

INFLAMAȚIA ÎN ATEROSCLEROZĂ ȘI ARTERIOSCLEROZĂ

Student doctorand: Dr. Suciua Claudia Floriana

Coordonator științific: Prof. Dr. Carasca Emilian

Coordonator științific în cotutela: Prof. Dr. Federico Perosa

Boala aterosclerotică este cauza fundamentală a majorității afecțiunilor cardiovasculare, placa aterosclerotică reprezentând leziunea asimptomatică primară a cestei patologii. Procesul de acumulare al lipoproteinelor cu densitate joasă, oxidate (oxLDL) la nivel subendotelial este recunoscut drept unul dintre evenimentele declanșatoare ale formării plăcii aterosclerotice.

OxLDL are o contribuție importantă verosimil bidirecțională în generarea patomecanismul inflamației subclinice specifică aterosclerozei. Inflamația de grad scăzut, caracteristică aterosclerozei, ar putea reprezenta un indicator al răspunsului imun dezvoltat în urma modificărilor de la nivelul peretelui arterial în cursul formării plăcii de aterom. Aceste modificări sunt reprezentate de către disfuncția endotelială, generarea de oxLDL și activarea sistemului imun. În urma activării sistemului imun, celulele imunității înăscute și dobândite se acumulează în placa aterosclerotică, determinând formarea anticorpilor atât împotriva oxLDL cât și împotriva altor componente .

Arterioscleroza, o modificare degenerativă a peretelui arterial specifică înaintării în vârstă, care se dezvoltă în asociere cu ateroscleroza, a atras de asemenea, mult interes în evaluarea cauzelor patologiilor cardiovasculare. Această modificare arterială degenerativă prezintă un patomecanism distinct față de boala aterosclerotică, însă ambele patologii coexistă în același teritoriu vascular și împărtășesc factori de risc, precum inflamația.

În rândul pacienților hipertensivi, raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR), un indicator al inflamației subclinice a ridicat mult interes ca marker de încredere pentru rigiditate arterială și boală aterosclerotică, întrucât date din literatura de specialitate au raportat o asociere între NLR și rigiditate vasculară precum și ateroscleroză la pacienții hipertensivi.

Obiectivele principale ale tezei au fost următoarele: investigarea relației inflamație-ateroscleroză, demonstrarea rolului factorilor de risc netradiționali în dezvoltarea aterosclerozei și demonstrarea relației inflamație-rigiditate vasculară. În scopul îndeplinirii primului obiectiv al tezei am evaluat un pacient cu lupus eritematos sistemic necontrolat adecvat din punct de vedere medicamentos. Pacientul a asociat și boală coronariană aterosclerotică avansată, boală renală cronică însă nu a prezentat un profil dislipidemic deosebit. Influența inflamației în ateroscleroza avansată a acestui individ a fost evidențiată prin determinarea markerilor clasici pentru inflamație alături de OxLDL seric. În același timp, am urmărit și prevalența altor factori de risc netradiționali pentru boală aterosclerotică, specifici lupusului eritematos sistemic și afecțiunilor renale, precum hiperhomocistinemie, anticorpii anticardiolipină, anticorpii împotriva beta 2-glicoproteinei I, fosfatidilinositolului, fosfatidilserinei și împotriva acidului fosfatidic.

Pentru a susține influența inflamației în ateroscleroză precum și în scopul îndeplinirii celui de-al doilea obiectiv reprezentat de expunerea importanței factorilor de risc netradiționali pentru ateroscleroză, am efectuat două studii clinice (studiul 2 și studiul 3) retrospective, observaționale, caz-control în care am introdus pacienți hipertensivi cu boală renală cronică într-un stadiu mai puțin avansat, acești pacienți prezentând atât factori de risc tradiționali cât și factori de risc netradiționali pentru ateroscleroză . Pacienții incluși în ambele studii au fost împărțiți în două grupe în funcție de

prezența calcificării aortice evidente radiologic. În ambele studii am urmărit prevalența factorilor de risc aterosclerotici tradiționali și a unor factori netradiționali (fibrinogen, viteza de sedimentare a hematiilor, fosfataza alcalină, acid uric). În Studiul 3 am încercat să identificăm o asociere între raportul dintre neutrofile și limfocite recunoscut drept marker al inflamației și ateroscleroza avansată.

În vederea îndeplinirii celui de-al treilea obiectiv reprezentat de către demonstrarea existenței unei corelații între inflamație și rigiditate arterială crescută am desfășurat al treilea studiu clinic (Studiul 4). În cadrul ultimei cercetări reprezentată de către un studiu observational de cohortă, am introdus pacienți hipertensivi, cu hipertensiune controlată medicamentos, fără patologii caracterizate de un sindrom inflamator. Studiul 4 a urmărit stabilirea unei corelații între raportul dintre neutrofile și limfocite și rigiditatea vasculară crescută evaluată prin determinarea vitezei unde de puls.

În primele trei studii am evidențiat importanța urmăririi factorilor de risc netradiționali pentru ateroscleroză și în același timp am subliniat diferența de distribuție a determinațiilor tradiționali/netradiționali pentru boala aterosclerotică, aceștia având prevalențe diferite în funcție de patologia de bază. În același timp, am evidențiat importanța influenței oxLDL în patologia aterosclerotică în prezența unui sindrom inflamator important și în lipsa unui profil dislipidemic deosebit.

Contribuția inflamației în ateroscleroză a fost investigată în patologii diferite, cu patomecanisme și factori de risc tradiționali/netradiționali aterosclerotici diferiți, elementul comun al patologiilor fiind însă sindromul inflamator. În cazul fiecărei afecțiuni urmărite în teză, am evidențiat contribuția esențială a inflamației la dezvoltarea bolii aterosclerotice calcifiante.

Raportul dintre neutrofile și limfocite este un marker inflamator recunoscut recent, raportat în multiple studii cu afecțiuni inflamatorii ca factor de risc pentru ateroscleroză și arterioscleroză. Un element de originalitate al tezei, este redat de către al patrulea studiu în care raportul dintre neutrofile și limfocite este dovedit a fi un factor de risc pentru arterioscleroză într-o populație de hipertensivi fără alte comorbidități determinate ale rigidității vasculare precum patologii inflamatorii asociate.

Limitele primelor trei studii au fost reprezentate de: cazuistica restrânsă, lipsa caracterizării bilanțului fosfat calciu, lipsa determinării parathormonului seric intact, a proteinei C reactive și lipsa studiilor prospective. Limitele celui de-al patrulea studiu au fost reprezentate de: cazuistica restrânsă, lipsa determinării proteinei C reactive și lipsa de studii prospective. Așadar, ținând cont de aceste aspecte, concluziile categorice ale tezei sunt restânse.

Prin intermediul aceste lucrări, sperăm să contribuim la validarea inflamației ca factor de risc și țintă terapeutică în ateroscleroză și arterioscleroză. De asemenea, dorim să sensibilizăm în privința factorilor de risc netradiționali, specifici fiecărei patologii în parte (oxLDL, viteza de sedimentare a hematiilor, fibrinogen, fosfataza alcalină, hiperhomocisteinemie) care ar trebui să devină o țintă terapeutică primară odată identificați.