

EFECTELE INSULINEI ÎN PATOGENIA SINDROMULUI METABOLIC

Ghenadie Curocichin

USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Effects of insulin in pathology of metabolic syndrome

Review of literature is dedicated to the role of insulin in causing and progression of the metabolic syndrome as well as in realization of its links with increased cardiovascular risk. Publications regarding metabolic and non-metabolic effects of insulin related to pathophysiology of the components of metabolic syndrome and of its links with cardiovascular disease are reviewed. The results of experimental, clinical, and epidemiological studies are presented supporting the existence of pathogenetic pathways between insulin resistance, hiperinsulinemia, and cardiovascular diseases.

Rezumat

Revista de literatură este dedicată rolului insulinei în condiționarea și progresarea sindromului metabolic, precum și în realizarea legăturilor acestui sindrom cu riscul sporit de boli cardiovasculare. Sunt trecute în revistă publicațiile cu privire la efectele metabolice și nonmetabolice ale insulinei în relația cu patogenia componentelor sindromului metabolic și realizarea legăturilor acestuia cu afecțiunile vasculare. Sunt prezentate rezultatele studiilor experimentale, clinice și epidemiologice care confirmă prezența legăturilor patogenetice între rezistența la insulină, hiperinsulinemie și afecțiunile cardiovasculare.

Afecțiunile sistemului cardiovascular prezintă una din principalele cauze de mortalitate și invalidizare a populației în țările dezvoltate și cele în curs de tranziție. Conform datelor OMS [53], mortalitatea cauzată de bolile cardiovasculare (inclusiv cerebrovasculare) în țările regiunii Euro C, la care se referă și Republica Moldova, a constituit 2263 la 100 mii de populație în anul 2002. Țările acestei regiuni pierd 15560 ani de viață la 100 mii de populație din cauza deceselor cauzate de aceste afecțiuni, iar cifra anilor trăiți cu dizabilitate cauzată de maladiile sistemului cardiovascular constituie 1845 la 100 mii populație. Acești indicatori sunt în creștere în ultimii ani fiind cauzați predominant de cardiopatie ischemică, boli cerebrovasculare și hipertensiune arterială [47, 48]. Maladiile menționate prezintă o povară majoră, invocând pierderi economice și sociale. Afecțiunile în cauză posedă factori comuni de risc atât din categoria factorilor modificabili (obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială, scăderea toleranței la glucoză, factori comportamentali), cât și din categoria celor care nu pot fi influențați prin intervențiile profilactice și curative (vârsta, sexul, ereditatea agravată).

În ultimii ani atenția cercetătorilor în domeniul bolilor cardiovasculare este axată spre elucidarea rolului sindromului metabolic (SM) în condiționarea riscului cardiovascular [33]. Acest interes se explică prin prevalența în creștere a dereglărilor dismetabolice, componente ale SM, legate cu morbiditatea cardiovasculară sporită, precum și cu riscul sporit de diabet zaharat de tipul 2 la purtătorii SM [16-18, 23, 25]. Majoritatea cercetătorilor în domeniu consideră rezistența țesuturilor la insulină (RI) drept verigă centrală în patogenia sindromului metabolic, însă multe aspecte patogenetice ale acestui sindrom rămân neclare. Scopul lucrării este trecerea în revistă a publicațiilor cu privire la rolul insulinei în condiționarea sindromului metabolic și realizării legăturilor acestuia cu maladiile cardiovasculare.

Efectele metabolice ale insulinei. În condiții fiziologice, glucoza este utilizată în calitate de substanță energetică pentru creier, însă alte organe utilizează atât glucoza, cât și acizii grași pentru generarea energiei. Procesul de homeostază a glucozei menține concentrațiile ei plasmatică în limite relativ înguste între 3,3 și 8,3 mmol/l [9]. Din cauza că glucoza este o moleculă hidrofilă, sunt necesare proteine speciale transportatoare de glucoză, numite GLUT-proteine, pentru a permite glucozei să pătrundă prin membrane celulare contra gradientului de concentrație. Au fost identificate cinci proteine GLUT. Unul din ele, GLUT-4, se găsește pe membranele celulelor musculare și adipocitelor. În absența insulinei, GLUT-4 este stocat în

vezicule membranare localizate în citosol. Insulina, legându-se cu receptorul ei, inițiază cascada de semnalizare, care duce la translocarea GLUT-4 în membrana plasmatică, ce permite mișcarea glucozei în celulă.

