

# Prevalența și caracteristica genetică a dereglărilor din componența sindromului metabolic la pacienții din sectorul asistenței medicale primare

Gh. Curocichin

Catedra Medicina de Familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

## The Prevalence and Genetic Characteristics of Metabolic Abnormalities in Patients of the Primary Health Care Sector

The article presents the results of a study of abnormalities of the metabolic syndrome as found in the data of primary health care institutions. The specific clinical features observed were the interrelations between genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone, nitroxide-synthase, the components of the insulin systems, and interleukin-6 in patients with arterial hypertension. Research found a high prevalence of abdominal obesity (71,1%), arterial hypertension (48,5%), impaired glucose metabolism (13,3%), lipid abnormalities (32,1%), and microalbuminuria (19,1%) and revealed a statistically significant interdependence between abdominal obesity, arterial hypertension, hyperglycemia and type 2 diabetes mellitus, lipid abnormalities, and microalbuminuria. The study discovered a high prevalence (23,7%) of the metabolic syndrome according to IDF (2005) criteria, especially high in hypertensive subjects (38,3%). It also examined the results of different methods used to measure insulin resistance, the use of different classifications of the metabolic syndrome in hypertensive patients, and type 2 diabetes and cardiovascular risk evaluation in patients with metabolic syndrome. Genetic polymorphism in relation to specific features of metabolic disturbances and clinical presentation, and the frequency of cardiovascular complications and type 2 diabetes mellitus in hypertensive patients were also examined. All are discussed in the light of recent publications in the fields of epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics of the metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome, genetic characteristics.

## Распространенность и генетическая характеристика нарушений, входящих в состав метаболического синдрома, среди пациентов сектора первичной медико-санитарной помощи

В работе приведены результаты выявления частоты нарушений, входящих в состав метаболического синдрома, по данным обращаемости в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Представлены клинические особенности, связанные с метаболическими нарушениями у пациентов с артериальной гипертонией, а также результаты изучения взаимосвязи полиморфизма ряда генов, входящих в систему ренин-ангиотензин-альдостерон, систему инсулина, нитроксид синтетазы и интерлейкина-6 с метаболическими и клиническими характеристиками у пациентов с артериальной гипертонией. Отмечена высокая распространенность абдоминального ожирения (71,1%), артериальной гипертонии (48,5%), нарушений углеводного обмена (13,3%), нарушений липидного обмена (32,1%) и микроальбуминурии (19,1%). Выявлена достоверная связь между абдоминальным ожирением и артериальной гипертонией, гипергликемией и сахарным диабетом, липидными нарушениями и микроальбуминурией. Отмечена высокая распространенность метаболического синдрома (23,7%) согласно критериям IDF (2005) и особенно высокая его частота среди гипертоников (38,3%). Приводятся результаты применения различных методов оценки инсулинорезистентности, а также использования различных классификаций метаболического синдрома в группе пациентов с артериальной гипертонией. Также приведены результаты оценки риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с метаболическим синдромом. В работе приводятся результаты изучения связи полиморфизма ряда генов-кандидатов с особенностями метаболических нарушений и клинической картины, а также с частотой сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета 2-го типа у пациентов с артериальной гипертонией. Приведенные результаты обсуждаются в свете последних публикаций относительно эпидемиологии, этиологии, патогенеза и генетики нарушений, входящих в состав метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, генетический полиморфизм.

### Introducere

În ultimii ani atenția cercetătorilor în domeniul bolilor cardiovasculare este axată pe elucidarea rolului complexului de dereglări metabolice de tip X sau al sindromului metabolic (SM) în condiționarea riscului cardiovascular [71]. Interesul pentru această entitate nosologică se explică prin faptul că prevalența sporită a dereglărilor dismetabolice posedă o legătură cu o morbiditate cardiovasculară în creștere, precum și cu un risc sporit de diabet zaharat de tipul 2, la purtătorii SM [31-33, 45, 50].

**Scopul lucrării** a constat în sinteza rezultatelor obținute în studiul de prevalență a dereglărilor din cadrul sindromului metabolic la 1025 de pacienți din sectorul de asistență medicală primară și la 251 de pacienți cu hipertensiune arterială (HTA), supuși studiului de estimare a insulinorezistenței, caracterizare

clinică, paraclinică și molecular-genetică a dereglărilor din cadrul SM, în lumina rezultatelor cercetărilor recente în domeniu.

### Prevalența sindromului metabolic și a componentelor acestuia

În compartimentul studiului consacrat prevalenței sindromului metabolic și a componentelor constituente ale acestuia, conform datelor de adresabilitate, a fost depistat faptul că 36,8% din populația studiată sunt supraponderali, iar 32,0% au diferite grade de obezitate conform definițiilor OMS [146]. Datele obținute confirmă faptul că obezitatea este nu numai problema țărilor economice dezvoltate, ci și a țărilor în curs de dezvoltare. Conform datelor OMS (2007), prevalența obezității variază la populația adultă în regiunea europeană de la țară la țară în limitele de 32%

și 79%, la bărbați, și de 28% și 78%, la femei, și a sporit de 3 și mai multe ori din anii 1980 chiar și în țările cu un nivel tradițional jos de obezitate. Obezitatea este un factor de risc major pentru bolile cardiovasculare și pentru diabet zaharat de tipul II. Pierderile din cauza obezității în regiunea europeană au constituit 12 milioane de ani de viață, în anul 2000 [19]. Este îngrijorător faptul că indicii de prevalență a obezității de tip visceral, obținute în studiul nostru, au constituit 71,1%. Este cunoscut faptul că anume acest tip de obezitate este legat de apariția sindromului metabolic [71] și, prin urmare, cu un risc sporit considerabil de boli cardiovasculare și de diabet zaharat de tipul II, fiind legat patogenetic cu insulinorezistență și dereglările proaterogene ale metabolismului lipidic, inflamația cronică și hipertensiunea arterială [21, 98, 123, 138]. Datele noastre cu privire la prevalența obezității, în general, și a celei viscerale, în particular, sunt în concordanță cu rezultatele studiilor efectuate în regiunea europeană [19].

În studiul nostru, prevalența HTA a constituit în medie 48,5%. Aceste rezultate diferă de cele obținute în studiul CINDI efectuat în comuna Lăpușna, jud. Hâncești, care a constatat prevalența hipertensiunii arteriale la populația adultă studiată la nivelul de 32,2%, la bărbați, și de 28,8%, la femei [116] și de rezultatele studiilor de prevalență efectuate pe întreg teritoriul Republicii Moldova în anii '80-'90, în care a fost constatată prevalența HTA de 27,8% în grupul locuitorilor regiunilor rurale, cu vârstele cuprinse între 30 și 55 de ani și la 14,7% examinați în grupul de vârste 18-69 de ani [154]. Aceasta diferență poate avea mai multe explicații. Una dintre explicațiile posibile poate fi structura populațiilor studiate în funcție de vârstă și de sex. A doua explicație poate să se regăsească în diferența criteriilor de diagnostic al HTA, aplicate în anii '80-'90, și a metodelor de studiu aplicate. Studiile menționate au fost bazate pe metode clasice epidemiologice de *screening*, iar studiul nostru a utilizat metoda de evidențiere după adresabilitate în instituțiile medicale. Este bine cunoscut faptul că persoanele cu vârste mai tinere mai rar se adresează la instituțiile medicale și mai puțin sunt predispuse să participe în studii. Pe de altă parte, trebuie să fie luat în considerație faptul că o parte substanțială de pacienți se adresează medicilor de familie pentru rețete compensate, având diagnosticul de o boală cronică stabilit anterior. Prin urmare, există o probabilitate ca eșantionul nostru de studiu a fost „deplasat” în relație cu totalitatea generală. Este posibil că ajustarea rezultatelor obținute în studiul actual la structura de vârstă și de sex a populației generale ar putea produce valori mai apropiate valorilor de prevalență a fenomenelor studiate în populația generală. Însă scopul studiului nostru a constat în evidențierea faptului, cât de frecvent medicii de familie întâlnesc fenomenul sindromului metabolic în practica lor cotidiană.

Există o corelație semnificativă între concentrațiile plasmatice de glucoză și mortalitate. Datele colectate din 65 de surse în 52 de țări ale lumii, care reprezintă 74% din toată populația lumii, cu calcularea riscurilor relative de cardiopatie ischemică și de ictus obținute prin metaanaliza a peste 200000 de indivizi și extrapolate pe toate populațiile, cu ajustarea la alți factori de risc cardiovascular, au demonstrat că nivelul optim al glicemiei condiționează 21% din decesele din cauza cardiopatiei ischemice și 13% – din cauza ictusului în toată lumea. Această povară de mortalitate este de două ori mai mare decât cea cauzată numai de diabetul zaharat [28].

Prevalența dereglărilor metabolismului glucidic, în lotul studiat, evaluată prin testul de glicemie bazală, a constituit 13,3%, din care 4,9% dintre pacienți au avut o toleranță dereglată la glucoză și 8,4% au corespuns criteriilor de diagnostic de diabet zaharat

de tipul II. Rezultatele noastre, în general, corespund datelor de prevalență a diabetului zaharat de tipul II în țările regiunii europene, în care prevalența diabetului zaharat de tipul II constituie 8,4% [72]. Datele obținute sunt în concordanță cu cele existente pentru Republica Moldova, unde această prevalență se estimează la 8,0% [10]. Este necesar de menționat faptul că dereglarea toleranței la glucoză a fost estimată în studiul nostru de prevalență doar în baza valorilor glicemiei 'a jeun'. Estimarea glicemiei postprandiale și aplicarea testului de toleranță la glucoză oral ar putea indica cifre mai mari în prevalența de toleranță alterată la glucoză.

