

CORELAȚIA PATOGENETICĂ ÎNTRE SINDROMUL METABOLIC ȘI ATEROSCLEROZA

Ieremia Zota*, Leonid Lîsî**, Andrei Munteanu*

*Catedra Morfopatologie, **catedra Biochimie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Cardiovascular diseases are becoming the leading cause of morbidity and mortality. Scientific and technological progress has had a negative impact on human life, by limiting physical activity while allowing high morbidity, by increasing the caloric value of foods and changing eating habits and by causing chronic stress. Among the natural consequences of scientific and technological progress is the great number of people suffering from metabolic disturbances, which has led to the separation of a special group of “metabolic” diseases resulting in accelerated development of atherosclerosis. Here we review the evidence for the epidemic character of metabolic syndrome incidence. In particular, the signs of metabolic syndrome in children and adolescents, such as mild blood pressure elevation, small increase of body mass and dyslipidemia, may seem virtually harmless, but later lead to atherosclerotic lesions.

Rezumat

Patologia cardio-vasculară ocupă un loc dominant în structura morbidității. Influența negativă asupra vieții omului, o are dezvoltarea extrem de rapidă a progresului științifico-tehnologic, care radical modifică nivelul de activitate fizică prin micșorarea acestuia, majorarea valorii energetice a produselor alimentare și stresul cronic. Ca răspuns la aceste modificări în viața societății, are loc creșterea numărului de oameni cu modificări patologice ale metabolismului la diferite nivele, care la rândul său au fost repartizate într-un grup de patologii numite „metabolice” și care în primul rând favorizează dezvoltarea aterosclerozei. În acest articol sunt reflectate aspecte epidemiologice al sindromului metabolic (SM). În particular, în copilărie și adolescență aceste modificări sunt puțin observate (hipertensiune neînsemnată, masa corporală crescută, dislipidemie), dar ulterior provoacă leziuni aterosclerotice ale organelor și sistemelor.

Actualitatea

Sindromul metabolic reprezintă o problemă majoră pe larg discutată în medicina contemporană. Numai în ultimii trei ani au fost publicate în jur la 4000 de articole ce continuă desfășurarea aspectelor SM. Pe parcursul ultimilor 15 ani viziunile, asupra sindromului metabolic au fost supuse schimbărilor esențiale. Patologia cardio-vasculară la începutul mileniului trei ocupă un loc dominant în structura morbidității. Influența negativă asupra vieții armonioase a omului, o are dezvoltarea extrem de rapidă a progresului științifico-tehnologic, care radical modifică nivelul de activitate fizică prin micșorarea acestui (cât remedii contemporane de transporturi, atât și tehnologii informaționale, care simplifică modalitățile de comunicare între oameni), majorarea valorii energetice a produselor alimentare (hrana bogată în grăsimi), schimbarea deprinderilor alimentare (alimentarea la restauranturi de tip servire rapidă, schimbarea tradițiilor naționale de alimentare cu trecerea la alimentare netradițională) și în același timp influența negativă a stresului cronic.

Ca răspuns la aceste modificări în viața societății, are loc creșterea numărului de oameni care suferă de modificări patologice ale metabolismului la diferite nivele, care la rândul său au fost repartizate într-un grup de patologii numite „metabolice” și care în primul rând favorizează dezvoltarea aterosclerozei. Conform calculelor peste fiecare 15 ani se așteaptă dublare

numărului total de bolnavi.

În timpul de față răspîndirea sindromului metabolic capătă un caracter de epidemie. După datele cercetărilor în diferite țări a fost stabilit că sindromul metabolic se întâlnește tot mai frecvent (Finlanda și Suedia 10-15% la persoane cu toleranța la glucoză normală, 42-64% la persoane cu glicemia matinală/dereglarea toleranței la glucoză și 78-84% pacienți cu diabet zaharat de tip II (30); în SUA sindromul metabolic în dependență de vîrstă se depistează în 23,7% maturi cu prevalența sexului masculin, dar statistica globală spune despre afectarea preponderentă a femeilor, cu creșterea progresivă cît la bărbați, atît și la femei).

