

36. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2006;7(11):851-9. Epub 2006/11/01.

37. Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. Pain. 2005;118(1-2):215-23. Epub 2005/10/06.

38. Rezaei T, Hirschberg AL, Carlstrom K, Ernberg M. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2012;13(7):646-55. Epub 2012/05/29.

39. Sandrini G, Antonaci F, Pucci E, Bono G, Nappi G. Comparative study with EMG, pressure algometry and manual palpation in tension-type headache and migraine. Cephalalgia. 1994;14(6):451-7.

40. Schoenen J, Bottin D, Hardy F, Gerard P. Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache. Pain. 1991;47(2):145-9. Epub 1991/11/01.

RELAȚIA ÎNTRE SINDROMUL METABOLIC ȘI BOLILE CEREBROVASCULARE

Natalia Catanoi

Catedra Urgență Medicală USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Relation between metabolic syndrome and cerebrovascular disease

The more detailed knowledge of pathophysiology of major vascular diseases, in particular those of atherothrombotic etiology, led to identification of new risk factors and to understanding of the complex pathogenic relationship among them, but also to the discovery of some interferences with other pathologic entities. In this context, the definition of the metabolic syndrome as an entity in which visceral obesity is the key-element, brings into discussion new elements as the role of chronic, low-grade inflammation in the pathogeny of cardio and cerebrovascular diseases and also multiple neuroendocrine interferences, where the involvement of brain structures, both as central regulatory element and as a lesional target, is particularly complex and still far of being completely known. Clinical and experimental studies revealed important interferences between the metabolic syndrome and the risk of stroke, cognitive decline, neuroendocrine disorders induced by nocturnal physiologic sleep deprivation, changes of neuronal signaling activity induced by certain neuroleptic drugs. All these aspects are important not only for understanding the pathogenic mechanisms of neurologic and vascular disorders, but also for developing new strategies for monitoring and management of major importance in multiple clinical domains as neurology, cardiology, diabetology, neurologic rehabilitation and not at last psychiatry.

Rezumat

Cunoașterea din ce în ce mai aprofundată a fiziopatologiei bolilor vasculare majore, în special a celor aterotrombotice, a dus la identificarea unor noi factori de risc precum și la stabilirea unor relații patogenice complexe între unii dintre aceștia precum și la descoperirea unor interferențe cu alte aspecte ale patologiei. În acest context, definirea sindromului metabolic ca o entitate ce are ca element central obezitatea viscerală aduce în discuție elemente noi precum rolul inflamației cronice de grad scăzut în patogenia bolilor cardio- și cerebrovasculare, precum și multiple interferențe neuroendocrine în care participarea structurilor cerebrale atât ca element central reglator, cât și ca țintă lezională este deosebit de complexă și încă departe de a fi complet cunoscută. Studiile experimentale și clinice au evidențiat interferențe importante între sindromul metabolic și riscul de accidente vasculare cerebrale, declinul cognitiv, tulburările neuroendocrine

induse de privarea de somn de noapte fiziologic, modificări ale semnalizării neuronale induse de o serie de medicamente neuroleptice. Toate aceste aspecte au implicații nu numai în înțelegerea mecanismelor patogenice ale afecțiunilor neurologice și vasculare, dar și în dezvoltarea unor strategii noi de monitorizare și tratament de importanță majoră în multiple domenii clinice precum neurologia, cardiologia, diabetologia, recuperarea neurologică și nu în ultimul rând psihiatria.

Rezultate

Sindromul metabolic (SM) sau sindromul de insulinorezistență cum a mai fost definit, este o rezultată între anomaliile metabolice multiple asociate cu boala cardiovasculară și cerebrovasculară (1). Din 1988, când Reaven a făcut prima descriere a SM, o multitudine de cercetări au fost efectuate în vederea înțelegerii fiziopatologiei, epidemiologiei, implicațiilor prognostice și strategiilor terapeutice. În societatea actuală asistăm la o continuă creștere a numărului pacienților cu obezitate, diabet zaharat și boală cardiovasculară, sindromul metabolic necesită o atenție deosebită și încă reprezintă un subiect cu multe controverse (2). Relația strânsă dintre componentele sindromului metabolic și modificările asociate lor, fac dificilă înțelegerea cauzei și a consecințelor ei. O înțelegere mai bună a mecanismelor ce determină acest sindrom ar îmbunătăți metodele de prevenție și de management a acestei complexe condiții (2,3).

