

POLIMORFISMUL GENEI SINTETAZEI ENDOTELIALE DE OXID NITRIC LA PACIENȚII CU SINDROM CORONARIAN ACUT

Natalia Caproș¹, Valeriu Istrati¹, Victor Popescu¹, Cristina Butovscaia¹,
Anastasia Buza¹, Ion Popovici²

Laboratorul de Genetică¹ USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul de Cardiologie²

Summary

Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in patients with acute coronary syndrome

The aim was to examine the effect of polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene, located in the 4a/4b VNTR (variable number of tandem repeats) minisatellit marker of eNOS in patients with acute coronary syndrome. The carrier of the intron- 4a/4b and 4b/4b polymorphism of the eNOS gene was associated with atherosclerotic coronary lesion and increased risk of myocardial infarction. Larger studies are needed to understand the importance of eNOS gen in the coronary heart disease.

Rezumat

Scopul studiului a fost examinarea rolului polimorfismului genei sintetazei endoteliale de oxid nitric (eNOS), localizate pe markerul polimorf minisatelit eNOS-4a/4b VNTR (variable number of tandem repeats) la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA). Portajul de alelele intron-4a/4b și 4b/4b VNTR ale eNOS s-a asociat cu lezare aterosclerotică coronariană și risc crescut de infarct miocardic. Sunt necesare studii largi pentru a înțelege importanța polimorfismului genei eNOS în boala coronariană.

Obiective

Boala coronariană (BC) este o patologie multifactorială, reprezentând o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Interacțiunea factorilor genetici și mediu precipită susceptibilitatea la BC. Studii recente au arătat că disfuncția endotelială cu scăderea bioactivității oxidului nitric (NO), moleculă importantă de semnalizare, care acționează în calitate de mediator a mai multor funcții biologice, se asociază cu o rată crescută de evenimente CV la pacienții coronarieni, diabet zaharat, hipertensiune arterială [1,10,13,16]. Elucidarea rolului genetic în formarea și degradarea mediatorului ateroprotector NO are o semnificație majoră.

Scopul

Evaluarea rolului polimorfismului genei sintetazei endoteliale de oxid nitric (eNOS), localizate pe intronul eNOS-4a/4b VNTR (variable number of tandem repeats) la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA).

Materiale și metode

Am inclus în studiu 20 de pacienți cu sindrom coronarian acut, 18 bărbați și 2 femei, vârsta medie a cărora a fost $47,1 \pm 0,4$ ani (diapazonul de vârstă fiind cuprins între 37 și 55 de ani). Criteriul de includere în studiu a fost diagnosticul clinic la internare de sindrom coronarian acut. Diagnosticul clinic final a fost confirmat prin prezența acceselor de dureri toracice sugestive ischemiei acute de miocard confirmate prin modificări electrocardiografice caracteristice evolutive, nivelul enzimelor cardiace. În baza variantei de evoluție clinică la pacienți s-a confirmat: angor pectoral instabil- la 17 și infarct miocardic acut (IMA)-nonQ- la 3 pacienți. Semnele insuficienței cardiace gr.II-III NYHA au fost prezente la 12 (60,0%) pacienți. Valoarea medie a indicelui masei corpului a constituit $28,0 \pm 0,4$, indicând o supraponderabilitate generală.

Infarct miocardic în antecedente au suportat 14 (70,0%) pacienți. Istoric medical de hipertensiune arterială au prezentat 9 (45,0%) pacienți, durata medie a bolii a fost $10,99 \pm 0,37$ de ani, la bărbați fiind mai lung decât la femei $12,0 \pm 0,6$ ($p < 0,01$), cu diapazonul- 1-25 ani. Diabet zaharat în istoricul bolii au prezentat 5 (25,0 %) dintre pacienți. Statutul de fumător am

apreciat la 7 (35,0%) pacienți. Examenul de laborator a inclus colectarea probelor biochimice pentru aprecierea lipidogramei și glucozei serice. Leziunea aterosclerotică coronariană a fost apreciată prin angiocoronarografie efectuată în laboratorul de cateterizare a Institutului Cardiologie.

Investigația molecular-genetică a fost efectuată în Laboratorul de Genetică al USMF “Nicolae Testemițanu”. Polimorfismul genei eNOS a fost stabilit prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate (ampliconi) prin PCR (polymerase chain reaction).