Date statistice orientative frecvente a SM în unele țări sunt redată în tab. 1:

Europa	3-4%
Federația Rusă	4-5%
SUA	4-5%
Țările Americii Latine	14-15%

La pacienții cu manifestările sindromului metabolic ateroscleroza se dezvoltă mai rapid, mai frecvent se manifestă infarctul miocardic, ictusul, ateroscleroza obliterantă a membrelor inferioare, diabetul zaharat de tip II, apnoe obstructivă în timpul somnului, tot odată persistă riscul înalt a patologiilor oncologice. Probabilitatea absolută și relativă de dezvoltare a aterosclerozei și patologiilor asociate cu ateroscleroză este cca de 1,5-2 ori mai înalt la persoane cu manifestările sindromului metabolic (conform datelor studiului efectuat în SUA timp de 11 ani, a fost stabilit că riscul de dezvoltare a patologiei coronariene ale cordului în asociere cu sindromul metabolic de 2,05 ori e mai înalt la femei și de 1,46 la bărbați; riscul de dezvoltare a ictusului de 1,96 și 1,42 ori corespunzător). Probabilitatea dezvoltării sindromului metabolic cu vîrsta considerabil crește. După datele lui S. Cook și coaut., la 4% din adolescenți cu masa corporală normală și 30% de adolescenți ce suferă de obezitate se constată manifestările sindromului metabolic. Frecvența sindromului metabolic la persoane de vîrstă între 20-29 ani constituie 6,7%, în categoria de vîrstă 60-69 ani – 43,5% și 70 mai mult – 42% (20). Probabil că complexul factorilor de risc este asociat cu insulinorezistență și sindromul metabolic începe să se formeze în copilărie și adolescență, dar evoluția sa este asimptomatică.

Factorii de risc în obezitate și ateroscleroză, tab. 2:

Reversibile		Nereversibile
Modul de viață	Caracteristicile biochimice și fiziologice	Caracteristici personale
Dietă multicalorică cu conținut înalt de grăsimi saturate și colesterină. Tabagismul. Activitate fizică redusă. Abuz de alcool	Hipercolesterolemia (creșterea LDL) Hipertensiunea arterială (> 140/90 mm Hg) Nivelul scăzut de colesterol HDL (< 39mg/dl/1,0mmol/l) Hipertrigliceridemie (>200mg/dl/2,3mmol/l) Hipeglicemie/diabet Insulinorezistența/hiperinsulinemie Obezitate Factorii ce favorizează trombogeneză	Vîrsta: M>45ani F>55ani sau menopauza precoce lipsită de hormonoterapie de substituție Sexul - masculin anamneza familială agravată (infarct miocardic, moarte subită, alte patologii aterosclerotice la rude apropiate: bărbați pînă la 55 ani și femei pînă la 65 ani)

Cel mai complex studiu epidemiologic transversal asupra SXM este cel realizat la San Antonio ce a inclis 2930 subiecți neselectați. Incidența obezității, DZ tip 2, scăderii toleranței la glucoză, HTA, hipertrigliceridemie și hipercolesterolemiei a fost de 54,3; 9,3; 11,1; 9,8; 10,3

și 9,2%. Prevalența aceluiași condiții, dar în forma izolată, a fost de 29% pentru obezitate, 1,3% pentru DZ tip 2, 1,5% pentru HTA, 1% pentru hipertrigliceridemie și 1,7% pentru hipercolesterolemie. Concluziile studiului relevă că variabilele SXM se găsesc mai frecvent asociate decât izolat și hiperinsulinismul, ca marker al insulinorezistenței, este elementul patogenetic comun al acestor condiții. Tot la San Antonio a fost realizat un studiu prospectiv ce a cuprins un grup populațional observat timp de 8 ani. Concluziile lui le completează pe cele descrise anterior și denotă corelația pozitivă între nivelul IRI bazale și valorile HTA. Studiul prospectiv Paris demonstrează că hiperinsulinemia este predictivă pentru apariția DZ tip 2 la subiecții care suferă de SXM. Pe o observație de 5 ani, studiul MAURITIUS confirmă că la subiecții la care a apărut DZ tip 2, inițial, elementele SXM erau prezente.