În studiul nostru de prevalență, estimarea dereglărilor metabolismului lipidic din considerentele accesibilității la nivelul asistenței medicale primare și costului a fost utilizată aprecierea concentrației sangvine a colesterolului total. A fost constatat că nivelul optim ( $\geq 5,0$  mmol/l) [57] al colesterolului îl aveau 32,1% dintre pacienții lotului studiat, dintre care 7,5% aveau valorile colesterolului sangvin mai mari de 6,5 mmol/l. Datele obținute sunt în concordanță cu rezultatele studiului CINDI, în care hipercolesterolemia a fost constatată la 31,7% dintre bărbați și la 31,6% dintre femei din lotul studiat, cu vârstele cuprinse între 25 și 64 de ani [116].

Microalbuminuria nu face parte din componentele constituente ale SM conform clasificăției Federației Internaționale de Diabet (IDF) din 2005, însă este parte componentă a clasificăției SM a OMS (1999). Ea este considerată drept indicator al afectării organelor-țintă la pacienții cu hipertensiune arterială, în prezența SM, în lipsa diabetului zaharat manifest [87]. Suplimentar, microalbuminuria este considerată drept indicator al disfuncției endoteliale la nivelul rinichilor, în cazul hipertensiunii arteriale [115]. Am estimat gradul de microalbuminurie la pacienții din lotul studiat prin două metode: în urina nocturnă și prin calcularea raportului albumină/creatinină. Utilizarea primei metode a permis depistarea microalbuminuriei (de la 30,00 până la 299,99 mg/l) la 19,1% dintre pacienți, iar utilizarea raportului albumină/creatinină a permis identificarea a 15,7% dintre pacienți ca având microalbuminurie. Prin urmare, în lotul studiat, prevalența microalbuminuriei variază de la 15,7% până la 19,1% în funcție de metoda aplicată. Aceste date corespund, în general, datelor obținute de Leoncini G. et al. (2005), care au relatat prevalența microalbuminuriei de 12%, la populația generală, și de 19%, la pacienții cu SM ( $p = 0,04$ ) [87]. Conform datelor prealabile ale studiului efectuat în Republica Moldova, prevalența microalbuminuriei în populația generală constituie 14,9% [23]. Prin urmare, rezultatele noastre sunt în concordanță cu cele obținute în populația generală a republicii, diferența nesemnificativă fiind, probabil, explicabilă prin fenomenul de „deplasare” a eșantionului de studiu față de totalitatea generală.

Mai mulți autori consideră că prevalența microalbuminuriei în populație este subestimată, însă valorile obținute în studiul nostru sunt îngrijorătoare, indicând că cel puțin 15,7% din populația care se adresează medicului de familie au un grad de disfuncție endotelială, decelabil prin metodele de laborator. Aceasta, probabil, argumentează o revizuire a pachetului de investigații obligatorii ale pacienților la nivelul instituțiilor de asistență medicală primară în vederea evidențierii riguroase a pacienților, cu un risc cardiovascular sporit.

Analiza prevalenței asocierilor componentelor constituente ale sindromului metabolic a relevat că valorile tensionale mai mari de 130/85 mm Hg se înregistrează de cca 5 ori mai frecvent la pacienții cu obezitate viscerală decât la cei care nu au obezitate de acest tip (52,59% vs 9,91%,  $\chi^2 = 118,69$ ,  $p < 0,001$ ). Dependenta se păstra și

în cazul estimării asocierii gradului de hipertensiune arterială cu gradul de obezitate viscerală ( $\chi^2 = 72,44$ ,  $p < 0,001$ ). Hipertensiunea sistolică izolată a demonstrat același caracter de dependență în privința obezitității viscerale ( $\chi^2 = 72,13$ ,  $p < 0,001$ ). Din punct de vedere patofiziologic, prevalența sporită a acestei asocieri poate fi explicată printr-o serie de mecanisme, care includ: sporirea tonusului vascular, condiționată de biodisponibilitatea redusă de NO din cauza stresului oxidativ [30]; dereglarea funcționării a cascadei de vasodilatare cauzată de nitroxid sintetază [89]; majorarea tonusului simpatic din cauza hiperinsulinemiei în cazul rezistenței la insulină [39]; producția sporită de angiotensinogen de către țesutul adipos, ceea ce duce la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) [55]. Reieșind din faptul că sporirea valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAs), cu fiecare 20 mm Hg începând cu 110 mm Hg, iar ale tensiunii arteriale diastolice (TAd) cu fiecare 10 mm Hg începând cu 70 mm Hg, dublează riscul evenimentelor cardiovasculare [77], asocierea de acest gen trebuie să fie în atenția clinicienilor, cu atât mai mult că obezitatea viscerală este legată de o serie de factori nefavorabili în privința riscului cardiovascular. Este demonstrat că obezitatea este legată de hipertensiune arterială indiferent de rasă, însă importanța obezitității în vederea conferirii riscului cardiovascular sporit diferă la europoizi și la afro-americani [125].

În studiul nostru a fost constatată o asociere între obezitate viscerală și nivelul glicemiei *à jeun*. Glicemia mai mare de 6,0 mmol/l a fost depistată la 1,85% dintre pacienții fără obezitate viscerală și la 11,22% dintre persoanele cu obezitate ( $\chi^2 = 13,48$ ,  $p = 0,001$ ). Deși nu toți autorii susțin afirmația că obezitatea viscerală este legată de riscul sporit al diabetului zaharat de tipul II, rezultatele noastre confirmă poziția că riscul diabetului zaharat se află în legătură directă cu gradul de obezitate, în special, viscerală [20, 49, 53]. Patogenetic această legătură poate fi explicată prin influența concentrațiilor sporite ale acizilor grași liberi (FFA) asupra acțiunilor fiziologice ale insulinei, precum și prin efectele adipocitokinelor [41, 96, 105, 111, 140].

Hipercolesterolemia este considerată factor independent de risc cardiovascular practic de toți experții în domeniu [21, 25, 123, 143, 153]. În studiul nostru de prevalență a fost constatată o dependență statistic semnificativă a gradului de obezitate viscerală de hipercolesterolemie ( $\chi^2 = 21,14$ ,  $p < 0,001$ ), precum și hipercolesterolemiei de faptul prezenței obezitității viscerale ( $\chi^2 = 24,57$ ,  $p < 0,001$ ). Acest rezultat este în concordanță cu datele studiilor recente, care constată legătura obezitității abdominale cu factorii biochimici de risc cardiovascular sporit [47, 81, 85].

Estimarea prevalenței asocierii obezitității viscerale cu microalbuminurie a relevat că ultima se atestă la 5,6% dintre pacienții fără obezitate viscerală și la 9,5% dintre pacienții cu obezitate viscerală ( $\chi^2 = 6,37$ ,  $p < 0,01$ ). Acest fenomen poate avea cel puțin două explicații. Prima se bazează pe faptul că, în grupul persoanelor cu obezitate viscerală, mai des sunt determinate hipertensiunea arterială, toleranța dereglată la glucoză și diabetul zaharat de tipul II și dislipidemiile. Stările patologice menționate încorporează disfuncția endotelială, indicator al căreia este microalbuminuria, în calitate de parte componentă a proceselor patogenetice implicite ale acestora. Pe de altă parte, disfuncția endotelială și, prin urmare, microalbuminuria reprezintă componenta indispensabilă a patogenezei sindromului metabolic ca atare, în care obezitatea viscerală este criteriul diagnostic de bază propus de toate clasificările existente ale acestui sindrom [6, 29, 60, 71, 109, 145].

Este interesant faptul, că în studiul nostru, în grupul pacienților fără obezitate viscerală nu a putut fi demonstrată

legătura între HTA și glicemie, pe când în grupul pacienților cu obezitate viscerală legătura între HTA și hiperglicemie a fost statistic semnificativă ( $\chi^2 = 20,30$ ,  $p < 0,001$ ). Concomitent, a fost constatată legătura între valorile sporite ale TA și gradul de hiperglicemie ( $\chi^2 = 34,84$ ,  $p < 0,001$ ). Aceste date sugerează faptul că, în cazul obezitității viscerale, hipertensiunea arterială și hiperglicemia au la bază mecanisme patogenetice comune, care, probabil, sunt declanșate de insulinorezistență.

Asocierea gradului de microalbuminurie cu hipertensiunea arterială a fost statistic semnificativă doar în grupul pacienților fără obezitate viscerală ( $\chi^2 = 4,89$ ,  $p < 0,005$ ), însă în grupul cu obezitate viscerală această legătură era prezentă doar la nivel de tendință. Aceste date confirmă că, în cazul obezitității viscerale, pe lângă hipertensiune arterială există o serie de factori potenți (insulinorezistența, diabetul zaharat de tipul II, dislipidemia), care influențează manifestările disfuncției endoteliale, depistate în cazul nostru prin nivelul de microalbuminurie.