Pentru amplificarea porțiunii de ADN, ce conține secvența nucleotidică polimorfă eNOS-4a/4b am utilizat primerii sens (s) și antisens (as) cu secvențele următoare [3]:

- 1) NOS3 (s) 5'-AGGCCCTATGGTAGTAGTGCCTTTT -3' ;
- 2) NOS3 (as) 5'-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAT-3'.

Amplificarea fragmentului ADN, ce conține markerul polimorf minisatelit ecNOS-4a/4b, s-a efectuat în 50 μl soluție: Master Mix (2×) - 25 μl, praimer sens - 1 pM/μl - 5 μl, praimer antisens - 1 pM/μl - 5 μl, ADN genomic - 5 ng/μl - 10 μl, H₂O ultrapură - 5 μl.

Compoziția soluției Master Mix (2×), (echivalent Fermentas) este următoarea: Taq polimeraza (recombinată) cu soluție tampon - 0,05 unități/μl, MgCl₂ - 4 mM; dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) - 0,4 mM fiecare tip al dezoxinucleozidtrifosfaților.

Reacția PCR s-a realizat cu ajutorul termociclerului Crocodil-III (echivalent Appligene, SA, Franța) prin programul automat de amplificare cu regimul următor:

Primul ciclu - 94 °C/3 min, următoarele 35 cicluri - 94 °C/1 min, 60 °C/1 min, 72 °C/1 min, ultimul ciclu - 72 °C - 6 min. Identificarea alelelor s-a executat după separarea fragmentelor ADN amplificate în gel de agaroză de 2% și s-au colorat cu soluție bromură de etidiu (0,5 μg/ml). Ampliconul alelei 4a are lungimea 393 pn (perechi de nucleotide), iar cel al alelei 4b-420 pn.

Rezultate și discuții

Rezultatele investigației lipidogramei a permis estimarea fracțiilor lipidice, care au arătat creșterea nivelului de colesterol total cu media $6,27 \pm 0,3$ mmol/l, nivel ridicat de glicemie ($\geq 5,5$ mmol/l) a fost depistat la 5 (25,0%) pacienți. Modificări ecocardiografice aterosclerotice: ca indurația pereților și valvelor aortei, valvelor mitrale au fost depistate la 13 (65,0%) pacienți, din care la 4 s-au asociat cu calcificarea valvelor. Hipokinezie sau akinezie tranzitorie a segmentelor pereților ventriculului stâng au fost apreciate la 9 (45,0%) pacienți, fracția de ejeție a fost afectată la 7(35,0%) persoane.

Angiocoronarografia a pus în evidență datele afectării aterosclerotice coronariene monovasculare la 6 (30,0%) pacienți, la care a predominat lezarea la nivelul arterei descendente anterioare în comparație cu alte artere coronariene (60,0% vs 40,0%, $p < 0,05$). Din afecțiunile bicoronariene, afectarea predominantă s-a observat la nivelul arterei coronariene drepte și arterei descendente anterioare - în 9(45,0%) cazuri. Leziuni aterosclerotice plurivasculare s-au depistat la 3 (15,0%) pacienți.

Genotipul și frecvențele alelelor ale markerului polimorf minisatelit ecNOS-4a/4b la pacienții investigați au avut distribuția: 4a/4a-10,0%, 4b/4b-45,0%, 4a/4b-35,0%. Genotipul 4a/4b la fel ca și 4a/4b s-a înregistrat de 2 ori mai des decât portajul 4a/4a.

Analiza relației polimorfismului NOS4ab cu evenimentele cardiovasculare majore ale SCA, nu a evidențiat diferență în privința ponderii pacienților cu angor pectoral sau IM. Pondere pacienților cu IM suportate, dislipidemie și tabagism nu preva în lotul purtătorilor genotipului 4a/4b și versus celor cu 4b/4b. Numărul pacienților cu IM suportat era statistic semnificativ mai mare printre purtătorii genotipurilor 4a/4b și 4b/4b, în comparație cu purtătorii genotipului 4a/4a (30,0% vs. 0,0%, respectiv, $p < 0,005$). Pacienții cu portajul genotipurilor 4a/4b și 4b/4b au prezentat diferite grade de obezitate (IMC $32, 4 \pm 3,4$) și hiperglicemie ($6,8 \pm 2,4$ mmol/l) - în 5 cazuri.