Insulinorezistența și obezitatea interacționează cu factorii genetici, de mediu, cu stilul de viață, determinând apariția fenotipului de sindrom metabolic. Analiza factorilor majori de risc pentru accidentele vasculare cerebrale evidențiază faptul că un loc important între aceștia îl ocupă unele componente definitorii ale sindromului metabolic sau aflați în strânsă relație cu acesta, precum: HTA, hiperlipidemia, diabetul zaharat, inactivitatea fizică, boala coronariană, prezența markerilor biologici de inflamație (3). Există chiar studii de prevalență care indică o creștere a riscului pentru fiecare dintre factorii de risc, dependența de severitatea lor. Astfel riscul de AVC: se dublează pentru valori ale colesterolului seric peste 250 mg/dl și ale trigliceridelor serice peste 200 mg/dl față de valori mai mici de 200 mg/dl pentru colesterol și mai mici de 100 mg/dl pentru trigliceride; crește de peste 8-9 ori pentru valori ale TA sistolice mai mari de 140 mm Hg și/sau ale TA diastolice mai mari de 90 mm Hg față de valori mai mici de 120 mm Hg sistolică și mai mici de 80 mm Hg diastolică (3,4).

Într-o altă analiză epidemiologică (4) s-a putut evidenția că nivelul seric crescut al HDL-colesterolului peste 50 mg/dl are un efect de protecție asupra riscului de AVC ischemic, dar ceea ce ar putea să pară surprinzător la prima vedere este că acest efect este mai important față de riscul de AVC lacunar decât de tip aterotrombotic; în prezent sunt însă date cu origine în studii diferite, care indică toate o implicare încă departe de a fi elucidată a perturbărilor metabolismului colesterolului în patogenia bolii de vase mici cerebrale, cum ar fi și efectul protector al statinelor mai intens față de AVC lacunar decât față de AVC aterotrombotic (5). Un alt studiu prospectiv de cohort relativ recent publicat (6) urmărirea timp de 20 de ani a unui număr de peste 6000 bărbați de vârstă medie din Suedia, a confirmat rolul major de factor de risc al HTA pentru accidentele vasculare cerebrale; mai mult însă la această populație s-a demonstrat că dacă hipercolesterolemia izolată se corelează cu riscul de AVC la limita semnificației statistice, hipercolesterolemia asociată cu prezența markerilor biologici de inflamație dublează riscul de AVC, context în care nivelul crescut al colesterolului seric devine un factor major de risc. Dacă efectele adverse ale factorilor de risc de mai sus asupra prognosticului cardiovascular sunt astăzi bine documentate, înțelegerea fiziopatologiei bolilor cardio- și cerebrovasculare a dus în ultimii ani la definirea importanței unei serii de noi factori de risc. Între aceștia obezitatea abdominală, nivelul seric scăzut de LDL-colesterol, hipertrigliceridemia și hiperglicemia asociate cu rezistența crescută la insulină constituie elementele definitorii ale sindromului metabolic.

Deși nu sunt incluși în această definiție, o serie de alți factori de risc vascular sunt asociați cu sindromul metabolic, între care inflamația cronică de grad scăzut și tulburări în

secreția unor substanțe bioactive de către adipocite („adipokine“); cunoașterea acestora este de importanță clinic majoră pentru stabilirea unor noi abordări terapeutice până în prezent neutilizate, în prevenția accidentelor vasculare ischemice și nu numai. Definiția actuală a sindromului metabolic, stabilită în 2005 de Federația Internațională de Diabet (7), în concordanță cu datele actuale privind patogenia sindromului metabolic, este diferită de definițiile NCEP ATP III și OMS, prin faptul esențial că pune în centrul ei prezența obezității abdominale (obiectivată prin măsurarea circumferinței abdominale, a cărei limită normală superioară este definită diferențiat pentru bărbați și pentru femei, precum și pentru diferitele fenotipuri rasiale umane), la care se asociază cel puțin alte 2 anomalii dintre următoarele: hipertrigliceridemie (≥ 150 mg/dl), nivelul seric scăzut al HDL-colesterolului (< 40 mg/dl pentru bărbați și < 50 mg/dl pentru femei), presiunea arterială crescută $\geq 130 / \geq 85$ mm Hg, glicemia à jeun ≥ 100 mg/dl sau diabet zaharat.