Studiile de prevalență a SM, cu aplicarea criteriilor *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Pannell III* (NCEP/ATP-III) în populația SUA, au relevat SM la 4,6% dintre normoponderali, la 22,4% dintre supraponderali și la 59,6% dintre persoane obeze [114]. Prevalența acestui sindrom în studiul *Framingham Offspring Study* a constituit 30,3%, la bărbați, și 24,7%, la femei [107]. În grupul de vârste mai mari de 20 de ani, aplicarea definiției NCEP/ATP-III depistează SM la  $34,5 \pm 0,9\%$  din populația generală,  $33,7 \pm 1,6\%$ , la bărbați, și  $35,4 \pm 1,2\%$ , la femei. Aplicarea definiției IDF, duce la depistarea SM la  $39,0 \pm 1,1\%$  în populația generală, fiind  $39,9 \pm 1,7\%$ , la bărbați, și  $38,1 \pm 1,2\%$ , la femei. Astfel, aplicarea definiției IDF a dus la estimarea prevalenței mai mari a SM în toate grupurile demografice [45]. Rezultate similare au fost obținute și în populația urbană din Beijing (China), cu vârstele cuprinse între 60 și 95 de ani [64]. În populația din Noua Zelandă prevalența SM, cu aplicarea criteriilor NCEP/ATP-III, constituie 32%, la maori, 39% la originalii de pe insulele Pacificului și 16% la indivizii de proveniență europeană [54].

Sporirea prevalenței SM la copii, în funcție de vârstă și de masă corporală, a fost demonstrată convingător într-o serie de studii din SUA [22, 26, 37, 104, 144]. Studiul NHANES indică faptul că cca 25% din populația adultă americană corespunde criteriilor diagnostice ale sindromului metabolic [120, 147] și procentul se ridică la 44, în grupul de vârstă mai mari de 50 de ani [7].

Prevalența SM în populațiile europene manifestă caracteristici similare altor populații din lume, însă, în general, este mai mică. Astfel, estimarea prevalenței SM bazat pe 11 studii prospective de cohortă, cu aplicarea criteriilor OMS, a demonstrat că prevalența SM standardizată la vârstă este de 15,7%, la bărbați, și de 14,2%, la femei [68]. Studiul de prevalență a SM în 9 populații izolate de pe insulele Adriaticii, Croația și la emigranții la aceste insule a relevat că prevalența generală a sindromului metabolic în populația studiată constituie 34%, variind de la o localitate la alta cu maximum de 53% și demonstrând o dependență semnificativă de vârstă, sex și de nivel de studii [83]. Studiul CINDI efectuat în Republica Moldova a relevat prevalența înaltă a componentelor SM la populația rurală în grupul de vârste 25-64 de ani. Excesul ponderal a fost înregistrat la 12,3% dintre bărbați și la 22,5% dintre femei; hipertensiunea arterială s-a înregistrat la 31,2% și la 28,8%, respectiv, iar hipercolesterolemia – la 31,7% și 31,6%, respectiv [116, 117].

În studiul nostru prevalența sindromului metabolic definit conform criteriilor IDF (2005) a constituit 23,7%. Acest indicator, în general, corespunde rezultatelor studiilor de prevalență a sindromului

metabolic estimat în baza diferitelor clasificării în populațiile europene, în care acesta variază de la 15-16% [16, 68] până la 33,3% [152] și în alte populații, în care acesta se estimează între 23,7% și 39,0%, în subpopulațiile locuitorilor din SUA [44, 46], și 32,8%, în populația din Kuwait [5]. Se poate de constatat faptul că prevalența dereglărilor din componența sindromului metabolic este înaltă în toate populațiile studiate. Acest sindrom se înregistrează în toate grupurile de vârstă, demonstrând o creștere a prevalenței în grupurile cu vârstele medii și avansate, la persoanele cu masa corporală excesivă și la cei obezi. Este interesant faptul că, în studiul nostru, în vârstele de până la 30 de ani diferența dintre bărbați și femei în prevalența sindromului metabolic nu a fost statistic semnificativă; în grupul de vârste cuprinse între 30 și 50 de ani, sindromul metabolic se atesta de cca 2 ori mai frecvent, la bărbați ( $p = 0,05$ ), iar în grupul de vârste mai mari de 50 de ani acest sindrom se depista mai frecvent la femei ( $p = 0,03$ ). Totodată, este necesar de ținut cont de faptul că prevalența SM depinde de criteriile diagnostice aplicate pentru depistarea lui.

Este important de menționat că, în studiul nostru la pacienții cu valorile tensionale mai mari de 130/85 mm Hg, sindromul metabolic se atestă mult mai frecvent decât la indivizii cu valori optime ale TA (38,33% vs 1,84%,  $\chi^2 = 169,94$ ,  $p < 0,001$ ) și pe măsura sporirii gradului de HTA frecvența sindromului metabolic crește ( $\chi^2 = 86,35$ ,  $p < 0,001$ ). Acest fenomen se explica prin faptul că valorile tensionale optime au servit drept criteriu de includere a pacienților în grupul sindromului metabolic. Pe de altă parte, valorile TA nu au fost unicul criteriu de includere. Aceasta indică faptul că fenomenul hipertensiunii arteriale nu este distribuit în populația studiată uniform și se constată mai frecvent în asociere cu obezitatea viscerală, dislipidemia, toleranța dereglată la glucoză și diabetul zaharat de tipul II. Fenomenul de „agregare” a factorilor de risc cardiovascular în cadrul sindromului metabolic are o însemnătate practică și necesită atenție sporită din partea clinicienilor, din motivul că prezența unui factor de risc presupune, cu grad mare de probabilitate, prezența altor factori de risc cardiovascular și ai diabetului zaharat din componența sindromului metabolic. Importanța acestei abordări este mare și în vederea depistării factorilor asociați și în sensul inițierii precoce a măsurilor preventive cu efecte multiple de protecție; de ex.: limitarea calorică, efortul fizic etc.

În studiul nostru a fost constatată tendința de dezvoltare mai frecventă a sindromului metabolic la persoanele cu rude de gradul I afectate de diabet zaharat de tipul II ( $\chi^2 = 2,52$ ;  $p < 0,11$ ). Prezența afecțiunilor renale cronice la rudele de gradul I majora probabilitatea de apariție a sindromului metabolic la proband ( $\chi^2 = 8,93$ ,  $p < 0,005$ ), iar prezența hipertensiunii arteriale la rudele de gradul I cu certitudine sporea riscul sindromului metabolic ( $\chi^2 = 14,49$ ,  $p < 0,001$ ). Rezultatele acestea sunt în favoarea prezenței unei componente genetice puternice, legate de stările menționate, care predispune la dezvoltarea sindromului metabolic. Rămâne, însă, incert răspunsul la întrebarea: ”În cazul în care condițiile mediului ambiant sunt similare, care sunt mecanismele de realizare a predispoziției ereditare: interacțiunea unui set de gene independente cu aceste condiții sau existența unuia sau a mai multe *locus*-uri cu efecte pleiotrope?”

Observarea prevalenței mai mari ( $\chi^2 = 6,61$ ,  $p < 0,001$ ) și a gradului mai pronunțat de microalbuminurie ( $25,20 \pm 1,38$  mg/dl vs  $20,92 \pm 0,65$  mg/dl,  $p = 0,005$ ) în grupul de pacienți cu sindrom metabolic, în comparație cu pacienții fără acest sindrom, a fost un rezultat așteptat din motivul că, în grupul sindromului metabolic, au fost „concentrați” pacienții cu stările patologice, care în majoritate sunt însoțite de disfuncția endotelială (obezitatea abdominală,

dislipidemia, hipertensiunea arterială). Aceasta confirmă rezultatele obținute în alte studii consacrate estimării microalbuminuriei la pacienții cu SM [70, 113, 136]. Pe de altă parte, faptul că microalbuminuria prezintă o manifestare a disfuncției endoteliale în hipertensiune arterială [115, 126] explică diferențele dintre grupuri, obținute în studiul nostru, sugerând că în cazul sindromului metabolic pe lângă hipertensiune arterială există, probabil, și alți factori care sporesc gradul de disfuncție endotelială.

### Caracteristica insulinorezistenței

Se consideră că stările de insulinorezistență duc la accelerarea proceselor de aterogeneză prin hiperglicemie cu consecințele ei sistemice – inflamația vasculară, stimularea citokinelor inflamatorii și a mediatorilor de adeziune celulară, inhibarea funcțiilor leukocitare și stimularea stresului oxidativ și prin supresiunea efectelor sistemice metabolice și nonmetabolice ale insulinei, precum sunt reglarea metabolismului lipidic, efectele antiinflamatorii și antiapoptotice, și prin exagerarea efectului prohipertensiv al insulinei. Rezistența țesuturilor la insulină este considerată de mai mulți cercetători o dereglare primară, care stă la bază și unește componentele sindromului metabolic [7, 59, 73, 108] și o atenție sporită este concentrată vizavi de rezistență la insulină, homeostaza glucidică și rolul lor în dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Rezultatele unei serii de studii confirmă asocierile rezistenței la insulină cu frecvența sporită a evenimentelor cardiovasculare fatale și nefatale [33, 36, 118] și cu dereglările metabolice, care pot favoriza dezvoltarea cardiopatiei ischemice: diabet zaharat, hipertensiune, hipertrigliceridemie și concentrații scăzute de HDL-colesterol [62, 69]. Hiperinsulinemia este asociată cu riscul sporit de boli cardiovasculare chiar și după ajustare la valori tensionale, utilizarea medicamentelor, istoricul familial, vârstă, indexul masei corporale, fumat, consum de alcool și nivelurile de lipoproteine plasmatic.

Studiul nostru a demonstrat că, în funcție de metoda aplicată în depistarea insulinorezistenței, aceasta este prezentă la 34,0%-74,0% dintre pacienții hipertensivi examinați. O pondere atât de mare a pacienților cu insulinorezistență, în lotul hipertensivilor, presupune existența unor legături patogenetice între aceste două fenomene, care pot fi determinate reciproc.