Incidența insulinorezistenței a fost studiată pe un grup populațional de 888 subiecți, vârsta cărora varia în limitele 40-79 de ani. S-a constatat că insulinorezistența se depistează în 10% cazuri la persoanele ce nu prezentau dereglări metabolice; în 58% - la pacienții cu HTA; în 66% - la cei cu TTGO alterat; în 84% - cu hipertrigliceridemie; în 88% - la bolnavii cu nivelul micșorat al Cs-HDL și în 84% - la pacienții cu DZ tip 2. La asocierea TTGO scăzut sau DZ tip 2 cu dislipidemia, HTA incidența insulinorezistenței constituia 95%.

Valoarea medico-socială

Sindromul metabolic este reprezentat nozologic de „patologii de civilizație” și anume din această cauză în majoritatea sa e răspândit în țările economic dezvoltate, unde poate atinge cca 20% din populație. Valoarea sa medico-sanitară e condiționată de o incidență cu mult mai înaltă (de 4,2 mai frecvent de cât în populație) de dezvoltare la pacienții cu patologii vital periculoase – patologii cardio-vasculare. Ipoteza de dezvoltare a fenotipului cu predispunere la dereglări metabolice (ipoteza programării fetale) a fost expusă în 1993 de către D. J. P. Barker și coaut., care au presupus că dereglările troficii intrauterine ale fătului favorizează dezvoltarea insulinorezistenței și a diabetului zaharat. Ca marker poate fi folosită masa corporală scăzută la naștere, care și servește ca un indice de risc sporit de dezvoltare a insulinorezistenței. Mai târziu a fost demonstrat, că riscul dezvoltării sindromului metabolic în caz de masă corporală scăzută a nou-născutului este considerabil marit, în caz că, părinții suferă de dereglări metabolice. Așadar în copilărie și adolescență sindromul metabolic se manifestă prin ridicarea neînsemnată a nivelului tensiunii arteriale, creșterii moderate ale masei corporale. Dislipidemiile practic nu se ivesc, dar în continuare se transformă în afectarea aterosclerotică a organelor și a sistemelor. Conform viziunilor contemporane, sindromul metabolic este apreciat ca integritatea factorilor de risc a patologiilor cardio-vasculare, pe când fiecare din componenți poate fi secundar față de insulinorezistență sau obezitate viscerală. Sindromul metabolic explică prezența insulinorezistenței tisulare, hiperinsulinemiei, glicemiei matinale/dereglarea toleranței la glucoză, hipertensiunii arteriale primare, dislipidemiilor, totodată obezității abdominale. La pacienții cu sindromul metabolic probabilitatea dezvoltării afecțiunilor cardiovasculare peste 5 ani crește în dependență de numărul componenților ce îl constituie: 2,5% în caz de un component al sindromului metabolic, 14,9% la prezența a patru și mai mulți componenți al sindromului metabolic. Fenotipul manifestărilor a sindromului metabolic este în dependență de corelare între factori genetici și mediul ambiant.

Aspectele patogenetice

Luînd în considerație datele contemporane IR se interpretează ca dereglare primară, specifică și selectivă a acțiunii biologice ale insulinei, care se manifestă prin scăderea asimilării glucozei de către țesuturi (preponderent de către mușchi striati) rezultînd hiperglicemia cronică. Reieșind din cele expuse IR se divizează în două categorii: ce sunt cauzate de insuficiența efectelor funcționale ale insulinei și tot odată condiționate de abundența concentrației sale în plazma sangvină. La categoria I pot fi repartizate dereglările metabolismului glucidic - glicemia matinală/dereglarea toleranței la glucoză și DZ, la categoria II – HTA, sindromul ovarelor polichistice la femei hiperandrogenice și acantosis nigricans. Caracterul selectiv al IR explică că unele efecte ale insulinei sunt păstrate, de exemplu reabsorbția Na în tubii renali sau influența asupra părții simpatice ale sistemului nervos.

IR poate fi condiționată de factori ireversibili (deregări primare) și reversibili (deregări secundare).

La cele irevesibile sunt repartizate factori genetici ai IR. Mutațiile pot atinge genele receptorului insulenic, a substratului receptorului insulenic, glicoproteinele, lipazei hormonsensibile, β_3 -adrenareceptorilor, TFN- α , proteina-1, care disociază fosforilarea și respirația tisulară.