Insulina este un hormon pleiotrop, care exercită o multitudine de efecte asupra metabolismului și a unui spectru de procese celulare în țesuturi și organe diferite ale organismului. Principalele acțiuni metabolice ale insulinei sunt stimularea capturării glucozei de către musculatura scheletală și cord și supresia producției de glucoză și a lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL) în ficat [54]. Alte efecte metabolice cuprind inhibiția eliberării de glucoză din ficat, inhibiția eliberării acizilor grași liberi (FFAs) din țesutul adipos și stimularea proceselor prin care aminoacizii se incorporează în proteine [21]. Echilibrul între producția de glucoză și utilizarea ei este reglat de către o serie de hormoni, sistemul nervos și semnale metabolice. Insulina joacă rolul principal în acest proces. În stare de foame, secreția insulinei este supresată, ce duce la sporirea gluconeogenezei în ficat și rinichi, precum și la creșterea generării de glucoză prin descompunerea glicogenului din ficat. În stare de săturare, insulina generată și secretată de celulele pancreatice inversează aceste procese prin inhibiția glicogenolizei și gluconeogenezei, sporind capturarea și utilizarea periferică a glucozei și reducând lipoliza și proteoliza. Rezultatul final este transformarea excesului de glucoză în glicogen, trigliceride (TG) și proteine. Dacă în celulele hepatice cantitatea de glucoză este mai mare decât poate fi metabolizată sau stocată în formă de glicogen, insulina condiționează transformarea excesului de glucoză în acizi grași liberi (FFAs). Acești acizi grași liberi sunt „împachetați” în trigliceride în componența lipoproteidelor cu densitate foarte joasă (VLDL), transportate în această formă în sânge și depozitate în formă de grăsime în țesutul adipos [29]. Nu toate tipurile de celule sunt capabile să reducă transportul transmembranar al glucozei în cazul hiperglicemiei, păstrând astfel concentrațiile stabile de glucoză intracelulară. Drept exemple pot fi celulele endoteliale ale capilarelor, celulele retinei, celulele mezangiale ale glomerulelor renale, neuronii și celulele Schwann ale nervilor periferici. Ca rezultat, parvin complicații în forma de retinopatie, nefropatie și neuropatie [6].

Analiza recentă a demonstrat o corelație semnificativă între concentrațiile plasmatice de glucoză și mortalitate. În acest studiu au fost colectate datele din 65 surse în 52 țări ale lumii, ce reprezintă 74% din toată populația globului. Riscurile relative de cardiopatie ischemică și ictus au fost obținute din meta-analiza a mai mult de 200000 de indivizi din regiunea Asia-Pacific și extrapolate pe toate populațiile cu ajustarea la alți factori de risc cardiovascular. Autorii au determinat că nivelul glicemiei mai mare de cel optim condiționează 21% a deceselor din cardiopatie ischemică și 13% din ictus în toată lumea. Aceasta povară de mortalitate este de două ori mai mare decât cea cauzată numai de diabetul zaharat stabilit clinic [10].

Gradul de deteriorare a metabolismului glucidic este influențat atât de sensibilitatea țesuturilor la insulină, cât și de capacitățile de rezervă a celulelor pancreatice [42]. Rezistența la insulină este o stare în care defectele în acțiunea insulinei sunt așa că concentrațiile ei normale nu produc semnalul de absorbție a glucozei, ce rezultă în hiperglicemie menită să mențină starea euglicemică intracelulară [21]. Pancreasul compensează răspunsul redus la insulină prin sporirea secreției de insulină până când necesitățile metabolice nu vor depăși capacitățile lui de rezervă și secreția de insulină nu devine insuficientă [5]. Pe măsura creșterii glicemiei, survine dereglarea toleranței la glucoză și, ulterior, se dezvoltă diabetul zaharat. Așadar, există un spectru continuu de răspunsuri, care variază de la sensibilitatea normală la insulină până la insulinorezistență severă. Similar, există un spectru de toleranță la glucoză, care variază de la normoglicemie până la scăderea toleranței la glucoză, și, în final, la diabet. În literatură sunt descrise o serie de condiții de ordin genetic sau achiziționate, care pot cauza rezistență la insulină. Printre ele se numără obezitatea, în special viscerală, sindromul Cushing, sau terapia cu steroizi, acromegalia, sarcina (diabetul gestațional), polichistoza ovariană, lipodistrofia genetică sau dobândită, asociată cu acumularea lipidelor în ficat, autoanticorpi către receptorul insulinei, mutațiile receptorului de insulină, mutații care cauzează obezitatea genetică [1].