Până în prezent relațiile între accidentele vasculare cerebrale și sindromul metabolic sunt cunoscute mai mult în urma studiilor de risc cardiovascular global, în care obiectivul principal a fost riscul evenimentelor vasculare majore (coronariene, cerebrale și moartea de cauză vasculară). În unul dintre aceste studii în care se face o analiză secundară între sindrom metabolic și prevalența tipurilor de evenimente vasculare majore (8) s-a observat o corelație semnificativă statistic ($p < 0,001$) între prezența sindromului metabolic și prevalența globală a AVC. De asemenea, în NCEP III (National Cholesterol Education Program's Third Treatment Panel Report) (9) se evidențiază o creștere a riscului de AVC de 1,5-2 ori la subiecții cu sindrom metabolic față de cei fără această afecțiune; mai mult, dintre componentele definitorii ale sindrom metabolic asocierea factorilor de risc este mai puternică față de valorile crescute ale TA și valorile scăzute ale HDL-colesterolului. Pe aceeași linie de constatări, rezultatele NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) (10) arată într-o populație de peste 10.000 subiecți între 20 și 89 ani, că sindrom metabolic este prezent la aproape un sfert dintre cei studiați (24%) și că acesta dublează riscul de boală coronariană și AVC; o analiză a componentelor sindromului metabolic în acest studiu evidențiază faptul că hipertrigliceridemia crește riscul cu 66%, HTA cu 44%, HDL-colesterolul seric scăzut crește riscul cu 35%, iar rezistența la insulină cu 30%. Deoarece accidentele vasculare cerebrale nu reprezintă o entitate omogenă, în această categorie găsindu-se multe subtipuri de boli cerebrovasculare diferite între ele (v. mai sus), se impune astăzi o cercetare mai complexă și de anvergură mult mai mare pentru stabilirea relațiilor între sindromul metabolic, bolile vasculare cerebrale și riscul de AVC. Un studiu recent desfășurat în Grecia (11) arată că la 163 pacienți consecutivi în vârstă de peste 70 ani cu AVC, există un profil lipidic aterogenetic și tulburări metabolice cu prevalență crescută față de un lot martor de 166 voluntari aparent sănătoși de vârstă comparabilă.

Dintre modificările biologice analizate, asocierile cele mai semnificative cu riscul de AVC ischemice nonembolice s-au înregistrat pentru: diabetul zaharat, hipertrigliceridemie, niveluri serice scăzute ale HDL-colesterolului, prezența Lp(a), hiperuricemie, hiperfibrinogenemie și sindromul metabolic. Într-unul dintre cele mai mari și mai recente studii epidemiologice dedicate accidentelor vasculare cerebrale, NOMASS (North Manhattan Stroke Study) desfășurate într-o comunitate multiethnică cu vârsta medie de 69 ani, prezența sindromului metabolic a fost constatată la 42% din acea populație; într-un interval mediu de 4,6 ani de supraveghere a acestei populații, subiecții cu sindrom metabolic au avut un risc mediu de a face un prim AVC de 1,5 față de cei fără sindrom metabolic, fiind mai mare la femei (de 2,1) și maxim la populația hispanică (12). De asemenea s-a constatat o asociere între riscul scăzut de AVC ischemice la vârstnici și valorile crescute ale HDL-colesterolului. O constatare importantă, concordantă cu definiția actuală a sindromului metabolic, este faptul că obezitatea abdominală se corelează puternic (și mult mai semnificativ decât indexul de masă corporală) cu riscul de AVC ischemic la toate rasele umane, efectul fiind mai intens la vârstele tinere (12). Într-o comunicare făcută la Conferința Internațională de Boli Cerebrovasculare din 2004 (13), s-au raportat rezultatele unui studiu asupra descendenților direcți ai subiecților incluși în Framingham Study, în care vârsta

medie a fost de 59 ani. După 14 ani de urmărire numărul celor care au făcut un AVC ischemic sau AIT a fost semnificativ mai mare în rândul celor cu sindrom metabolic și diabet zaharat, riscul fiind de 1,78% ($p = 0,06$) pentru bărbați și de 2,21 ($p = 0,02$) pentru femei.

Analiza relației între sindrom metabolic ca stare prediabetică și AVC a dus de asemenea la concluzia autorilor acestui studiu ca tratamentul factorilor de risc componenți ai sindromului metabolic poate duce la reducerea riscului de AVC înainte de apariția diabetului zaharat. Relația sindromului metabolic cu accidentele vasculare cerebrale pare să nu se limiteze doar la aceea de factor de risc pentru primul AVC ischemic, deoarece bolnavii care au avut deja un AVC urmat de sechele motorii invalidante dezvoltă un risc crescut de sindrom metabolic apărut ulterior evenimentului vascular. În această situație explicația cea mai probabilă este dată de inactivitatea fizică urmată de deconținerea musculară și cardiovasculară care duce la alterarea unor procese fiziologice (atrofie musculară și creșterea conținutului în grăsime în masa musculară, scăderea turnover-ului proteinelor musculare și creșterea aportului proteic exogen) și creșterea rezistenței la insulină (14, 15); se creează astfel condițiile de dezvoltare a sindromului metabolic ca factor de risc suplimentar la pacienți cu risc cardiovascular deja înalt. Acest fapt trebuie să determine echipa de medici care îngrijesc acești bolnavi să aibă în vedere necesitatea reevaluării riscului vascular la acești pacienți și adoptarea unor măsuri suplimentare de îngrijire și profilaxie secundară care vizează atât medicația folosită, o dietă corespunzătoare și utilizarea unui regim de activitate fizică adecvat în procesul de recuperare fizică.