Rezistența la insulină urmată de hiperinsulinemie poate duce la hipertensiune arterială prin efectele „nonmetabolice” ale insulinei, care includ stimularea mecanismelor simpatoadrenale și stimularea hipertrofiei musculaturii netede a arteriolelor. Insulinorezistența însoțită de obezitatea abdominală poate favoriza dezvoltarea hipertensiunii arteriale prin reducerea biodisponibilității de NO din cauza stresului oxidativ, urmată de creșterea tonusului vascular [30], concentrațiilor sporite de substanță prohipertensivă dimetilarginina asimetrică (ADMA) în urma dereglărilor la nivelul efectelor finale ale nitroxid-sintetazei (NOs) [89]. Concentrațiile sporite de insulină stimulează sistemul nervos simpatic [9]. Creșterea tonusului simpatic în urma hiperinsulinemiei [39] este urmată de producția sporită de angiotensinogen, ceea ce condiționează activarea sistemului RAAS [55]. Pe de altă parte, obezitatea viscerală, care însoțește insulinorezistența, disfuncția endotelială, activarea sistemului RAAS, concentrațiile sporite ale mediatorilor de inflamație și apneea în somn, frecvent constatate la indivizii cu sindrom metabolic, acționând în ansamblu, pot induce stimularea sistemului simpatoadrenal, vasoconstricția, creșterea volumului intravascular al lichidelor și reduce gradul de răspunsuri vasodilatatoare, și, prin urmare, pot lansa și pot menține hipertensiunea arterială la pacienții cu

sindromul metabolic [149]. Rezistența la insulină poate influența dezvoltarea HTA și prin alte mecanisme. Este cunoscut faptul că insulinorezistența este însoțită de creșterea concentrațiilor de FFA, care posedă efecte proinflamatorii, ceea ce poate produce vasoconstricția [141]. Diminuarea concentrațiilor de NO, produs de endoteliu, în stări de rezistență la insulină, poate facilita vasoconstricția produsă de FFA. Hiperinsulinemia, la indivizii cu insulinorezistență, poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și prin stimularea sporirii reabsorbției renale de sodiu [38]. Toți factorii menționați în ansamblu pot duce la apariția și la menținerea HTA la pacienții cu rezistență la insulină. Pe de altă parte, disfuncția endotelială la pacienții hipertensivi poate contribui la dezvoltarea insulinorezistenței [43].

Este remarcabil faptul că, din pacienții hipertensivi ( $n = 201$ ) incluși în analiză, cu aplicarea clasificărilor OMS, NCEP/ATP-III și IDF al sindromului metabolic, 80% au corespuns cel puțin unei clasificări a SM și 66% au corespuns criteriilor a două clasificări. Prin urmare, în grupul de pacienți hipertensivi, indiferent de clasificarea aplicată, ponderea indivizilor cu sindrom metabolic este sporită considerabil, în comparație cu grupul general din studiul de prevalență conform datelor de adresabilitate, în care ponderea acestui sindrom a constituit 23,7%. Rezultatele menționate, însoțite de datele referitoare la asocierile dereglărilor din componența sindromului metabolic, obținute în studiul de prevalență conform adresabilității, argumentează necesitatea explorării pacienților cu valori tensionale sporite în privința sindromului metabolic, în scopul aplicării intervențiilor preventive și curative timpurii în vederea reducerii riscului cardiovascular și a diabetului zaharat la acest contingent de pacienți.

Variabilitatea ponderii pacienților hipertensivi, depistați ca având sindrom metabolic prin aplicarea diferitelor clasificări, la fel, necesită explicații. După părerea noastră, variabilitatea menționată poate avea următoarele explicații. Clasificările sindromului metabolic, aplicate și comparate în studiul nostru, au fost propuse de organisme diferite, având scopuri clinice și profilactice diferite [155]. Clasificarea OMS a propus în calitate de criteriu de bază în definiția sindromului metabolic criteriul de insulinorezistență, conform conceptului G. Reaven. Scopul de bază al acestei clasificări a fost o redactare nouă a criteriilor diagnostice ale diabetului zaharat de tipul 2. Prin urmare, clasificarea sindromului metabolic al OMS din 1999 a deplasat accentele pe dereglările metabolismului glucidic, iar sindromul metabolic a fost tratat ca stare de prediabet [145]. Clasificarea NCEP/ATP-III din 2002 nu avea drept scop definirea criteriilor clinice ale sindromului metabolic, ci o redactare nouă a recomandărilor clinice pentru controlul și pentru corecția dereglărilor metabolismului lipidic. Deci, acest document a fost menit mai mult alegerii tacticilor profilactice în grupul persoanelor cu mai mulți factori de risc cardiovascular, prezenți concomitent. În definiția NCEP/ATP-III, sindromul metabolic a fost tratat ca un complex de simptome legat de un risc cardiovascular sporit. Experții NCEP/ATP-III considerau drept cauze ale dezvoltării acestui sindrom obezitatea, activitatea fizică redusă, factorii genetici, și nu luau în considerare riscul cardiovascular sporit legat de LDL. Prin urmare, scopul principal al ATP-III a constat în precizarea valorilor-limită ale factorilor de risc cardiovascular și în propunerile referitoare la căile de corijare ale acestora, prin modificarea stilului de viață și prin tratamentul medicamentos [109]. Clasificarea IDF din 2005 a propus o redactare nouă a criteriilor diagnostice ale sindromului metabolic. O poziție principial nouă a fost declararea obezității abdominale drept criteriu de bază în diagnosticarea SM, cu precizarea etnic specifică a parametrilor

de circumferință a abdomenului, HDL și ale glicemiei bazale. La prezentarea ultimei clasificări la Congresul Internațional în Prediabet și Sindrom Metabolic din Berlin (2005) și la cel de-al 75-lea Congres al Societății Europene de Ateroscleroză din Praga, în mod special se sublinia faptul că complicațiile macrovasculare (CPI, IM și ictusul) sunt cauza principală de decese la pacienții cu sindrom metabolic și cu diabet [71]. Așadar, criteriile diferite de diagnostic al sindromului metabolic, în definițiile propuse de diferite organisme internaționale, provenite din scopuri diferite, produc diferențele, care apar la estimarea proporției de pacienți cu sindrom metabolic. Indiferent de clasificările aplicate, sindromul metabolic rămâne un cluster de factori, care au o bază patogenetică comună. În pofida celor menționate anterior, fiecare dintre componentele sindromului metabolic, separat sau în asociere cu alte componente, influențează considerabil riscul maladiilor cardiovasculare și al diabetului zaharat [155]. Reieșind din rezultatele obținute la acest capitol, se poate concluziona că, independent de clasificarea sindromului metabolic utilizată, cele mai robuste rezultate în determinarea insulinorezistenței sunt obținute prin metoda de estimare a insulinorezistenței prin dozarea insulinei în ser, urmată de dozarea peptidei C în ser și de metoda HOMA.

#### Caracteristica clinică a sindromului metabolic la pacienții hipertensivi

Atenția deosebită pentru clusterul de factori de risc cardiovascular, cuprins în sindromul metabolic, este condiționată prin faptul că prezența lui este asociată cu o morbiditate și cu o mortalitate sporită din cauze cardiovasculare și prin diabet zaharat. O serie de dovezi sugerează că componentele sindromului metabolic, acționând concomitent în mod sinergic, sporesc riscul de dezvoltare a maladiilor cardiovasculare de aproximativ 2 ori, la indivizii fără boli cardiovasculare preexistente, și de cca 4 ori, la pacienții cu anamneză cardiovasculară agravată. Concomitent, riscul diabetului zaharat de tip 2, la indivizii cu sindrom metabolic, este sporit de cca 7,5 ori [7, 59, 73, 79, 110, 124]. Chiar și indivizii, care au numai 1 sau 2 componente ale SM, au un grad sporit de risc de deces din cauza cardiopatiei ischemice și din alte cauze cardiovasculare. Sindromul metabolic *ad integrum* este considerat de unii autori un predictor mai bun de mortalitate prin cardiopatie ischemică și alte boli cardiovasculare, precum și din toate cauzele decât componentele individuale ale acestui sindrom [95]. Analiza a 11 studii de prevalență a SM efectuate în Europa a demonstrat că europenii nondiabetici cu SM au un risc sporit de deces din toate cauzele, în special din cauze cardiovasculare [68].

Sarcina de bază a acestui compartiment al lucrării a constat în depistarea trăsăturilor clinice specifice sindromului metabolic la pacienții hipertensivi.

În grupul de pacienți hipertensivi, obezitatea viscerală se diagnostică la 84,4%, după circumferința abdomenului, și la 90,9%, conform raportului abdomen/coapsă. În studiul de prevalență a SM, în funcție de adresabilitate, acest indicator a constituit doar 71,7%. Prin urmare, una din trăsăturile care deosebesc pacienții hipertensivi cu SM este prevalența mai mare a obezității abdominale. Dacă valorile colesterolului total în studiul de prevalență s-au distribuit după cum urmează:  $\leq 5,0$  mmol/l – la 67,9%; 5,0-6,5 mmol/l – la 24,7%;  $> 6,5$  mmol/l – la 7,4% dintre pacienții din lotul studiat, atunci în grupul hipertensivilor ele s-au distribuit în felul următor:  $\leq 5,0$  mmol/l – la 0,0%; 5,0-6,5 mmol/l – la 22,1%;  $> 6,5$  mmol/l – la 77,9%. Dacă în studiul de prevalență SM a fost diagnosticat în 23,7% din cazuri, în grupul hipertensivilor acest procent a constituit 52,0%. Prin urmare, poate fi constatat faptul

că, la pacienții cu hipertensiune arterială, sindromul metabolic este atestat de 2 ori mai frecvent decât în populația generală și acest grup de pacienți se prezintă mai frecvent cu obezitate viscerală și cu un grad semnificativ mai mare de hipercolesterolemie. Este interesant faptul că, în pofida lipsei de diferențe semnificative ale IMC între grupul HTA cu SM și grupul HTA fără SM, obezitatea viscerală a fost constatată la 100% în primul grup de pacienți (criteriu de diagnostic) și doar la 67,7% dintre pacienții din grupul doi.