La cele reversibile sunt repartizate: pubertate, graviditate, vârsta înaintată, folosirea în alimentare hrană bogată în lipide, hipodinamia, stresul, alcoolul, fumatul, patologii endocrine (sindrromul Cushing, acromegalia, feocromocitomul, glucagonomul, tirexicoza, hiperparatireoză).

Mecanismele celulare ale IR pot fi variate: scăderea numărului receptorilor insulinici în primul rând pe membranele adipocitelor și în grad mai mic în țesutul muscular; modificarea structurii și funcției a unelor subunități ale receptorului, în particular scăderea activității tirozininkinazei a receptorului insulenic; dereglarea activității transportatorilor intracelulari a glucozei; dereglarea activității enzimelor metabolismului intercelular a glucozei (glicogensintetazei, piruvatdehidrogenazei) și alte efecte.

IR se dezvoltă treptat. Inițial în ficat și țesut muscular, iar apoi pe fondalul acumulărilor abundente de țesut adipos în adipocite cu creșterea dimensiunilor lor, se dezvoltă IR a țesutului adipos.

Prezența IR în țesutul adipos favorizează hiperinsulinemia, care e necesară pentru depășirea barierei sensibilității scăzute față de insulină. Așa dar HI timp mai îndelungat menține nivelul normal de glicemie în sânge și poartă un caracter compensator provocând un șir de consecințe negative.

1. Dereglări ale metabolismului glucidic, argumentat prin faptul că cu timpul rezervele funcționale ale glandei pancreatice sunt epuizate și se dezvoltă HI, ceea ce aduce la apariția glicemiei matinale/dereglarea toleranței la glucoză și DZ de tip II.
2. Dereglări de metabolism lipidic, manifestat prin afectarea, în primul rând a sintezei lipoproteidelor în ficat. În rezultatul activării lipolizei se formează o cantitate enormă de acizi grași liberi (AGL). În condițiile de hiperglicemie și HI ficatul, care utilizează ca substrat energetic acizi grași, începe sinteza trigliceridelor din glucoză, care la rândul său este însoțită de creșterea a VLDL și scăderii concentrației a HDL. Are loc dezvoltarea dislipoproteinemiei aterogene, ce predispune la manifestare rapidă și progresare a aterosclerozei și CPI, deoarece deficitul HDL scade capacitatea organismului la eliminarea surplusului de colesterol din patul vascular.
3. IR și HI compensatorie duc la dezvoltarea a HTA, deoarece HI crește reabsorbția a Na în tubii renali distali, reținând apa și în așa fel mărinde volumul de sânge circulant. În condițiile de HI crește activitatea de Na-H canalelor, scade activitatea Ca-Mg-ATPazei, provocând acumularea a ionilor Ca^{2+} și Na în celulele musculare netede. Creșterea tensiunii arteriale favorizează trecerea LDL în intima vasculară. Îngroșare hipertrofică a intimei asociată cu HTA, condiționează reținerea LDL și dezvoltarea modificărilor aterosclerotice. Depunerile ateromatoase provoacă reacții autoimune, deoarece acumularea lipidelor în peretele vascular sunt acumulări străine.
4. Disfuncția endoteliului în SM. În HG la nivel de endoteliocite se activează fermentul proteinkinaza-C, care favorizează permeabilitatea membranei celulare față de proteine și dereglează relaxarea endoteliodependentă a vaselor. HI activează și procesele de peroxidare, produsele căreia inhibă vasodilatarea endoteliodependentă a vaselor. Rezultatele cercetărilor experimentale ne relatează că un rol important patogenetic a stărilor hipertensive are insuficiența acțiunii vasodilatatoare ale NO de proveniență endotelială. Probabil că, anume insuficiența de NO provoacă creșterea rezistenței periferice și modificarea reacției la factori vasodilatatori, de exemplu acetilcolina. În caz de HTA presiune mecanică asupra pereților vasculari afectează arhitectonica celulelor endoteliale, creșterea permeabilității albuminice, sporirea secreției vasopresorului

endotelina-1, reconstrucția pereților vasculari. Dislipidemia intensifică expresia moleculelor adezive pe suprafața celulelor endoteliale, ceea ce inițiază formarea ateromelor. În așa fel toate stările enumerate contribuie la progresarea aterogenezei și disfuncția endotelială constituie o verigă importantă în dezvoltarea aterosclerozei asociată cu SM.