Efectele insulinei de caracter non-metabolic. Unele din efecte ale insulinei pot fi considerate antiaterogene [54]. În vasele sanguine insulina sporește producția de oxid nitric (NO), care posedă efect vasodilatator, inhibă agregarea trombocitelor și activatorul plasminogenului de tip 1 (PAI-1) [35]. Insulina este considerată și un factor de creștere, care stimulează proliferarea celulelor vasculare și sinteza proteinelor de matrice [35]. RI poate fi implicată în condiționarea a mai multor manifestări ale SM. Se consideră că sporirea concentrațiilor plasmatică a acizilor grași liberi (FFA) joacă un rol cheie în patogenia rezistenței la insulină prin efecte specifice, care blochează transducția semnalelor insulinei. Sporirea concentrațiilor de FFA la indivizii normali până la nivelul comparabil cu nivelul la obezi, suplimentar la cauzarea RI induce stresului oxidativ, inflamația și dereglarea reactivității vasculare [52]. Din cauza că rezistența la insulină rezultă în supresia insuficientă a lipazei hormon-sensitivă a adipocitelor, are loc lipoliza sporită, ce rezultă în creșterea concentrațiilor de FFA. Astfel, apare un cerc vicios: lipoliza – sporirea concentrațiilor de FFA – rezistența la insulină – inflamație, caracteristic sindromului metabolic. Cu timpul, din motivul asocierii frecvente cu sindromul metabolic, noi trăsături au fost adăugate la componența acestui sindrom. Ele includ sporirea concentrațiilor inhibitorului de tip 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1) și concentrația sporită a PC-R. Se consideră că aceste trăsături sunt legate atât cu isulinorezistența, cât și cu obezitatea [11].

A fost demonstrat, că insulina supresează o serie de factori de transcripție cu acțiune proinflamatorie, așa ca factorul nuclear NF- κ B (nuclear factor, NF- κ B), factorul de răspuns de creștere precoce Egr-1 (*early growth response*, Egr-1), proteina activantă-1 (AP-1) și genele respective reglate de ele, care mediază inflamația [4, 13]. Dereglarea acțiunii insulinei în stare de insulinorezistență, prin urmare, rezultă în activarea acestor factori proinflamatorii de transcripție și sporește expresia genelor respective. Este demonstrat că insulina supresează activitatea de legare a factorului nuclear NF- κ B, generarea radicalilor reactivi ai oxigenului (*reactive oxygen species*, ROS), expresia nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat-oxidazei (NADPH-*oxydase*) de explozie respiratorie p47^{phox} și sporește expresia I κ B în celulele mononucleare (CMN), precum și reduce concentrațiile plasmatică de molecule de adeziune intracelulară-1(IAM-1) și a proteinei chemotactice a monocitelor-1(MCP-1) [13]. Suplimentar, insulina inhibă AP-1 și Egr-1, doi factori de transcripție proinflamatorii și genele lor, metaloproteinaza matriceală-9, factorul tisular (TF) și PAI-1 [4, 12, 27]. Așadar, insulina posedă un efect antiinflamator comprehensiv, având și un efect antioxidant, ce este reflectat prin supresia formării a ROS și expresiei p47^{phox} [8, 13].

În modele experimentale de șobolani, la care inflamația a fost indusă prin endotoxină, insulina reduce concentrațiile mediatorilor inflamatorii: IL-1 β , IL-6, factorului de inhibiție a migrației macrofagilor (MIF) (*macrophage migration inhibition factor*, MIF) și factorului necrozei a tumorii TNF- α . Totodată, insulina supresează expresia factorului proinflamator de transcripție CEBP și a citokinelor la acești animalii [37]. La aceleași modele cu traumă termică, tratate cu insulină, se constată diminuarea concentrației mediatorilor inflamatorii în ficat [36]. Lucrările clinice, la fel, demonstrează acțiunea antiinflamatorie a insulinei. De exemplu, insulinoterapia cu durata de 2 săptămâni a diabetului de tip 2 a cauzat diminuarea concentrației PC-R și a proteinei chemotactice a monocitelor-1 [51], iar insulinoterapia în cazul hiperglicemiei severe, asociate cu sporirea concentrațiilor mediatorilor de inflamație a rezultat în scăderea rapidă și marcată a concentrațiilor acestor mediatori [50].