Din patologiile concomitente, infarctul miocardic se constata mai frecvent în grupul hipertensivilor cu SM, în comparație cu grupul hipertensivilor fără SM (respectiv 30,0% și 5,4%,  $p < 0,05$ ). Deși diferența nu a atins valori de semnificație statistică, ictusul cerebral se constata în grupul hipertensivilor cu SM de 2 ori mai frecvent decât în grupul hipertensivilor fără SM. În grupul hipertensivilor cu SM, prevalența diabetului zaharat de tipul II era semnificativ mai mare decât în grupul hipertensivilor fără SM (respectiv 45,0% și 8,1%,  $p < 0,001$ ). Calcularea riscurilor relative (RR) ale complicațiilor a relevat că riscul relativ al diabetului zaharat de tipul 2 la pacienții cu SM, constituie  $RR=5,57$  ( $p < 0,001$ ), riscul relativ al ictusului cerebral constituie  $RR=2,13$  ( $p < 0,087$ ), iar riscul relativ al infarctului de miocard este de  $RR=5,55$  ( $p < 0,013$ ). Cele expuse sugerează că, independent de prezența hipertensiunii arteriale, sindromul metabolic este legat de riscul sporit de infarct miocardic, ictus cerebral și diabet zaharat de tipul II. Aceasta argumentează necesitatea explorării clinice și celei paraclinice mai aprofundate a pacienților hipertensivi, în scop de depistare a sindromului metabolic, gradare precisă a riscului cardiovascular la acești pacienți și de adoptare a unei conduite proactive nonfarmacologice și medicamentoase a factorilor de risc cardiovascular.

Rezultatele obținute în studiul nostru demonstrează că cea mai accesibilă metodă de *screening* în privința sindromului metabolic, la pacienții hipertensivi la etapa oficiului medicului de familie, este măsurarea circumferinței abdominale. Aceasta poate fi utilizată pentru evidențierea inițială a pacienților care vor necesita explorări suplimentare în vederea diagnosticării sindromului metabolic (aprecierea glicemiei, colesterolului total, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului etc.). Raportul abdomen/coapsă, de asemenea, era aplicabil în *screening*-ul versus sindrom metabolic la hipertensivi, demonstrând o diferență statistic semnificativă dintre hipertensivi cu SM și hipertensivi fără acest sindrom (respectiv,  $2,1 \pm 0,08$  și  $1,9 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ).

La estimarea factorului de poverii ereditare nu au fost observate diferențe dintre grupuri, în ceea ce privește cauzelor de deces ale rudelor de gradul I ale pacienților. Analiza cauzelor de deces prematur, însă, a relevat că rudele de gradul I ale pacienților din grupul hipertensivilor cu SM au decedat prematur din cauze cerebrovasculare mai frecvent decât rudele pacienților din grupul hipertensivilor fără SM ( $p < 0,01$ ). Ceea ce se referă la alte cauze cardiovasculare, diferența nu a fost stabilită.

Compararea rezultatelor examenului biochimic efectuat la pacienții din grupurile HTA cu SM și HTA fără SM a relevat că, în primul grup, se observau valori statistic semnificativ mai mari de concentrație a proteinei generale în sânge ( $p < 0,001$ ), glicemie *à jeun* ( $p < 0,0001$ ), precum și un nivel considerabil redus de HDL-colesterol ( $p < 0,05$ ). Concentrațiile sangvine de acid uric, colesterol total și de proteină C-reactivă au fost mai mari în grupul hipertensivilor cu SM, deși diferențele dintre grupuri nu erau statistic semnificative. Prin urmare, pacienții hipertensivi cu SM se deosebeau de pacienții hipertensivi fără SM prin hiperglicemie și profilul lipidelor sangvine, cu un potențial mai sporit de aterogenitate.

Examinarea vaselor magistrale ale capului, cu aplicarea metodei Doppler + 2D-duplex nu a depistat diferențe statistic

semnificative dintre grupurile examinate versus numărul de vase cerebrale afectate prin ateroscleroză. Excepție a fost observată doar pentru afecțiunile cvadrivascularare, care au fost constatate mai frecvent în grupul hipertensivilor fără SM. Gradul de îngroșare a complexului intima-media al arterelor carotide a fost similar în ambele grupuri. Plăcile aterosclerotice ecografic, clasificate ca fiind de consistență moale, au fost depistate frecvent în ambele grupuri. Plăci aterosclerotice de consistență mixtă au fost înregistrate mai frecvent în grupul pacienților hipertensivi cu SM ( $p < 0,05$ ). De asemenea, a fost observată o tendință de afectare aterosclerotică a arterelor cerebrale de calibrul mai mare, la pacienții hipertensivi cu SM. În acest grup era constatată stenoza de un grad mai avansat la nivelul arterelor carotide comune, atunci când, în grupul hipertensivilor fără SM, afectării mai pronunțate au fost supuse arterele carotide interne. În general, se consideră că plăcile moi și mixte sunt mai vulnerabile la acțiunea factorilor de destabilizare și mai frecvent produc rupturi tentoriale cu consecințe aterotrombotice [88, 91, 94]. Reieșind din cele expuse, se poate de concluzionat că pacienții hipertensivi cu SM se deosebesc de cei hipertensivi fără SM prin afecțiuni aterosclerotice ale vaselor de calibrul mai mare și prin gradul mai avansat de evoluție a afecțiunilor, cu un potențial sporit de complicații de caracter aterotrombotic. Această concluzie este în concordanță cu faptul că, în studiul nostru, la pacienții hipertensivi cu SM ictusul cerebral se constată de 2 ori mai frecvent și infarctul miocardic – de 5,6 ori mai frecvent decât în grupul hipertensivilor fără SM.

Evaluarea comparativă a rezultatelor examenului ecocardiografic, efectuat în două grupuri, cu scop de elucidare a diferențelor dintre pacienții hipertensivi cu SM și pacienții hipertensivi fără SM a relevat tendința de hipertrofie mai pronunțată a miocardului ventriculului stâng, la pacienții hipertensivi cu SM. Deși diferențele nu erau statistic semnificative, în grupul hipertensivilor cu SM grosimea SIV a constituit în medie  $11,82 \pm 0,52$  mm, iar în grupul hipertensivilor fără acest sindrom –  $11,10 \pm 0,46$  mm. Grosimea PPVS la hipertensivi cu SM și la hipertensivi fără SM a constituit în medie, respectiv,  $11,24 \pm 0,36$  mm și  $11,09 \pm 0,41$  mm, deși valorile tensionale practic nu se deosebeau între grupuri. Aceasta susține ipoteza că, în cadrul sindromului metabolic, se declanșează o serie de mecanisme patologice, care cauzează hipertrofia musculaturii vasculare netede și, posibil, a miocardului.

#### **Variantele polimorfe ale genelor din sistemele RAAS, NOs, ale insulinei și ale interleukinei-6 în relație cu componentele sindromului metabolic, diabetul zaharat și cu riscul cardiovascular**

##### **Polimorfismele genelor din sistemul RAAS**

În studiul nostru frecvențele de genotipuri ale enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), cu inserție sau cu deleție a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei, s-au distribuit în felul următor: II – 23%; DD – 24%; ID – 53%. Datele existente la moment, cu privire la frecvențele genelor ECA pentru pacienții fără maladii cardiovasculare din populația studiată, comunică frecvențele II – 32%, DD – 12% și ID – 56% [74]. Astfel, la pacienții hipertensivi, care au alcătuit lotul nostru de studiu, se poate constata o frecvență de două ori majorată a genotipului DD.

În lotul studiat *portajul* alotipului D, la pacienții hipertensivi, a fost legat de valorile sporite ale IMC, hipercolesterolemie, numărul mai mare de criterii ale sindromului metabolic prezente și de probabilitatea mai mare de ictusuri și de infarcte de miocard suportate. Studiile efectuate în unele populații confirmă legătura între *portajul* alotipului D al genei ECA cu HTA și obezitatea

abdominală [131], IMC și dereglările metabolismului glucidic și lipidic în sindromul metabolic, precum și cu sindromul metabolic ca entitate în populația generală și la pacienții cu DZ de tipul 2 [8, 86], deși în alte populații această legătură nu a putut fi atestată la pacienții diabetici [27] sau la pacienții hipertensivi [99], iar în populația chineză și în populația din regiunea Moscovei sindromul metabolic se asocia cu frecvența mai mare a alelei I [100, 139]. Metaanalizele publicate indică că polimorfismul I/D al genei ECA este legat cu ictusul cerebral la asiatici [11] și la europoizi [127], deși în unele populații legătura nu a putut fi confirmată [13, 35, 142].