La ora actuală este cunoscut, că endoteliul reglează tonusul vascular prin eliberare de factori vasodilatatori sau vasoconstrictori și modulează activitatea contractilă a celulelor netede

musculare. Oxidul de azot este vasodilatatorul de bază, care este sintetizat de endoteliul vascular, contracarând vasoconstricția de origine neuronală, endocrină sau locală. În endoteliu NO este sintetizat de izoforma eNOS, care este codată de gena cu 26 exoni de pe cromozomul 7q35-36 [10]. În intronul 4 al genei NOS3 există polimorfismul 4a/4b, care conține patru sau cinci repetări de 27 pb (numite a și b, respectiv). Acest polimorfism se asociază cu concentrații diferite de NO în plasmă [22]. În exonul 7, polimorfismul unui singur nucleotid G/T în poziția 894 duce la substituția aminoacizilor Glu-Asp în poziția 298 a proteinei mature (rs1799983). Aceasta substituție facilitează potențial clivajul enzimei în acest site, diminuând funcționalitatea eNOS. Acest polimorfism, numit NOS4A/G, se asociază cu hipertensiunea arterială și infarctul de miocard în populațiile japoneze [23].

Rolul NO a fost descoperit de diverse grupe de cercetători, în încercarea de a depista agentul responsabil pentru relaxarea vaselor de sânge și reglarea tonusului vascular. Acest agent a fost inițial denumit factor de relaxare derivat din endoteliu (EDRF) și s-a presupus a fi o proteină, ca majoritatea moleculelor de semnalizare. Descoperirea ca EDRF este de fapt oxidul nitric- o moleculă de gaz înalt reactivă - a condus la un interes deosebit în domeniu [23].

În sistemele biologice oxidul de azot rezultă din reacția de transformare a L-argininei în L-citrulină în prezența oxigenului și a NADPH, proces catalizat de către sintetazele de oxid nitric. Ele constituie o familie din cel puțin trei izoforme principale: endotelială (eNOS, NOS 3), neuronală (nNOS, NOS1) și inductibilă (iNOS, NOS 2). Primele două izoforme sunt constitutive în celulele mamiferelor în timp ce, cea de-a a treia, este indusă în condiții inflamatorii prin citokine și endotoxine. eNOS și nNOS sintetizează NO ca răspuns la creșterea Ca^{2+} intracelular, iar în situațiile de stres, își îndeplinesc funcția și independent de Ca^{2+} intracelular. iNOS are o activitate independentă de concentrația Ca^{2+} intracelular. Toate cele trei enzime sunt independente de legarea calmodulinei. În timp ce eNOS este mai mult de 90% particulat, nNOS și iNOS sunt predominant solubile. Enzimele producătoare de NO au o structură asemănătoare, fiind formate din două subunități identice. Fiecare subunitate are trei domenii distincte: un domeniu de reductază, unul de oxigenază și unul de legare a calmodulinei. Distribuția intracelulară a NOS este una dintre căile importante de reglare și control a producției de oxid de azot. Deoarece NO are o viață scurtă, este important ca el să fie sintetizat în apropierea substratului-țintă [1,6,10].

Reacțiile NO diferă în sistemele in vitro de cele in vivo. În sistemele in vitro, principalul derivat al NO este nitritul (NO_2), pe când in vivo principalul este nitratul (NO_3), ca urmare a reacției dintre NO și hemoglobina. Țintele NO depind de mediu și de cantitatea produsă: când concentrația este scăzută (sinteză catalizată de enzime constitutive), principala sa țintă este modularea activității proteinelor conținând grupări hem. NO reglează și activitatea anumitor factori de transcripție (factorului de inducere a hipoxiei). În concentrații mai mari, NO poate nitrozila reziduurile de cisteină sau poate produce nitrarea tirozinei în diferite proteine. În anumite cazuri poate determina deaminarea ADN [10].