Concluzie

Datele de mai sus atrag atenția asupra unor relații deosebit de complexe între funcțiile creierului și sindromul metabolic, care abia în ultimii ani au început să fie descifrate și care necesită încă multe cercetări pentru a le elucidă. Aceste date se referă pe de o parte la înțelegerea rolului structurilor cerebrale în reglarea funcțiilor metabolice, a modului în care diferite medicamente pot influența în sens favorabil sau negativ aceste funcții, iar pe de altă parte la identificarea grupelor de pacienți cu risc crescut de a dezvolta boli cardio și cerebrovasculare datorită prezenței sindromului metabolic, în particular la subiecții care au deja factori de risc vascular.

Bibliografie

1. Baltă N., *Sindromul (dis)metabolic ca entitate clinică*, Viața medicală 2007 nr. 35.
2. Bușoi Gr., *Tulburarea metabolică și dereglarea vasculară interconectată patogenică, ca tară genetică. Sindromul dismetabolic* pres. Rev. Medicală Română, 2005, 4; 253–255;
3. Cameron AJ., Zimmet PZ., și colab., *The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes mellitus*. Diabet. Med. 2007; 24:1460–1469;
4. Cheung BM și colab., *Development of diabetes in chinese with the metabolic syndrome*. Diabetes Care 2007, 30; 1430–36;
5. Chinali M., Simone G., Roman MJ., *Cardiac markers of preclinical disease in adolescents with the metabolic syndrome: the strong Heart Study*. J. Amer. Coll Cardiol 2008; 52:932–938;
6. Assmann G., Schulte H., Cullen P. *New and classical risk factors – The Munster Heart Study*. European Journal of Medical Research. 1997; 2: 237-242
7. Ford RE., Chaoyang Li., *Sindromul metabolic și incidența diabetului zaharat*. Diabetes Care Ro.; 2008 nr. 4 pg. 301;
8. Hâncu N., Căpâlneanu R. *Factorii de risc cardiovasculari*. Ed. DiabMan, Cluj-Napoca, 1995
9. Hâncu N. *Obezitatea și dislipidemiile în practica medicală*. Info Medica, Cluj-Napoca, 1998

10. Alberti K.G. și al. *Harmonizing the metabolic syndrome* – a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. În: *Circulation*, 2009, nr. 120, p. 1640-1645.

11. Chazova I., Almazov V., Shlyakhto E. *Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin*. În: *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2006, vol. 8, nr 4, p. 456-465.

12. Ford E.S., Li C., Sattar N. *Metabolic syndrome and incident diabetes*. În: *Diabetes Care*, 2008, nr. 31, p. 1898-1904.

13. Grundy S. *Metabolic Syndrome Pandemic*. În: *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2008, nr. 28, p. 629-636.

14. Guidelines for the management of arterial hypertension: *The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007*. În: *European Heart Journal*, 2007, vol. 28, nr. 12, p. 1462-14536.

15. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. În: *European Heart Journal*. 2007, vol. 28, p. 88-136.

NEUROLUES CU DEBUT ATIPIC

Ecaterina Chiriac¹, Irina Bîcos¹, Mihail Gavriiliuc¹, Elena Manole¹, Olesia Odainic²
Catedra Neurologie USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie²

Summary

Neurosyphilis with atypical onset

Neurosyphilis results from infection of the brain, meninges or spinal cord by *Treponema pallidum* and develops in about 25%-40% of persons who are not treated for syphilis. Some patients with neurosyphilis present with dementia with a progressive course, psychiatric symptoms and movement disorders. This atypical presentation of neurosyphilis is worthy of attention. Neurosyphilis should be part of the differential diagnosis of each patient showing cognitive deterioration and movement disorders. This article reports 3 rare cases of active neurosyphilis with dementia and movement disorders.

Rezumat

Neurosifilisul apare ca urmare a infectării encefalului, măduvei spinării și meningelor și se dezvoltă la aproximativ 25-40 % dintre bolnavii netratați în stadiile incipiente ale bolii. Unii pacienți cu neurosifilis se adresează la medic prezentând demență cu evoluție progresivă și tulburări motorii. Acest debut atipic al neurosifilisului merită atenția specialiștilor. Neurosifilisul necesită a fi în lista de diagnostic diferențial la fiecare pacient cu tulburări cognitive și motorii. În acest articol sunt prezentate 3 cazuri rare de neurosifilis activ ce s-au manifestat prin demență și tulburări motorii.

Actualitatea

Sifilisul este o maladie multisistemică cronică cauzată de *Treponema Pallidum*. Numărul cazurilor de sifilis a scăzut ca urmare a utilizării pe larg a penicilinelor și altor antibiotice. Totuși, importanța ei ca boala sexual transmisibilă persistă în țările în curs de dezvoltare [6].