Legătura între alotipul D și cardiopatia ischemică a fost descrisă în mai multe studii, inclusiv la populația din mun. Chișinău [4, 74, 151], deși la pacienții diabetici legătura între *portajul* acestui alotip cu restenoza arterelor coronariene nu a fost depistată [61]. Este interesant faptul că însuși polimorfismul ECA și nu activitatea catalitică a enzimei este legat de manifestările CPI [52], iar *portajul* variantei DD este asociat cu concentrațiile circulante sporite ale PAI-1, astfel influențând sistemul de fibrinoliză și contribuind la crearea stărilor protrombotice [80]. Aceasta poate fi una dintre explicațiile legăturii acestui alotip cu probabilitatea mai mare de ictusuri și de infarcte la purtătorii lui.

Genotipurile polimorfe ale receptorului angiotensinei II de tipul 1 (AGTR-1) în lotul nostru de studiu s-au distribuit în felul următor: AA – 47%; CC – 12,5%; AC – 40,5%. Din datele cu privire la distribuția genotipurilor AGTR-1 la pacienții fără afecțiuni cardiovasculare, reies frecvențele AA – 69,8%; CC – 7,8%; AC – 23,4% [74]. Astfel, poate fi observată frecvența de cca 2 ori mai mare a genotipului AC în lotul pacienților hipertensivi, incluși în lotul nostru de studiu.

*Portajul* genotipului CC al receptorului AGTR-1 în studiul nostru a fost legat de un grad mai mare de obezitate, *portaj* al genotipului AC – cu prezența mai multor componente ale sindromului metabolic și cu dereglările mai pronunțate ale metabolismelor glucidic și lipidic. Totodată, genotipul CC era asociat cu frecvența mai mare de ictusuri cerebrale, indurația și cu îngroșarea complexului intima-media arterelor magistrale ale capului. În studiul lui Abdollahi M. (2005), efectuat pe un lot de 378 de pacienți, cu sindrom metabolic din Marea Britanie, se comunica că genotipul AGTR-1 1166 CC a fost asociat cu trăsături favorabile metabolice în relație cu riscul cardiovascular [2]. Într-un studiu mai recent, același autor comunică că *portajul* genotipului CC este asociat cu sindromul metabolic, însă interacțiunile acestui genotip cu SNP în alte regiuni ale genei pot modifica aceste relații [3]. În literatură există indicații că *portajul* alotipului C al receptorului AGTR-1 în poziția 1166 contribuie la sporirea riscului de diabet zaharat, complicat prin hipertensiune arterială [148]. Acest polimorfism este asociat cu frecvența mai mare a ictusului ischemic la fumătorii hipertensivi [134]. Asocierea lui cu genotipul DD al ECA este legată cu riscul sporit de ictus ischemic în bazinul vaselor cerebrale mici [135], deși unele publicații susțin că riscurile de ictus ischemic, conferite de aceste polimorfisme, sunt independente atât unul de altul, cât și de factorii comuni de risc cardiovascular, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul sau nivelul de colesterol sangvin [102].

Deși primele lucrări nu au putut stabili legături între polimorfismul A1166C al genei receptorului AGTR-1 cu cardiopatia ischemică [51], ulterior a fost demonstrat că acest polimorfism este legat de prevalența CPI, independent de prezența hipertensiunii arteriale [78] și de gradul de severitate a manifestărilor cardiopatiei ischemice [133]. Mai mult, Ye, S. et al. (2003) au reușit să demonstreze că genotipurile DD al ECA și CC al AGTR-1 se află

în relații de interacțiune, condiționând nu numai susceptibilitatea la cardiopatia ischemică, ci și variabilitatea interindividuală a procesului aterosclerotic în arterele coronariene [150].

Prin urmare, rezultatele obținute în studiul nostru, în general, sunt în concordanță cu rezultatele studiilor polimorfismului A1166C al genei AGTR-1, deși nu am reușit să evidențiem legătura între *portajul* genotipului CC cu cardiopatia ischemică.

#### Polimorfismele genei NOS

În literatură există indicații vizavi de legătura între polimorfismul nitroxid-sintetazei (NOS), sindromul metabolic și diabetul zaharat de tipul 2, ce presupune că polimorfismul NOS este un factor de risc în rezistența la insulină, hiperinsulinemie și în diabetul zaharat de tipul 2 [56, 103]. Totodată, există indicații la faptul că polimorfismul genei NOS este legat cu obezitatea și cu sindromul metabolic la pacienții hipertensivi [42, 76].

În studiul nostru *portajul* genotipului AA al NOS3 a fost legat de gradul mai pronunțat de obezitate, valori mai mari de tensiune arterială care, în general, corespunde rezultatelor studiilor efectuate în baza altor populații. Totodată, purtătorii genotipului AA al NOS3 aveau tendința de a face mai frecvent ictus cerebral și, statistic semnificativ, mai rar – infarct de miocard. *Portajul* acestui genotip a demonstrat tendința de a fi legat pozitiv cu indurația complexului intima-media, însă negativ cu suprafața lui neregulată. Publicațiile recente susțin că polimorfismul NOS este legat de grosimea complexului intima-media datorită interacțiunilor NOS cu  $\beta_3$ -subunitatea proteinei G [18], ceea ce ar putea explica rezultatele obținute în acest sens în studiul nostru. Cel puțin în populația italiană, anume asocierea genotipului AA cu alela C, în poziția 786 a regiunii promotorii a NOS, este legată cu riscul de 4 ori mai mare al CPI și cu gradul semnificativ mai mare de afectare a arterelor coronariene prin ateroscleroză [24]. În studiul nostru nu au fost făcute explorări coronarografice, însă, după frecvența infarctelor de miocard în funcție de *portajul* genotipurilor, noi nu putem confirma aceste rezultate.

Anterior a fost demonstrat că polimorfismul NOS4a/b este asociat cu variabilitatea concentrațiilor NO, iar polimorfismul A/G nu afectează producția de NO, însă este pozitiv asociat cu obezitatea, trigliceridele sangvine și cu LDL-colesterolul [66]. *Portajul* genotipului NOS4 aa a fost legat în studiul nostru de gradele mai avansate ale hipertensiunii arteriale, iar *portajul* genotipurilor ab și bb – de gradele mai avansate de obezitate, în special, cea viscerală; de valorile glicemiei optime, și de diabetul zaharat de tipul 2. Suplimentar, purtătorii genotipurilor ab și bb aveau tendința de a face mai frecvent infarcte de miocard, iar purtătorii genotipului aa aveau tendința de a face mai frecvent ictusuri cerebrale. Rămâne însă confuz momentul, care sunt mecanismele care provoacă legătura polimorfismului NOS cu afectarea unuia sau a altui bazin vascular, cauzând risc sporit de ictusuri cerebrale sau de infarcte miocardice, la purtătorii anumitor genotipuri ale NOS. Probabil, răspunsul la această întrebare se regăsește în interacțiunile de tipul genă-genă între reprezentanții diferitelor sisteme implicate în patogenia aterosclerozei.

#### Polimorfismele genelor insulinei și ale substratului 1 al receptorului insulinei

Analiza *portajului* diferitelor genotipuri ale insulinei, cu particularități metabolice, nu a relevat diferențe semnificative dintre purtătorii genotipurilor III/III, I/III și I/I în privința distribuției gradelor de obezitate, a obezității abdominale și a gradelor de hipertensiune. Lucrările recente bazate pe loturi substanțiale de pacienți, de asemenea, nu au depistat legături între polimorfismul *Variable number of tandem repeats* (VNTR) al genei insulinei cu

indicii dimensiunilor corpului și gradul de obezitate la persoanele de vârstă medie [121], însă cercetările bazate pe loturi reprezentative de copii și de adolescenți afirmă că această legătură există la începutul vieții și în adolescență, iar *portajul* alotipului I, în special în stare homozigotă, cauzează excesul masei corporale și predispune la dezvoltarea sindromului metabolic la copiii supraponderali și obezi. Se presupune că acest fenomen se datorează profilului modificat de secreție a insulinei, care este cauzat genetic [65, 122]. În acest context, este interesant faptul că, în lucrarea noastră, 100% din purtătorii genotipului I/I manifestau cel puțin o dereglare din componența sindromului metabolic versus 92,4% din purtătorii genotipului III/III și 96,3% din purtătorii genotipului I/III ( $p_{(I/III/III)} < 0,05$ ;  $p_{(I/I-III)} < 0,05$ ). Prin urmare, polimorfismul VNTR al genei insulinei poate fi legat nu cu obezitatea *per se*, ci cu profilul metabolic glucidic și cu cel lipidic predispozant pentru dezvoltarea rezistenței la insulină și SM, în special la copii și la persoane tinere.

În studiul nostru nu au fost observate diferențe statistic semnificative dintre grupurile de purtători ai diferitelor genotipuri, în ceea ce se referă la hiperglicemie și la valori optime ale colesterolului total. Aceste rezultate sunt în concordanță cu rezultatele studiilor recente în domeniu, efectuate în baza populațiilor diferite, care menționează legătura acestui tip de polimorfism cu masa corporală la naștere, însă nu și cu trăsăturile metabolice caracteristice diabetului zaharat de tipul 2 [90, 101]. O singură publicație, în care a fost relatată legătura polimorfismului VNTR al insulinei, menționează că acest polimorfism este responsabil doar pentru 6,6% din cazuri de diabet în populația studiată [97]. Studiul asociațiilor polimorfismului genei insulinei cu indicii antropometrici (IMC, raportul abdomen/coapsă), fiziologici (TA) și biochimici (glicemia bazală, insulina serică, profilul lipidelor, indicii sensibilității la insulină și ai funcției celulelor  $\beta$  pancreatice) la 5646 de indivizi, născuți în Finlanda în 1966, nu au relevat legături semnificative între polimorfismul genei insulinei cu parametrii studiați [17]. Datele noastre sunt în concordanță cu rezultatele publicațiilor citate. În literatura accesibilă nu am găsit publicații referitoare la riscul infarctului miocardic sau al ictusului cerebral în legătură cu polimorfismul genei insulinei, deși datele obținute în studiul nostru sugerează existența legăturii, cel puțin la nivel statistic, a polimorfismului studiat cu frecvența infarctelor de miocard.