5. În SM se determină modificarea homeostazei manifestată prin alterări de coagulare ale sîngelui, asociate de HI direct sau indirect. Este cunoscut că derglarea coagulării spre creșterea coagulabilității contribuie la modificări aterogene al metabolismului lipidic, care (îndeosebi creșterea concentrației fibrinogenului) este apreciată ca factor important în dezvoltarea aterosclerozei. Se dereglează activitatea fibrinolitice a sîngelui, deoarece HI contribuie la intensificarea sintezei factorului inhibitor al plasminogenului la nivelul țesutului adipos, ce determină inhibarea fibrinolizei și favorizează agregarea. Deși, fiecare manifestare al SM este cunoscută de mai mult timp, o analiză integră și atitudine corectă a medicilor-clinicieni față de pacienți cu SM lipsește. Posibil acest fapt este condiționat de aceea că, majoritatea medicilor consideră SM ca o asociere de dereglări metabolice și/sau afecțiuni cu manifestări patologice, dintre care fac parte: obezitate abdominală, IR și HI, dislipidemia, HTA, DZ tip II, ateroscleroza, CI, dereglarea homeostazei, guta, microalbuminurie, steatoza hepatică și sindromul de apnoe obstructivă nocturnă.

La prezența a mai multor nivele patogenetice a SM este necesar de diferențiat factorii etiologici (în primul rînd genetici) și factorii declanșatori (hipodinamia și stresul).

Obezitatea abdominală

Mecanismul apariției insulinorezistenței în obezitatea viscerală se explică prin faptul că adipocitele țesutului intraabdominal sunt cu mult mai sensibile la acțiunea lipolitică a catecolaminelor și mai puțin sensibile la acțiunea antilipolitică a insulinei. Ca urmare, din țesutul adipos omental, mult crescut ca volum și deosebit de susceptibil la lipoliză, se eliberează mari cantități de AGL care ajung rapid, pe cale portală în ficat. Majorarea conținutului AGL în circulația portală și apoi în cea periferică, au două efecte negative majore. Primul efect este inducerea insulinorezistenței, prin competiția dintre acizii grași față de utilizarea glucozei în celulele insulinodependente. Scăderea captării periferice a glucozei antrenează o creștere glicemică suficientă pentru a stimula cronic secreția de insulină cu inducerea hiperinsulinismului, caracteristic acestei tulburări. Al doilea efect constă în creșterea producerii hepatice de VLDL, particule bogate în TG, precum și al majorării neoglucogenezei hepatice, tulburări majore în SXM.

Un alt mecanism al insulinorezistenței în obezitatea abdominală este determinat de dereglările efectelor metabolice ale glucocorticoizilor și androgenilor, ce contribuie la inducerea hipertrofiei adipocitare. Se menționează faptul că glucocorticoizii stimulează gluconeogeneza. Androgenii însă diminuează degradarea insulinei în ficat, favorizând apariția insulinorezistenței și a hiperinsulinemiei în obezitatea de tip visceral. S-a remarcat că la femeile în premenopauză gradul activității androgenice corelează semnificativ cu modificările glicemiei, insulinemiei și lipoproteinelor. Hiperandrogenismul și rezistența la insulină la femei sunt asociate cu boala ovarului polichistic și acanthosis nigricans și poate fi ameliorată prin terapie estrogenică.

Un interes deosebit prezintă descoperirea funcției endocrine a țesutului adipos. Leptina este o proteină hormonală alcătuită din 146 resturi de aminoacizi cu o greutate moleculară de 16 kDa. Gena ce codifică această proteină, denumită și "gena obezității" (ob) este exprimată numai în țesutul adipos, iar produsul său leptina este considerat ca un semnal central al sațietății. La șobolani expresia genei "ob" a fost crescută atât în condiții de aport alimentar exagerat, cât și prin administrarea de insulină. Concentrația leptinei serice este de 3-4 ori mai mare la obezi comparativ cu normoponderalii. Recent s-a constatat că raportul hiperleptinemia/leptinorezistența este un component nou, important în sindromul metabolic.