O altă acțiune relativ nouă a insulinei este acțiunea ei antiapoptotică. În modele experimentale de infarct miocardic acut, adaos de insulină la soluția de reperfuzie duce la micșorarea zonei de infarct cu 50% [38]. Recent a fost demonstrat că acest fenomen este mediat de p38MAPK (p38 *mitogen-activated protein kinase*) [7, 41]. Efectele cardioprotective ale insulinei au fost demonstrate la oameni cu infarct miocardic acut, insulina fiind administrată în doze mici concomitent cu agentul trombolitic și heparină [8], precum și în cazul operațiilor pe arterele coronariene, când insulina se administrea în componența soluției glucoza-insulina-potasiu [46]. Dimpotrivă, a fost demonstrat, că stările de rezistență la insulină în obezitate și diabet

zaharat de tip 2 sunt asociate cu dimensiuni mai mari ale infarctului de miocard, decât la indivizii fără diabet [7, 8]. Administrarea insulinei reduce aterogeneza la șoarecii deficitari în apo-E, iar dereglarea transmiterii a semnalului insulinei la șoarecii fără substratul 2 al receptorului insulinei (*insulin receptor substrat-2*, IRS-2) rezultă în avansarea leziunilor vasculare proaterosclerotice [40, 49]. Concomitent, mutația substratului 1 al receptorului insulinei (*insulin receptor substrat-1*, IRS-1) (G792R) provoacă dereglarea reactivității vasculare, diminuarea expresiei niroxid sintetazei endoteliale (e-NOS), care se consideră un factor important în patogenia cardiopatiei ischemice [22]. Efectele preparatelor ce sporesc sensibilitatea la insulină din grupul tiazolidindionelor confirmă acțiunea antiinflamatoare a insulinei. Troglitazonul și rosiglitazonul au efecte antiinflamatorii concomitent cu efectul lor antihiperglicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [3, 26, 43]. Este interesant de menționat în acest context că metforminul cauzează scăderea concentrațiilor plasmatică a factorului de inhibare a migrației macrofagilor MIF (*macrophage migration inhibitory factor*, MIF) și concentrației mRNA specifice la pacienții obezi care au concentrații sporite a acestui citokin și expresia sporită a lui în celulele mononucleare [14]. Deși există dovezi clare referitor la efectele antiinflamatorii a tiazolidindionelor in vitro, se presupune că aceste efecte in vivo sunt cauzate și de sensibilizarea țesuturilor la acțiunea insulinei [15].