Efectul NO asupra celulelor musculaturii netede vasculare este deosebit de complex. NO este considerat un agent care scade motilitatea celulelor musculare netede vasculare crescute în subcultura celulară, la fel ca și în cazul celulelor izolate din aortele șobolanilor nou-născuți. În vivo, nivelele inductibile de eNOS sunt semnificativ crescute aproape imediat după injuria vasculară în celulele mediale și ulterior în celule neointime. Administrarea de NO exogen sau supraexprimarea eNOS scade formarea de neointimă indusă prin injurie vasculară. Formarea de neointimă indusă prin injurie este crescută în șoarecii eNOS knockout, iar administrarea de arginină, substratul pentru eNOS, atenuează în mod semnificativ formarea de neointimă la șobolan după injuria vasculară indusă pe calea cateterizării cu balon [21].

Oxidul nitric este un mediator important pentru fiecare dintre funcțiile principale ale celulelor endoteliale. Pierderea NO endotelial bioactiv se produce prin două mecanisme fundamentale: reducerea sintezei sau creșterea inactivării oxidative și reprezintă mecanismul central în dezvoltarea disfuncției endoteliale. Disfuncția endotelială reprezintă calea comună responsabilă pentru manifestările vasoconstrictorii, inflamatorii și trombotice ale aterosclerozei. Reducerea

sintezei și eliberării de oxid nitric este asociată cu scăderea inhibiției agregării plachetare. Reducerea NO poate fi consecința scăderii disponibilității tetrahidrobiopterinei, cofactor esențial pentru sinteza oxidului nitric; administrarea de sepiapterină, care este un substrat pentru tetrahidrobiopterină, ameliorează disfuncția endotelială. La pacienții cu insuficiență cardiacă, reducerea sintezei NO poate rezulta din scăderea transportului L-argininei la nivelul celulelor endoteliale, ducând la depleția substratului intracelular pentru sintaza NO[6].

În condiții fiziologice oxidul de azot este inclus în adaptarea sistemului vascular la necesitățile metabolice crescute la efort fizic. Excesul de NO în condiții patologice induce vasodilatarea periferică în sincopă, iar insuficiența oxidului nitric contribuie la așa patologii ca hipertensiunea arterială, ateroscleroză și boala ischemică a cordului [10].

Studiul efectuat recent în Moldova pe un lot vast de pacienții cu sindrom metabolic a arătat, că purtătorii genotipurilor 4a/4b și 4b/4b aveau tendință de a face mai frecvent IM, iar purtătorii genotipului 4a/4a- accident vascular cerebral. Portajul genotipului NOS 4a/4a s-a dovedit a fi legat de grade mai avansate ale hipertensiunii arteriale, iar portajul genotipurilor 4a/4b și 4b/4b- de grade avansate de obezitate, în special cea viscerală, valorile glicemiei mai mari de nivele optime și diabet zaharat tipII [4].

Rolul patofiziologic a polimorfismului eNOS 4a/4b la pacienții cu SCA a fost elucidat în 31 articole pe 9925 pacienți coronarieni și 9407 subiecți sănătoși. Studiile axate pe evaluarea asocierii între polimorfismul 4a/4bVNTR în intronul 4 și BC au inclus diferite popoare asiatice și neasiatice, predominant japoneze, caucaziene, britanice, ruse, coreene și ucrainene [1,5,9,13,14,15,18,19,22]. Metanalizele acestor studii clinice au evidențiat o mare heterogenitate a rezultatelor genetice, care se explică prin caracteristici etnice, metodele genotipării și numărul de pacienți investigați [2,9,10,12]. Autorii au subliniat riscul crescut la indivizii homozigoți cu alelele intron-4a comparativ cu purtătorii de alelele b (bb și ba), dar numai într-un studiu datele nu au fost statistic veridice. Purtătorii homozigoți cu alelele Asp298 și intron-4a s-au asociat cu risc crescut și moderat de BC. Aceste date suportă ipoteza că variațiile genetice ale eNOS contribuie la susceptibilitate la ateroscleroză, probabil prin efectele de reglare a NO endotelial.

Alt studiu mic corean [16] pe 164 pacienți a arătat că portajul genei eNOS 4a/4b este un factor protectiv împotriva SCA, iar polimorfismul genotipului GG a eNOS Glu298Asp exercită un beneficiu aditiv antiaterosclerotic în populația coreiană.