Lucrările publicate în ultimii ani relatează faptul că polimorfismul substratului 1 al receptorului insulinei (IRS-1) este important în procesele de activare completă a fosfoinositid-3 kinazei (PI3K) și de mediere a translocării receptorului GLUT4 ca răspuns la acțiunea insulinei, ceea ce poate modifica semnalizarea metabolică a insulinei la pacienții cu diabet zaharat de tipul 2 [40], iar la hipertensivi este legat de rezistența la insulină și de indexul masei corporale [119]. Rezultatele studiului nostru, în care gradele extreme de obezitate au fost înregistrate numai la purtătorii alotipului R (genotipurilor IR și RR, respectiv, 6,5% și 6,7%) ( $p_{(II-IR)} < 0,05$ ;  $p_{(II-RR)} < 0,01$ ) confirmă rezultatele publicate anterior de alți cercetători. Mai mult, *portajul* alotipului R în studiul nostru a fost legat de gradele extreme de hipertensiune, fapt care poate fi explicat prin fenomenul de clusterizare a obezității cu o hipertensiune arterială. În literatură există indicații la faptul că polimorfismul genelor IRS-1 și al IRS-2 poate modifica răspunsul organismului la modificările stilului de viață prin schimbarea masei corporale, însă nu și tranziția de la toleranța dereglată la glucoză la diabetul zaharat de tipul 2 [84]. Pe de altă parte, a fost demonstrată legătura polimorfismului G972R al genei IRS-1 cu

sensibilitatea redusă la insulină, la pacienții obezi, ceea ce poate indica la interacțiunea variantelor polimorfe ale genei și obezitate în sensul reducerii sensibilității la insulină [15]. În studiul nostru nu au fost observate diferențe statistic semnificative dintre purtătorii diferitelor alotipuri ale IRS-1 versus indici de obezitate abdominală, glicemie bazală, concentrație de colesterol sangvin, diabet zaharat și număr de componente ale sindromului metabolic. Ultima este în concordanță cu datele publicate anterior.

Genotiparea a 3684 de reprezentanți, selectați din cohorta de cca 23000 de indivizi, a relevat că pacienții cu varianta 972Arg a IRS-1 aveau concentrații mai mari de insulină serică ( $p=0,024$ ) și concentrații reduse de trigliceride în plasmă ( $p=0,001$ ), în comparație cu nepurtătorii acestei variante. Asociațiile menționate au fost mai pronunțate în grupul pacienților cu IMC sporit, deși statistic nesemnificativ. Așadar, rezultatele genotipării într-un lot mare de indivizi au demonstrat că polimorfismul IRS-1 Gly972Arg este legat de concentrațiile bazale mai mari de insulină și de concentrațiile mai reduse de trigliceride. Se presupune că impactul polimorfismului genei IRS-1 în dezvoltarea dereglărilor metabolice și, în special, în obezitate, nu este atât de semnificativ cum a fost presupus anterior [75]. Abate N. et al. însă, nu au putut observa diferențe în frecvența variantelor polimorfe Gly972Arg ale IRS-1 în diferite populații, în funcție de sensibilitatea la insulină [1]. În studiul nostru, *portajul* alelei R (grupele IR și RR) a fost legat de hiperglicemie de două ori mai frecvent (54,2%) decât lipsa acestei alele (25,0%, grupa II), ( $p < 0,05$ ). Rezultatele controversate pot fi explicate prin faptul că PPAR $\gamma$ 2 funcționează diferit pe fundalul diferitelor variante ale polimorfismului Gly972Arg ale IRS-1 [132].

Deși în studiul nostru diferențe statistic semnificative dintre grupurile comparate vizavi frecvența și clasele funcționale ale anginei pectorale nu au fost atestate, frecvența infarctelor de miocard la purtătorii genotipului II a constituit 43,8%, la purtătorii genotipului RR – 25% și la purtătorii genotipului IR – 6,6% ( $p_{(II-IR)} < 0,01$ ). Diferențele au fost veridice atât în infarctele suportate o singură dată ( $p_{(II-IR)} < 0,05$ ), cât și în infarctele de miocard repetate ( $p_{(II-IR)} < 0,05$ ). Studiile efectuate în anii '90 ai secolului XX au demonstrat că mutația Gly972Arg a genei IRS-1 prezintă un factor de risc independent al cardiopatiei ischemice. Mutația menționată substanțial sporește riscul CPI la persoanele obeze și la pacienții cu manifestările sindromului metabolic, iar purtătorii ei aveau profilul lipidelor aterogen, ceea ce a permis implicarea potențială a acestui polimorfism în patogenia dereglărilor lipidice asociate cardiopatiei ischemice [14]. Studiul efectuat de Liu R. et al. în populația chineză de vârstă a treia, de asemenea, a relevat legătura polimorfismului genei IRS-1 cu cardiopatia ischemică [92]. Așadar, rezultatele noastre sunt în concordanță cu rezultatele în domeniu obținute de alți cercetători în alte populații ale lumii.

Studiul polimorfismului IRS-1, la 1018 indivizi sănătoși, cu vârstele cuprinse între 40 și 65 de ani, efectuată de Holz B. et al. a demonstrat că prezența alelei Arg972 este asociată cu valorile mai mici ale complexului intima-media în arterele carotide, care era asociat cu concentrațiile mai reduse ale apolipoproteinei B la purtători, și efectul protector al acestei mutații era mai pronunțat în cazul valorilor tensionale sistolice sporite [67]. În studiul nostru numărul de ictusuri cerebrale suportate nu se deosebea veridic în grupurile comparate, însă afecțiunile aterosclerotice bivasculare se depistau la 14,3% dintre purtătorii genotipului II, la 7,7% dintre purtătorii genotipului RR și la 0,0% dintre purtătorii IR ( $p_{(II-IR)} < 0,05$ ). Deosebiri în grupuri în ceea ce se referă la grosimea complexului intima-media nu au fost constatate. Această diferență



poate fi explicată prin faptul că în studiul Holz B. et al. au fost examinați indivizi sănătoși, iar în studiul nostru au fost incluși pacienți hipertensivi, la care ponderea dereglărilor metabolice proaterogene este sporită.

#### Polimorfismul genei interleukinei-6

Studiul nostru a demonstrat că gradele extreme de obezitate, în grupul examinat, se constată la 14,8% dintre purtătorii genotipului BB, la 5,1% dintre purtătorii genotipului AB și nici la unul (0,0%) dintre purtătorii genotipului AA ( $p_{(AA-BB)} < 0,01$ ,  $p_{(AA-AB)} < 0,05$ ) al genei interleukinei-6 (IL-6). Diferențe statistice semnificative referitoare la frecvența obezității abdominale, concentrațiile colesterolului total, valorile glicemiei optime sau la diabet zaharat nu au fost înregistrate. Cel puțin un criteriu de diagnosticare a sindromului metabolic a fost atestat mai frecvent (68,8%) la purtătorii genotipului BB, însă trei criterii pozitive și mai multe, prezente concomitent la un pacient, au fost constatate mai frecvent la heterozigoții AB (33,3%) ( $p_{(AA-AB)} < 0,05$ ,  $p_{(BB-AB)} < 0,05$ ). Lucrările recente demonstrează convingător legătura polimorfismului genei IL-6, cu dereglările metabolice proaterogene. A fost constată legătura polimorfismului IL-6 -174G > C atât cu concentrațiile serice ale IL-6 cât și cu IMC sporit la pacienții cu diabet zaharat de tipul 2 [129, 130]. Rezultate similare au fost obținute în studiul KORA S4, care a inclus 878 de persoane normoglicemice [58]. Hamid Y.H. et al., în baza examinării a 7553 de europeni din Danemarca, comunică că alela 174-G este asociată cu rezistență la insulină ( $p < 0,02$ ) și cu dislipidemia ( $p < 0,007$ ), iar alela C-572 este asociată cu concentrațiile sporite ale insulinei serice în urma testului oral de toleranță la glucoză (TTGO) ( $p < 0,0005$ ). Genotipurile complexe și analiza haplotipurilor a 3 variante ale promotorului IL-6 a demonstrat asocieri cu diabetul zaharat de tipul 2 ( $p < 0,002$ ), obezitatea ( $p < 0,02$ ) și cu sindromul metabolic ( $p < 0,01$ ) astfel sugerând ideea că polimorfismele de un singur nucleotid, în regiunea promotorie a genei IL-6, pot fi asociate cu o serie de trăsături ale sindromului metabolic la europoizi [63]. La pacienții din lotul studiat, valorile glicemiei bazale mai mari de 6,1 mmol/l au fost înregistrate la 38,4% dintre purtătorii genotipului AA, 38,4% dintre purtătorii genotipului AB și numai la 19,2% dintre purtătorii genotipului BB ( $p_{(AA-BB)} < 0,05$ ). Similar, concentrațiile sporite de trigliceride sangvine ( $\geq 1,7$  mmol/l) au fost depistate la 47,4% dintre purtătorii genotipului AA, la 37,8% dintre purtătorii genotipului AB și numai la 8,3% dintre purtătorii genotipului BB ( $p_{(AA-BB)} < 0,05$ ,  $p_{(BB-AB)} < 0,05$ ). Criteriul IDF *Concentrația bazală a glucozei în plasmă*  $\geq 5,6$  mmol/l sau *diagnosticul de diabet tip 2 stabilit anterior* a fost pozitiv la 52,9% dintre purtătorii genotipului AA, la 48,0% dintre purtătorii genotipului AB și numai la 20,0% dintre purtătorii genotipului BB ( $p_{(AA-BB)} < 0,01$ ,  $p_{(BB-AB)} < 0,01$ ). Aceste date susțin conceptul că polimorfismul genei IL-6 este asociat cu o serie de trăsături ale sindromului metabolic. Se presupune că polimorfismul promotorului IL-6 174-G/C reprezintă un marker care poate ajuta identificarea timpurie a indivizilor „vulnerabili”, aflați la un grad sporit de risc al maladiilor legate de vârstă și de obezitate [34].