RI este considerată de mai mulți cercetători dereglare primară, care stă la bază și unește componentele sindromului metabolic [2, 28, 34, 44]. Hiperglicemia parvenită din insuficiență absolută de insulină sau din insuficiența ei relativă în cazul rezistenței sporite a țesuturilor la insulină, rezultă în efecte globale sistemice. Excesul de glucoză produce inflamația vasculară și modifică statutul imun prin stimularea citokinelor inflamatorii, moleculelor de adeziune celulară și prin inhibiția funcțiilor leucocitelor. Hiperglicemia poate produce cantități excesive de superoxid în celulele endoteliale, ce poate ulterior activa mecanisme diferite ale leziunilor la nivel microvascular. În final, hiperglicemia supresează rapid vasodilatația dependentă de endoteliu prin producția sporită a radicalilor liberi [11, 19, 24, 39], faptele care sugerează că hiperglicemia poate juca un rol important în apariția și progresarea leziunilor aterosclerotice. În studiile epidemiologice prospective o atenție sporită este acordată insulinorezistenței, homeostazei glucidice și rolului lor în dezvoltarea bolilor cardiovasculare. În anii 70 ai secolului XX studiul *Helsinki Policeman Study* a urmărit aproape 1000 bărbați fără cardiopatie ischemică pe parcursul a 9,5 ani și a relevat că concentrațiile plasmatică sporite ale insulinei (estimate ca surogat al rezistenței la insulină) au fost asociate cu decesele cardiovasculare și infarcte nefatale de miocard [45]. Un alt studiu, care a urmărit mai mult de 7000 bărbați fără diabet cu vârstele cuprinse între 43 și 54 ani a relevat o asociere similară dintre concentrațiile plasmatică de insulină *a jeun* și punctele finale manifestate prin cardiopatie ischemică [20]. *San Antonio Heart Study* a fost unul din primele studii care în mod prospectiv a testat ipoteza că RI poate provoca dereglări metabolice care ar putea favoriza dezvoltarea cardiopatiei ischemice [32]. În prima fază a studiului numit, care s-a început în 1979, aproape 1100 mexicani și americani europoizi non-hispanici au fost urmăriți în medie timp de 8 ani. Indivizii cu valori mai mari de insulină plasmatică *a jeun* la începutul studiului au dezvoltat diabet, hipertensiune, hipertrigliceridemie și concentrații scăzute de HDL-colesterol într-o proporție semnificativ mai mare [30]. Dependența între concentrațiile plasmatică de insulină și condițiile menționate se păstra și după ajustare la vârstă, etnie, sex, și/sau indexul masei corporale. *Quebec Cardiovascular Study* a urmărit cohorta din mai mult de 2000 de bărbați recrutați din regiunea orașului Quebec, Canada pentru o perioadă de 12 ani. Concentrațiile mai mari de insulină în plasmă au fost asociate în acest studiu 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 nivelele de lipoproteine plasmatică [18]. Lansat în 2004, studiul EGIR-RISC (*European Group For The Study of Insulin Resistance: Relationship Between Insulin Sensitivity And Cardiovascular Disease*) folosește resursele a 20 de centre din 13 țări europene și urmărește 1500 bărbați și femei sănătoși cu vârstele cuprinse între 30 și 60 ani. Durata de supraveghere este planificată pentru 10 ani. Studiul utilizează determinarea sensibilității la insulină prin metoda

„insulin euglycemic clamp”, iar punctul primar final este grosimea complexului intima-media al arterelor carotide determinată prin ultrasonografie. Punctele finale secundare includ alți marcheri ai bolilor cardiovasculare, precum modificările ECG, raportul tensiunii arteriale gleznă/umăr, simptome și evenimente clinice, dezvoltarea diabetului, dislipidemie și hipertensiunii arteriale [31]. La momentul actual rezultatele acestui studiu încă nu au fost publicate.

În concluzie, studiile efectuate în domeniul mecanismelor de acțiune a insulinei demonstrează că acest hormon are un spectru larg de efecte atât de caracter metabolic cât și de caracter nonmetabolic, ultimele fiind legate de modularea proceselor de inflamație, reglarea tonusului vascular și reglarea proceselor de apoptoză celulară. Majoritatea efectelor nonmetabolice ale insulinei cunoscute până în prezent poartă un caracter citoprotector. Rămâne însă neclar răspunsul la întrebarea referitor la mecanismele care diminuează efectele benefice ale insulinei în cazurile de hiperinsulinemie la pacienții cu rezistență la insulină. La fel, nu este clar dacă aceste efecte sunt dependente de concentrația hormonului, hiperinsulinemia posedând un efect „toxic” asupra țesuturilor în situații de insulinerezistență marcată a țesuturilor. Studiile epidemiologice dovedesc cu certitudine prezența legăturilor între hiperinsulinemie, prevalența factorilor de risc și incidența sporită de afecțiuni cardiovasculare, însă mecanismele fine ale acestei legături rămân a fi explorate.

