradictorii din literatură, studiul nostru a relevat că la pacienții hipertensivi în asociere cu obezitatea atât CT, cât și IMC ( $p < 0,01$ ) au manifestat o corelație semnificativă cu indicele insulinorezistenței  $HOMA_{IR}$ .

### **Concluzii**

1. Pacienții hipertensivi obezi în comparație cu cei hipertensivi nonobezi, au prezentat mai frecvent ( $p < 0,01$ ) valori sporite ale indicelui de insulinorezistență  $HOMA_{IR}$  ( $2,26 \pm 0,18$  vs  $1,55 \pm 0,15$ ).
2. La hipertensivii obezi nu numai circumferința taliei, dar și indexul masei corporale manifestă o corelație semnificativă directă ( $p < 0,01$ ) cu indicele de insulinorezistență  $HOMA_{IR}$ .
3. Prezența obezității la pacienții cu hipertensiune arterială este asociată mai frecvent cu insulinorezistența, care, la rândul său, este veriga principală în dezvoltarea sindromului metabolic.

### **Bibliografie**

1. Bonora E., Brangani C., Pichiri I. Abdominal obesity and diabetes. În: Giornale italiano di cardiologia. 2008, nr 4, supl. 1, p. 40-53.
2. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007. În: European Heart Journal. 2007, vol. 28, nr 12, p. 1462-14536.
3. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). În: European Heart Journal. 2007, vol. 28, p. 88-136.
4. Hwu C. Measurements of insulin resistance in hypertension: where are we now? În: Journal of Human Hypertension. 2007, vol. 21, p. 693-696.
5. Kahn S., Hull R., Utzschneider M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. În: Nature. 2006, nr 444, p. 840-846.

6. Klein S., MD, Allison D. B., PhD, Heymsfield S. B., MD, Kelley D. E., MD, Leibel R. L., MD, Nonas C., MS. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk. *Diabetes Care* In Press, published online March 14, 2007.
7. Kono S. Anthropometric indices as predictors for diabetes risk: epidemiological findings and their implications. În: *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2009, vol. 4 nr 2, p. 99-101.
8. Lago R., Premranjan P., Nesto R. Diabetes and hypertension. În: *Nature clinical practice Endocrinology & Metabolism.* 2007, vol. 3, nr 10, p. 667.
9. Lima N. Și alții. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. În: *American Journal of Hypertension.* 2009, vol. 22, nr 1, p. 106-111.
10. Reddy A., Gajula S., A. Brietzke S. Insulin Secretory and Insulin Resistance Defects in Type 2 Diabetes Mellitus. În: *Endocrinology.* 2007, vol. 6, part 3, p.1-11.
11. Redinger Richard N., MD. The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations. În: *Gastroenterology & Hepatology Volume 3, Issue 11 November 2007.*
12. Ruhm C. Current and Future Prevalence of Obesity and Severe Obesity in the United States. În: *Forum for Health Economics & Policy, Berkeley Electronic Press.* 2007, vol. 10, nr 2, p. 1086-1086.
13. Sweeting Helen N., Measurement and Definition of Obesity In Childhood and Adolescence: A field guide for the uninitiated. Review. În: *Nutritional Journal* 6, October 2007, p. 32.

## **LERCANIDIPINA: ASPECTE DE EFICIENȚĂ ANTIHIPERTENSIVĂ ȘI PLEIOTROPISM**

**Valeriu Revenco, Marcel Abraș**

Catedra Cardiologie, USMF "N. Testemițanu"

### **Summary**

#### ***Lercanidipine: issues of antihypertensive efficiency and pleiotropism***

In this article have been discussed the antihypertensive efficacy of lercanidipine, a new dihydropyridine calcium channel blocker of the third generation, compared with other CCBs and other antihypertensive agents. Its main advantage over first- and second-generation CCBs is less incidence of adverse effects, such as reflex tachycardia and peripheral edema. The improved tolerability profile of lercanidipine might help to partly overcome the problem of the poor adherence to antihypertensive therapy. Recent data suggest that lercanidipine have some pleiotropic renoprotective, antioxidant, antihypertrophic properties, could improve insulin resistance in diabetic patients and in patients with metabolic syndrome.

### **Rezumat**

În acest articol a fost pusă în discuție eficacitatea antihipertensivă a lercanidipinei, unui nou blocant al canalelor de calciu dihidropiridinic de a treia generație, în comparație cu alți BCC și alte remedii antihipertensive. Avantajul său principal versus BCC de prima și a doua generație este incidența mai mică de efecte adverse, cum ar fi tahicardia reflexă și edemul periferic. Profilul său de tolerabilitate ameliorat ar putea ajuta parțial la depășirea problemei de aderență scăzută la tratament antihipertensiv. Datele recente sugerează că lercanidipina posedă anumite proprietăți pleiotrope nefroprotective, antioxidante, antihipertrofice, ar putea îmbunătăți rezistența la insulină la pacienții diabetici și la pacienții cu sindrom metabolic.

### **Introducere**

Conform ultimului Ghid privind Managementul Hipertensiunii Arteriale al Societății Europene de Hipertensiune și Societății Europene de Cardiologie, blocanții canalelor de calciu (BCC) sunt remedii de elecție utilizate în HTA pentru categoriile de pacienți: vârstnici, rasă afro-