Relația pozitivă semnalată între obezitate și complicațiile cardiovasculare se explică și prin intervenția insulinorezistenței indusă la nivelul țesutului adipos visceral și creșterea la acest

nivel al producției de PAI-1 și leptină. Expresia genei PAI-1 este maximă în țesutul adipos visceral. Concentrația sa plasmatică este paralelă cu cea a leptinei și insulinei. Scăderea în greutate este însoțită de o diminuare paralelă a lor.

Hipertensiunea arterială. Mecanismul hipertensinogen al hiperinsulinismului este pus în dependență de creșterea retenției de sodiu și apă la nivelul tubilor contorți distali, ca urmare a supresiei natriurezei, induse de insulină. Un rol semnificativ în geneza HTA din SXM îi revine sistemului nervos simpatic (SNS). Aceste studii subliniază activitatea majoră a SNS la pacienții hiperinsulinemici, ce are drept consecință vasoconstricția și creșterea rezistenței vasculare periferice. Hiperinsulinismul poate stimula, de asemenea, proliferarea fibrelor netede și producerea factorilor de creștere vasculară, sensibilizând mușchiul neted la efectele presoare ale angiotensinei – II. Totodată stimulează și eliberări excesive de noradrenalină, succesiv activării SNS. Insulina participă la reglarea mecanismelor transmembranare de transport al ionilor, cu ajutorul cărora se menține cantitatea normală intracelulară de electroliți și pH-ul celulei în limitele fiziologice. Mărirea concentrației de insulină duce la stimularea antitransportului Na^+ - H^+ transmembranar, ce e semnificativ legat de intensificarea vitezei intrării ionilor de Ca^{2+} în celulă și mărirea pH-ului celular. Insulina stimulează și activitatea pompei Na^+ - K^+ -ATP-aza, responsabilă de reglarea bilanțului intra- și extracelular al ionilor de potasiu și sodiu. Când această pompă devine rezistentă față de acțiunea insulinei are loc mărirea concentrației intracelulare de Na^+ și micșorarea concentrației ionilor de K^+ intracelular. S-a constatat că la persoanele cu insulinorezistență activitatea pompei ionice dependente de ATP- Na^+ - K^+ este scăzută. Sub controlul insulinei se află și pompa Ca^{2+} -ATP-aza, care împreună cu pompa Na^+ - H^+ joacă un rol esențial în menținerea concentrației optime a ionilor de Ca^{2+} intracelular, inclusiv în celulele musculare netede ale vaselor. Dacă această pompă devine nesensibilă la acțiunea insulinei, atunci crește concentrația Ca^{2+} intracelular urmat de hiperreactivarea vaselor și implicit a HTA. Dereglarea activității Ca^{2+} -ATP-azei și mărirea concentrației Ca^{2+} intracelular au fost demonstrate în multe lucrări la subiecții insulinorezistenți, ce includeau obezitatea și DZ tip 2.

Dislipidemia. Unul din principalii factori invocați pentru explicarea frecvenței crescute a complicațiilor vasculare, înregistrate la pacienții cu SXM, sunt tulburările profilului lipidic. Perturbările lipidice înregistrate la pacienții cu diverse componente ale SXM au fost creșterea TG plasmatică, Cs-VLDL și micșorarea Cs-HDL. Este semnificativ faptul că modificările sus numite sunt strâns corelate cu gradul insulinorezistenței. M. Laakso și coaut. (1991) consideră că anume alterarea profilului lipidic constituie nucleul caracteristic sindromului insulinorezistenței, deoarece la apariția altor variabile din componența sa sunt incriminați și alți factori. Ca exemplu, în dezvoltarea HTA sunt implicate atât modificările hemodinamice, reglările neurohormonale, cât și disfuncția endotelială. Mecanismul prin care hiperinsulinismul poate induce modificările lipidice menționate este complex. El include nu numai o producție hepatică crescută de TG, dar și o scădere a extracției lor din circulație. Generarea hepatică majorată de VLDL este susținută de fluxul abundent al AGL din țesutul adipos, grație insulinorezistenței periferice. S-a constatat că la pacienții insulinorezistenți activitatea lipoproteinlipazei, sensibilă la insulină, este scăzută. Autorii presupun că această diminuare s-ar datora incapacității insulinei circulante de a stimula transcrierea genei lipoproteinlipazei în adipocite. Acest defect genetic facilitează transportul substratului de la țesutul adipos la ficat cu producția crescută a lipoproteinelor aterogene, precum și diminuarea extracției acestora din circulație.