#### Concluzii

Din rezultatele studiului efectuat, reiese că prevalența dereglărilor din componența sindromului metabolic, legate de dezvoltarea diabetului zaharat și de progresia accelerată a afecțiunilor aterosclerotice, este semnificativă în toate populațiile studiate până în prezent. Republica Moldova nu prezintă o excepție în acest sens. Rămâne însă insuficient studiată problema legăturilor reciproce între statutul social, stilul de viață, caracterul de alimentație și apariția

acestor dereglări. Opinia răspândită conform căreia dereglările metabolice proaterogene și prodiabetice, precum dereglarea toleranței la glucoză, dislipidemia, obezitatea predominantă în țările economic dezvoltate ar trebui să fie revăzută. Rezultatele studiului CINDI și datele proprii demonstrează convingător că aceste dereglări au în Republica Moldova o prevalență similară țărilor dezvoltate. Prin urmare, acest aspect al problemei necesită o cercetare ulterioară în scopul elaborării măsurilor profilactice primare și secundare la nivel populațional.

Rezultatele studiilor în domeniu, efectuate în alte țări, și datele proprii demonstrează că dereglările metabolice au tendința de a se manifesta în clustere. Acest fenomen a fost convingător demonstrat în studiul nostru, fiind mult mai pronunțat în lotul de pacienți cu valorile tensionale sporite. Suplimentar, la pacienții cu dereglări metabolice, care se încadrează în definiția sindromului metabolic după IDF, riscurile dezvoltării de diabet zaharat de tipul 2, infarcte de miocard și de ictusuri cerebrale au fost sporite vădit. Acest aspect este important în determinarea rațională a contingențelor de populație cu risc sporit de dezvoltare a diabetului zaharat de tipul 2 și a complicațiilor cardiovasculare, în elaborarea criteriilor cost-eficiente pentru determinarea grupurilor de examinare activă mai aprofundată în elucidarea timpurie și în corijarea factorilor de risc. Pe de altă parte, în literatură există indicații la faptul că prezența dereglărilor constituente ale sindromului metabolic ca atare influențează evoluția clinică a complicațiilor cerebrovasculare și statutul cognitiv al indivizilor cu acest sindrom [12]. Direcția menționată de cercetare, probabil, va avea o valoare aplicativă substanțială din motivul că tratamentul factorilor de risc, componente ale sindromului metabolic, poate duce la reducerea riscului de complicații înainte de apariția diabetului zaharat [106].

Fenomenul de insulinorezistență, conform opiniei majorității cercetătorilor, prezintă veriga principală în dezvoltarea dereglărilor metabolice, care condiționează accelerarea aterosclerozei, însă mecanismele de dezvoltare a insulinorezistenței ca atare rămân insuficient elucidate atât din perspectiva consecutivității antrenării mecanismelor patogenetice, care duc la dezvoltarea lui, cât și din perspectiva mecanismelor genetice predispozante. În studiul nostru nu a putut fi identificată o singură genă cu efect major în dezvoltarea sindromului metabolic, deși o serie de gene manifestă legături cu anumite componente ale acestui sindrom la hipertensivi. Rezultatele obținute în lucrările studiate, de asemenea, demonstrează faptul că sindromul metabolic este o stare multifactorială, dezvoltarea căreia implică factorii genetici, factorul stilului de viață și factorul mediului. Identificarea altor gene candidate, implicate în dezvoltarea sindromului metabolic, va permite studierea mai aprofundată a interacțiunilor intergenice, importante în dezvoltarea acestui complex dismetabolic, precum și a interacțiunilor stil de viață, factori ai mediului și polimorfism al genelor candidate. Cercetările de acest gen vor necesita loturi de studiu reprezentative mult mai extinse pentru identificarea interacțiunilor menționate. În acest context, studiile de caracter geniticoepidemiologic și cele care vor implica familiile în calitate de unități de studiu vor fi de o valoare majoră.

O direcție de perspectivă în studierea bazelor genetice ale dereglărilor complexe din componența sindromului metabolic și a complicațiilor acestuia este scanarea întregului genom pentru stabilirea de *locus* ale însușirilor cantitative (*Quantitative Trait Locus*, QTL). Lucrările în acest domeniu, efectuate în ultimul deceniu în diferite populații cu utilizarea tehnicilor respective de analiză a genomului, deja au produs rezultate promițătoare [48, 82, 93, 112, 128, 137].

### Bibliografie

1. Abate N., Carulli L., Cabo-Chan A. Jr. et al. Genetic Polymorphism PC-1 K121Q and Ethnic Susceptibility to Insulin Resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88 (12): 5927-5934.
2. Abdollahi M. R., Gaunt T. R., Syddall H. E. et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and metabolic syndrome traits. *J. Med. Genet.*, 2005; 42(5): 396-401.
3. Abdollahi M. R., Lewis R. M., Gaunt T. R. et al. Quantitated transcript haplotypes (QTH) of AGTR1, reduced abundance of mRNA haplotypes containing 1166C (rs5186:A>C), and relevance to metabolic syndrome traits. *Human Mutation*, 2007; 28(4): 365-373.
4. Acarturk E., Attila G., Bozkurt A. et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in coronary artery disease in southern Turkey. *J. Biochem. Mol. Biol.*, 2005; 38(4): 486-490.
5. Al-Shaibani H., El-Batish M., Sorkhou I. et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in a primary health care center in Kuwait. *Fam. Med.*, 2004; 36(8): 540.
6. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*, 2005; (366): 1059-1062.
7. Alexander C. M., Landsman P. B., Teutsch S. M. et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 2003; 52(5): 1210-1214.
8. Alvarez-Aguilar C., Enriquez-Ramirez M. L., Figueroa-Nuñez B. et al. Association between angiotensin-1 converting enzyme gene polymorphism and the metabolic syndrome in a Mexican population. *Exp. Mol. Med.*, 2007; 39(3): 327-334.
9. Anderson E. A., Hoffman R. P., Balon T. W. et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J. Clin. Invest.*, 1991; 87(6): 2246-2252.
10. Anestiadi Z. Diabetul zaharat II, în *Endocrinologia clinică. Curs de prelegeri.*, Z. Anestiadi, Editor. 2004, Medicina, Chişinău, p. 181-212.

**Notă! Lista completă a bibliografiei – vezi în redacție.**

**Ghenadie Curocichin, dr., conferențiar**

*Catedra Medicina de Familie*

*USMF „Nicolae Testemițanu”*

*Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară*

*MD-2004 Chişinău*

*Str. 31 August 1989, 137A, of. 302*

*Tel/fax: 205226*

*E-mail: curoc@usmf.md;curoc@mednet.md*

**Recepționat 21.09.2009**

## Regenerarea gingiei la instalarea implanturilor dentare în două etape

O. Dobrovolschi, V. Topalo, E. Onea

Catedra Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, Stomatologie Ortopedică și Implantologie Orală  
Catedra Histologie, Citologie și Embriologie USMF „Nicolae Testemițanu”

### Gingival Regeneration in Dental Implantation Procedure with Two Stages of Implants

The clinical-morphology of gingival regeneration was studied in the two stages of dental implantation using the flapless approach. Research showed that gingival regeneration is possible per sec. with the endosseous area of the implant being fully covered. The structure of gingival that covers the implant macro- and microscopically, does not differ from gingival that covers the implant when the flap approach is utilized.

**Key words:** dental implants, two stage implants, flapless surgery.

### Регенерация десны при установке денальных имплантатов по двухэтапной методике

Клинико-морфологически была изучена регенерация десны при установке денальных имплантатов по двухэтапной методике без формирования слизисто-надкостничных лоскутов. Доказано, что по такому способу возможно заживление десны вторичным натяжением с полным покрытием внутрикостного сегмента имплантата. Структура десны, заживающей вторичным натяжением, макро- и микроскопически не отличается от таковой, покрывающей имплантаты при лоскутном способе.

**Ключевые слова:** зубные имплантаты, двухэтапная имплантация.

### Actualitatea temei

Implantologia orală a devenit astăzi un compartiment indispensabil al stomatologiei moderne. Într-o mare măsură aceasta se datorează studiilor fundamentale efectuate la universitățile din Lund și din Göteborg (Suedia).

La începutul anilor '60 ai secolului trecut P. Branemark și colaboratorii săi au elaborat un sistem de implanturi principal

nou, constituit din: segmentul endoosos (corpul implantului), segmentul transgingival și stâlpul protetic (*abutment*-ul). La elaborarea acestui sistem autorii au fost dominați de ideea că, pentru a obține o osteointegrare a implantului, acesta pe parcursul vindecării plăgii osoase, trebuie să fie imobil, adică asupra lui să nu fie aplicate careva forțe, inclusiv și cele de masticție. Pentru a respecta această condiție, autorii puneau în evidență