Rossi și colab. [17] au raportat impactul eNOS la 1086 pacienți coronarieni cu risc cardiovascular înalt (Indexul Prognostic Duke modificat apreciat extinderea afectării coronariene), recrutați în studiul GENICA GENICA (Genetic and Environmental Factors in Coronary Artery Disease). Evidențe de asocierea polimorfismului eNOS Glu298Asp cu extinderea și severitatea aterosclerozei coronariene au publicat și Colombo MG și colaboratorii în 2002.

Investigațiile axate pe relația între polimorfismul genei eNOS și pacienții cu SCA au arătat, că polimorfismul genetic al eNOS se asociază cu bolile cardiovasculare în calitate de factor de susceptibilitate, dar rezultatele sunt diverse. Astfel, Hibi și coautorii [7] nu au găsit asociații între polimorfismul genei eNOS 4a/4b și infarctul miocardic acut. Polimorfismul Glu298Asp a fost demonstrat de a fi asociat cu infarctul miocardic în 3 studii clinice [11,20,25] dar alții n-au găsit așa asociație [14]. Ichihara [8] a arătat, că alelele eNOS4a sunt un factor independent de risc pentru BC, Uwabo [23] a evidențiat polimorfismul eNOS ca un marker genetic pentru hipertensiunea arterială.

Yoon Y. și colaboratorii au demonstrat, că polimorfismul NOS 4a/4b se asociază cu variabilitatea concentrațiilor de NO [22]. Legătura polimorfismului NOS cu afectarea unui sau altui bazin vascular se găsește în interacțiunile de tipul genă-genă între reprezentanții diferitor sisteme implicate în patogenia aterosclerozei. Publicațiile susțin, că polimorfismul eNOS este legat de grosimea complexului intimă-media grație interacțiunilor NOS cu subunitatea proteinei G. În populația italiană anume asocierea genotipului AA cu alela C în poziția 786 al regiunii promotoria a NOS este legată cu un risc de 4 ori mai mare de boală coronariană și un grad semnificativ mai mare de afectare a arterelor coronariene prin ateroscleroză [24].

Concluzii

Frecvențele alotipurilor polimorfe ale eNOS diferă de la populație la populație, sunt asociate cu disfuncția endotelială în cardiopatia ischemică și conferă bolilor cardiovasculare grade diferite de risc. Purtătorii de alelele intron-4a/4b și 4b/4b ale eNOS s-au asociat cu risc crescut de BC. Sunt necesare studii largi pentru a înțelege rolul polimorfismului genei eNOS în boala coronariană.

Bibliografie

1. Agema WR, de Maat MP, Zwinderman AH, et al. An integrated evaluation of endothelial constitutive nitric oxide synthase polymorphisms and coronary artery disease in men. *Clin Sci* 2004;107:255–61.
2. Colombo MG, Andreassi MG, Paradossi U, et al. Evidence for association of a common variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (Glu298→Asp polymorphism) to the presence, extent, and severity of coronary artery disease. *Heart*. 2002; 87: 525–528.
3. Clemens Tempfer, Gertrud Unfried, Robert Zeillinger, Lucas Hefler, Fritz Nager, Iohannes C. Huter. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reproduction* , 16,8;1644-1647.
4. Curocichin Genadii. Complexul de dereglări metabolice la pacienții hipertensivi: caracteristica clinico-genetică. Teză de doctor habilitat în medicină. 2009.
5. Dosenko VIe, Zahorii VIu, Lutai IaM, et al. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase (T(-786)→C) promoter gene as risk factor of acute coronary syndrome. *Fiziol Zh* 2005;51:72–6.
6. Fatini C, Sofi F, Sticchi E, et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:516–21.
7. Hibi K, Ishigami T, Tamura K. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998;32:521–6.
8. Ichihara S, Yamada Y, Fujimura T. Association of a polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in the Japanese population. *Am J Cardiol* 1998;81:83–6.
9. Gardemann A, Lohre J, Cayci S, et al. The T allele of the missense Glu(298)Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with coronary heart disease in younger individuals with high atherosclerotic risk profile. *Atherosclerosis*. 2002; 160: 167–175.
10. Juan P. Casas, Gianpiero L. Cavalleri, Leonelo E. Bautista, Liam Smeeth, Steve E. Humphries and Aaron D. Hingorani: Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease: A HuGE Review *American Journal of Epidemiology* 2006 164(10):921-935
11. Jeerooburkhan N, Jones LC, Bujac S. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2001;38:1054–61.
12. Lee WH, Hwang TH, Oh GT, et al. Genetic factors associated with endothelial dysfunction affect the early onset of coronary artery disease in Korean males. *Vasc Med*. 2001; 6: 103–108. Lutay YM, Parkhomenko AN, Dovgan NV, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Eur Heart J* 2005;26(suppl-1):156. Mustafina OE, Shagisultanova EI, Nasibullin TR, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene minisatellite polymorphism: study in populations of the Volga-Ural region and analysis of associations with myocardial infarct and essential hypertension. *Genetika* 2001;37:668–74.
15. Nassar BA, Bevin LD, Johnstone DE. Relationship of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and early-onset coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:586–9.