Corelația patogenetică între insulina și ateroscleroză

Formarea plăcii aterosclerotice este explicată prin participarea insulinei, care contribuie la sinteza colesterolului în peretele vascular, inițiind proliferarea celulelor musculare netede și fibroblaștilor. La cercetarea IR tisulare, la persoane de vîrstă medie (ce nu au semne de HTA, DZ și masa corporală normală) și suportă o formă de ateroscleroză asimptomatică a membrilor inferioare și/sau arterelor carotide a fost stabilit că nivelul bazal și cel postprandial a insulinei în sînge a fost în limitele normei, dar sensibilitatea țesuturilor față de insulină a fost considerabil

scăzută. Aceste date ne aduc la concluzie că anume IR are un rol important în patogeneza aterosclerozei. În cercetările Quebec Cardiovascular Study, a fost stabilit că combinația dintre HI, creșterea concentrației apolipoproteinei și fracției particulelor mici dense a LDL sporește riscul dezvoltării a patologiei cardiovasculare în 20 de ori. IR se combină cu dereglările metabolismului lipidic, manifestat prin creșterea concentrației trigliceridelor și scăderea concentrației Col-HDL în sânge. Sinteza lipoproteidelor este reglată de factori genetici, de exemplu dimensiunile particulelor LDL - locusul cromosomului 17q21.33, iar apoB-LDL – locusul cromosomului 18q21.32. HI provoacă considerabil sinteza lipidelor în ficat, concentrația VLDL, și trigliceridelor în sânge crește. Lipoproteidlipaza devine rezistentă la acțiunea reglatoare a insulinei și totodată crește acțiunea ei. Aceste procese sunt însoțite de creșterea hidrolizei VLDL. În rezultatul final adipocitele sunt inundate de concentrații mari a acizilor grași și glicerol, corespunzător creșterea cantității de țesut adipos. În rezultatul concentrației excesive a VLDL creșterea concentrația LDL care sunt recunoscute ca lipoproteidele aterogene. Dereglarea funcției lipoproteidlipazei contribuie la diminuarea concentrației HDL în sânge pentru formarea cărora sunt necesare apoproteinele și fosfolipidele ce sunt produse în procesul de hidroliză a VLDL și LDL. HI provoacă hipertrofia celulelor musculare netede, inhibă fibrinoliza și stimulează sinteza inhibitorului-1 a activatorului plasminogenului în ficat. În intimă, celulele musculare netede în asocieră cu monocitele formează celulele spumoase ce rezultă în formarea plăcii ateromatoase. Din cauzele posibile ale dezvoltării aterosclerozei și patologiilor asociate sunt remarcate patologia lipoproteinelor, disfuncția endotelială, modificare metabolismului peretelui vascular, dereglarea toleranței la antigeni tisulari din partea celulelor imunocompetente cu dezvoltarea inflamației imune, dereglarea proprietăților de agregare și coagulare ale sîngelui, modificări genetice și factori infecțioși.

Interrelația: insulinorezistență – toleranța alterată la glucoză - diabet zaharat tip 2.

Deficiența în secreția insulinică apare treptat, după mai mulți ani și coincide cu apariția hiperglicemiei persistente. Creșterea glicemiei s-ar datora uneia din următoarele trei tulburări: a) captarea și utilizarea scăzută a glucozei la nivelul țesuturilor periferice insulinodependente, în special în mușchi și în adipocite; b) producerea prin neoglucoeneză și prin glicogenoliză a glucozei cu eliberarea ei în cantități crescute în circulație; c) un răspuns β celular inadecvat, întârziat sau neproportional cu creșterea glicemică, care se va manifesta, în primul rând, asupra proceselor homeostatice glicemice hepatice controlate de către insulină. Hiperglicemia va conduce la stimularea celulelor β pancreatice, ce inițial vor produce o cantitate mare de insulină.