Bibliografia

1. Abrahamson, M.J. *A 74-year-old woman with diabetes.* // JAMA, 2007. 297(2): p. 196-204.
2. Alexander, C.M., Landsman, P.B., Teutsch, S.M., Haffner, S.M. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. // Diabetes, 2003(52): p. 1210 - 1214.
3. Aljada, A., Garg, R., Ghanim, H., Mohanty, P., Hamouda, W. et al. Nuclear Factor- κ B Suppressive and Inhibitor- κ B Stimulatory Effects of Troglitazone in Obese Patients with Type 2 Diabetes: Evidence of an Antiinflammatory Action? // J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(7): p. 3250-3256.
4. Aljada, A., Ghanim, H., Mohanty, P., Kapur, N., and Dandona, P. Insulin Inhibits the Pro-Inflammatory Transcription Factor Early Growth Response Gene-1 (Egr)-1 Expression in Mononuclear Cells (MNC) and Reduces Plasma Tissue Factor (TF) and Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Concentrations. // J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(3): p. 1419-1422.
5. Avramoglu, R.K., Basciano, H., and Adeli, K. *Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states.* // Clin Chim Acta, 2006. 368(1-2): p. 1-19.
6. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. // Diabetes, 2005. 54(6): p. 1615-1625.
7. Chai, W., Wu, Y., Li, G., Cao, W., Yang, Z. et al. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase abolishes insulin-mediated myocardial protection against ischemia-reperfusion injury. // Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008. 294(1): p. E183-189.
8. Chaudhuri, A., Janicke, D., Wilson, M. F., Tripathy, D., Garg, R. et al. *Anti-Inflammatory and Profibrinolytic Effect of Insulin in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction.* // Circulation, 2004. 109(7): p. 849-854.
9. Cryer, P.E. *Hypoglycemia*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, D.L. Casper, Braunvald, E., Fauci, A. S et al. Editor. 2005, McGraw-Hill: New York, NY. p. 2180-2185.
10. Danaei, G., Lawes, C. M., Vander Hoorn, S., Murray, C. J., Ezzati, M., Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. // Lancet, 2006. 368(9548): p. 1651-1659.
11. Dandona, P., Aljada, A., and Bandyopadhyay, A. *Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes.* // Trends Immunol, 2004. 25(1): p. 4-7.
12. Dandona, P., Aljada, A., Mohanty, P. et al. Insulin Suppresses Plasma Concentration of Vascular Endothelial Growth Factor and Matrix Metalloproteinase-9. // Diabetes Care, 2003. 26(12): p. 3310-3314.

13. Dandona, P., Aljada, A., Mohanty, P. et al. Insulin Inhibits Intranuclear Nuclear Factor $\{\{\kappa\}\}$ B and Stimulates I $\{\{\kappa\}\}$ B in Mononuclear Cells in Obese Subjects: Evidence for an Anti-inflammatory Effect? // *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(7): p. 3257-3265.
14. Dandona, P., Aljada, A., Ghanim, H., Mohanty, P., Tripathy, C. et al. Increased Plasma Concentration of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) and MIF mRNA in Mononuclear Cells in the Obese and the Suppressive Action of Metformin. // *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(10): p. 5043-5047.
15. Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P., Garg, R. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. // *Circulation*, 2005. 111(11): p. 1448-1454.
16. Deedwania, P.C., *Clinical significance of cardiovascular dysmetabolic syndrome*. // *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2002. 3(1): p. 2.
17. Deedwania, P.C. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? // *Circulation*, 2004(109): p. 2 - 4.
18. Despres, J.P., Lamarche, B., Mauriege, P. et al. *Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease*. // *N Engl J Med*, 1996(334): p. 952-957.
19. Du, X., Edelstein, D., Obici, S., Higham, N., Zou, M.H. et al. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. // *J Clin Invest*, 2006. 116(4): p. 1071-1080.
20. Ducimetiere, P., Eschwege, E., Papoz, L. et al. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. // *Diabetologia*, 1980(19): p. 205-210.
21. Eckel, R.H., Grundy, S.M., and Zimmet, P.Z. *The metabolic syndrome*. // *Lancet*, 2005. 365(9468): p. 1415-1428.
22. Federici, M., Pandolfi, A., De Filippis, E. A., Pellegrini, G., Menghini, R. et al. *G972R IRS-1 Variant Impairs Insulin Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Cultured Human Endothelial Cells*. // *Circulation*, 2004. 109(3): p. 399-405.
23. Ford, E.S. Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the metabolic Syndrome. // *Diabetes Care*, 2005(28): p. 1769–1778.
24. Furnary, A.P. and Wu, Y. Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland Diabetic Project. // *Endocr Pract*, 2006. 12 Suppl 3: p. 22-26.
25. Galassi, A., Reynolds, K., Jiang He, *Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis*. // *Am. J. Med.*, 2006(119): p. 812-819.
26. Ghanim, H., Garg, R., Aljada, A., Mohanty, P., Kumbkarni, Y. et al. Suppression of Nuclear Factor- $\{\{\kappa\}\}$ B and Stimulation of Inhibitor $\{\{\kappa\}\}$ B by Troglitazone: Evidence for an Anti-inflammatory Effect and a Potential Antiatherosclerotic Effect in the Obese. // *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(3): p. 1306-1312.
27. Ghanim, H., Mohanty, P., Aljada, A., Chowhan, S., Tripathy, D. et al. Insulin reduces the pro-inflammatory transcription factor, activation protein-1 (AP-1), in mononuclear cells (MNC) and plasma matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) concentration. // *Diabetes*, 2001. 50 (suppl 2) p. A408.
28. Grundy, S.M., Brewer, H.B. Jr., Cleeman, J.I. et al. For the conference participants. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(2): p. e13 - e18.
29. Guyton, J.R., Hall, J.E. *Insulin, glucagon, and diabetes mellitus*, in *Textbook of Medical Physiology*, J.R. Guyton, Hall, J.E., Editor. 2006, Elsevier Saunders: Philadelphia, Pa. p. 961-977.
30. Haffner, S., Valdez, R., Hazuda, H. et al. *Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X)*. // *Diabetes*, 1992(41): p. 715-722.