16. Park, K-H You, S Oh, I-H Chae, H-S Kim, B-H Oh, M-M Lee and Y-B Park Association of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphism with acute coronary syndrome in Koreans K-W. *Heart* 2004;90:282-285; doi:10.1136/hrt.2002.003616 Rossi GP, Maiolino G, Zanchetta M, et al. The T⁻⁷⁸⁶C endothelial nitric oxide synthase genotype predicts cardiovascular mortality in high risk patients *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1166-1174.).
18. Sigusch HH, Surber R, Lehmann MH, et al. Lack of association between 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of the endothelial nitric oxide synthase gene and the risk of coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:229–35.
19. Spiridonova MG, Stepanov VA, Puzyrev VP, et al. Analysis of gene complexes predisposing to coronary atherosclerosis. *Genetika* 2002;38:383–92.
20. Shimasaki Y, Yasue H, Yoshimura M. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1506–10.
21. Yoon S, Shin C, Park HY, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with vessel stenosis in Korean population. *Clin Chim Acta* 2005;353:177–85.
22. Yoon Y, Song J, Hong SH, et al. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease. *Clin Chem* 2000;46:1626–30.
23. Uwabo J. Association of a variable of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese. *Am J Hypertens* 1998;11:125–8.
24. Bhuiyan A.R., Chen W, Srinivasan S.R, Interaction of G-protein Subunit and Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms on Carotid Artery Intima-media Thickness in Young Adults: The Bogalusa Heart Study. *Am.J Hypertens*, 2008, 21(8):917-921.
25. Ichim Andrei, Diana Manea, Valeriu Istrati, Nicolae Barbacar, Raisa Hotineanu, R. Stratu. Asocierea variantelor alelice ale genelor ACE și eNOS cu infarctul miocardic în populația Republicii Moldova. *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, Vol. 3, pag. 87-92.

EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU LES

Lucia Mazur-Nicorici

Catedra cardiologie FR și SC USMF „Nicolae Testemițanu

Summary

The evaluation of cardiovascular risk in SLE patients

Cardiovascular mortality is a major cause of death in SLE patients. Several investigators have convincingly shown that women with SLE under the age of 50 are at substantially increased risk of ischaemic heart disease. Women with SLE aged 35-44 were over 50 times more likely to have a myocardial infarction than women of similar age from a population. Longitudinal studies are required to define optimal preventive strategies for cardiovascular events in SLE.

Rezumat

Studierea manifestărilor cardiovasculare în lupusul eritematos sistemic (LES) – maladie autoimună cu afectare multisistemică, de etiologie necunoscută cu manifestări clinice și paraclinice variate, asociate cu hiperproducție de autoanticorpi și cu un potențial fatal major, inclusiv prin evenimente cardiovasculare reprezintă un domeniu de interes științific susținut și o problemă cu importante valențe medico-sociale.

O cauză majoră de morbiditate și mortalitate în LES este determinată de ateroscleroza accelerată, riscul fatal fiind mai cu seamă crescut în cazul pacienților care dezvoltă patologie cardiovasculară de geneză aterotrombotică sub vârsta de 50 ani. Printre femeile afectate de lupus incidența bolii coronariene la vârsta de 35-44 ani se estimează de 50 de ori mai înaltă decât în