Tulburări hemoreologice și ale fibrinolizei. Complexitatea biochimică a SXM a devenit mai amplă pe măsura identificării unor factori metabolici noi, care bine corelează cu prezența insulinorezistenței. S-a demonstrat o asocieră cu creșterea concentrației plasmatice a inhibitorului- activatorului plasminogenului I (PAI-1), precum și a activatorului plasminogenului tisular (t- PA), a factorului VII. Recent s-a adăugat și rolul factorilor VIII și XII. O influență o au și inhibitorii coagulării, proteina C și antitrombina III.

Nivelurile patogenetice ale sindromului metabolic:

- I. Nivelul metabolic – reflectă modificările metabolice primare ale glucidelor cu dezvoltarea IR, HI, apariția glicemiei matinale/dereglarea toleranței la glucoză; metabolismul lipidelor asociat cu obezitatea abdominală, combinat cu concentrația crescută de AGL și hipertrigliceridemie; funcția proteinsintetică a ficatului asociată cu concentrația mărită a LDL și VLDL; perturbarea metabolismelor menționate mai sus, însoțite de hiperandrogenemie la femei. Aceste dereglări metabolice enumerate sunt într-o corelație strînsă prin căile metabolice de șunt și constituie un grup aparte.
- II. Nivelul sistemic – completează modificările patologice prin intermediul capacităților reologice sanguine; modificările proprietăților reologice ale elementelor figurate și componenței chimice ale plasmei sanguine; dereglări ale sistemului de coagulare; modificările proprietăților celulelor endoteliale, perturbarea microcirculației sanguine în organe și țesuturi.
- III. Nivelul nozologic – include dezvoltarea aterosclerozei vasculare: HTA, DZ tip II;

- sindrom ovarelor polichistice etc.
- IV. Nivelul patologiei secundare și complicațiilor – întrunește cardiopatia ischemică, insuficiența renală cronică, dereglări patologice în diferite organe și sisteme.

Concluzii

SM – ansamblu tilburărilor metabolice (glucidic, lipidic și proteic etc.), care în dependență de predispunere individuală genetică și influențelor exterioare (scăderea activității fizice, stresul, alimentație excesivă etc.) pot favoriza dezvoltarea defecților patologici și în particular DZ tip II, HTA, obezitatea, ateroscleroza și complicații ce urmează predominant de caracter ischemic și totodată dezvoltarea gutei și steatozei nonalcoolice ale ficatului.

Bibliografie

1. Zota E. G. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Вестник АНМ 2(2)-2005
2. Нагорнев В. А., Анестиади В. X., Зота Е. Г. Атерогенез. Кишинев-С.-Петербург, 2001.
3. Silvia Stratulat. Aspectele patochimice în sindromul X metabolic. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău 2003.
4. Nagornev V., Zota I. Aterogeneza (cu aspecte celulo-moleculare). Editoria Lumina. Chisinau, 1994.
5. Beleacov N.A., Ciubrieva S.I. Sindromul metabolic și ateroscleroza. // Revista academică medicală. 2007. Nr.1.
6. Haffner S. Insulin and Blood Pressure in the San Antonio Heart Study: A Review. // Cardiovascular Risk Factors, 1993 .
7. Fontbonne A., Charli A. The Insulin resistance Syndrome and the Paris Prospective Study. // Cardiovascular Risk Factors, 1993, № 3.
8. Zimmet P., Sargentson S. The epidemiology of diabete mellitus and its relationship with cardiovascular disease. In "New aspect in diabetes". P.J. Lefebvre& E.Standl(Eds), de Gruyer, Berlin, 1992.
9. Borona E., Kiechl S., Willeit J. Insulinoreistance: prospective results from the Bruneck Study. // Diabetes, 1998, Vol. 47.
10. Barker D. J. P., Hales C. K, Fall C. H. D. et al.Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth // Diabetologia. 1993. Vol. 36.
11. Laakso M., Sarlund H., Salonen R. et al. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance //Arterioscler. Thromb. 1991.Vol. 11.
12. Lamarche B., Cantin B., Mauriege P. et al.Variability in the risk of ischemic heart diseaseassociated with moderate hypertriglyceridemia.Quebec Cardiovascular Study // Circulation.1999. Vol. 100.(Suppl.).
13. Karelis A. D., St-Pierre D. H, Conus F. et al.Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? // J. Clin.Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89.
14. World Health Organization (WHO). Definition,diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. Switzerland. WHO.1999.