31. Hills, S.A., Balkau, B., Coppack, S.W. et al. The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. // *Diabetologia*, 2004. 47(3): p. 566-570.
32. Hunt, K.J., Resendez, R.G., Williams, K. et al. San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. // *Circulation*, 2004. 110(10): p. 1251-1257.
33. IDF. *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. 2005 [cited; Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf
34. Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T. et al. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. // *Diabetes Care*, 2001. 24(4): p. 683 - 689.
35. Jellinger, P.S. *Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance*. // *Clin Cornerstone*, 2007. 8 Suppl 7: p. S30-42.
36. Jeschke, M.G., Einspanier, R., Klein, D. and Jauch, K.W. *Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma*. // *Mol Med*, 2002. 8(8): p. 443-450.
37. Jeschke, M.G., Klein, D., Bolder, U. and Einspanier, R. *Insulin Attenuates the Systemic Inflammatory Response in Endotoxemic Rats*. // *Endocrinology*, 2004. 145(9): p. 4084-4093.
38. Jonassen, A.K., Sack, M. N., Mjos, O. D. and Yellon, D.M. Myocardial Protection by Insulin at Reperfusion Requires Early Administration and Is Mediated via Akt and p70s6 Kinase Cell-Survival Signaling. // *Circ Res*, 2001. 89(12): p. 1191-1198.
39. Kawano, H., Motoyama, T., Hirashima, O., Hirai, N., Miyao, Y. et al. *Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery*. // *J Am Coll Cardiol*, 1999. 34(1): p. 146-154.
40. Kubota, T., Kubota, N., Moroi, M., Terauchi, Y., Kobayashi, T. et al. *Lack of Insulin Receptor Substrate-2 Causes Progressive Neointima Formation in Response to Vessel Injury*. // *Circulation*, 2003. 107(24): p. 3073-3080.
41. Li, G., Ali, I.S., and Currie, R.W. Insulin-induced myocardial protection in isolated ischemic rat hearts requires p38 MAPK phosphorylation of Hsp27. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008. 294(1): p. H74-87.
42. Miranda, P.J., DeFronzo, R. A., Califf, R. M. and Guyton, J.R. *Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms*. // *Am Heart J*, 2005. 149(1): p. 33-45.
43. Mohanty, P., Aljada, A., Ghanim, H., Hofmeyer, D., Tripathy, D. et al. *Evidence for a Potent Antiinflammatory Effect of Rosiglitazone*. // *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): p. 2728-2735.
44. Natali, A., Ferrannini, E. *Hypertension, insulin resistance, and the metabolic syndrome*. // *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2004(33): p. 417-429.
45. Pyorala, K., Savolainen, E., Kaukola, S., Haapakoski, J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. // *Acta Med Scand*, 1985(701): p. 38-52.
46. Quinn, D.W., Pagano, D., Bonser, R. S., Rooney, S.J., Graham, T.R. et al. Improved myocardial protection during coronary artery surgery with glucose-insulin-potassium: A randomized controlled trial. // *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006. 131(1): p. 34-42.
47. *Sănătatea Publică în Moldova, anul 2005*, MSPSRM, Editor. 2006. p. 149-151, 176-177.
48. *Sănătatea Publică în Moldova, anul 2006*, MSRSM, Editor. 2007. p. 152.
49. Shamir, R., Shehadeh, N., Rosenblat, M., Eshach-Adiv, O., Coleman, R. et al. *Oral Insulin Supplementation Attenuates Atherosclerosis Progression in Apolipoprotein E-Deficient Mice*. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. 23(1): p. 104-110.
50. Stentz, F.B., Umpierrez, G. E., Cuervo, R. and Kitabchi, A. E. Proinflammatory Cytokines, Markers of Cardiovascular Risks, Oxidative Stress, and Lipid Peroxidation in Patients With Hyperglycemic Crises. // *Diabetes*, 2004. 53(8): p. 2079-2086.

51. Takebayashi, K., Aso, Y., Inukai, T. Initiation of insulin therapy reduces serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. // *Metabolism*, 2004. 53(6): p. 693-699.
52. Tripathy, D., Mohanty, P., Dhindsa, S., Syed, T., Ghanim, H. et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. // *Diabetes*, 2003. 52(12): p. 2882-2887.
53. WHOSIS. *Burden of disease estimates*. [cited; Available from: http://www3.who.int/whosis/menu.cfm?path=burden,burden_estimates,burden_estimates_2002N&language=english]
54. Yki-Jarvinen, H. *Nonglycemic effects of insulin*. // *Clin Cornerstone*, 2003. Suppl 4: p. S6-12.

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ LA UTILIZATORII DE DROGURI INTRAVENOS, CAZ CLINIC

Xenia Leahova¹, Alexandra Grejdieru¹, Minodora Mazur¹, Ana Știrbul²

¹Catedra Medicină Internă nr.3, ² IMSP Institutul de Cardiologie

Summary

Infective endocarditis in drug users

Infective Endocarditis (IE) is an infection of the endocardial surface of the heart. It represents a challenging diagnosis having many presentations ranging from an indolent infection to severe valvular insufficiency, which may lead to intractable congestive heart failure and myocardial abscesses causing septicemia with life-threatening systemic embolizations. Although infective endocarditis of tricuspid valve is rarely described, the incidence of this disease increased during last years with the rise of intravenous drug misuse. Objective: Report about evolution of a patient with tricuspid endocarditis that reveals the diagnostic and therapeutic challenges encountered by the authors.

Rezumat

Endocardita infecțioasă este definită ca o infecție a suprafeței endocardice. Tabloul ei clinic variază în limite largi: de la o infecție indolentă la insuficiența valvulară severă cu complicații majore ca insuficiența cardiacă congestivă, abcese miocardice, septicemie, emboluri sistemice. Deși endocardita infecțioasă pe valva tricuspidiană nativă este rar descrisă, frecvența acestei afecțiuni a crescut în ultimii ani o dată cu majorarea numărului utilizatorilor de droguri intravenos. Obiective: Prezentarea cazului de endocardită infecțioasă tricuspidiană la un pacient utilizator de droguri intravenos cu reliefaarea obținuțiilor diagnostice și terapeutice.

Întroducere

Endocardita infecțioasă (EI) este o maladie septică care determină leziuni cardiace sau le agravează pe cele preexistente și în evoluția sa poate afecta alte organe și sisteme. Grefa microbiană se localizează cel mai frecvent pe endocardul valvular și parietal, mai rar pe intima aortei și arterelor.

Problema endocarditelor infecțioase este actuală prin mortalitatea înaltă și morbiditatea în creștere, relaționată de apariția unor forme clinice noi, rar întâlnite în trecut: narcomanie, hemodializa, implantarea peacemaker, intervenții pe cord. În 85-90% cazuri, EI afectează cordul stâng și numai în 5-10% în procesul infecțios se include cordul drept. Mai mult de 80 % din cazuri cu EI a cordului drept se declanșează la utilizatorii de droguri intravenos (UDIV), ponderea lor în incidența generală a Endocarditei Infecțioase alcătuind 2-6% . Manifestările clinice caracteristice pentru UDIV cu EI sunt sindromul febril, embolismul pulmonar recurent (pneumonii abcedate destructive, infarct pneumonii, empiem pleural). Dar modificările auscultative caracteristice pentru regurgitația tricuspidiană în majoritatea cazurilor lipsesc, ceea ce este în defavoarea stabilirii diagnosticului precoce, mai frecvent inducând gândirea clinică