

COMITETUL REDACȚIONAL

Redactor șef:

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

Redactor șef Adjunct:

Prof. Dr. I. Bruckner

Secretar de redacție:

Conf. Dr. D. Isacoff

Redactori:

Corina Homentcovschi
Răzvan Ionescu
Octavian Pârvu
Ilinca Săvulescu-Fiedler

Colegiul de redacție:

Prof. Dr. Dan Andronescu (București), Prof. Dr. J. Ph. Assal (Elveția), Prof. Dr. Aurel Babeș (Oradea), Conf. Dr. Ștefan Blaj (București), Prof. Dr. Miron Bogdan (București), Prof. Dr. Horațiu Boloșiu (Cluj), Prof. Dr. Emilian Carașcă (Cluj), Conf. Dr. D. Dumitrascu (Cluj), Prof. Dr. Dan Cheșa (București), Prof. Dr. Tudorel Ciurea (Craiova), Prof. Dr. Adrian Covic (Iași), Prof. Dr. Radu Cristodorescu (Timișoara), Prof. Dr. Georgeta Datcu (Iași), Prof. Dr. Mircea Deac (Sibiu), Prof. Dr. Mircea Diculescu (București), Prof. Dr. Andrei Gheorghe Dan (București), Dr. J.V. Elte (Danemarca), Dr. A.G. Frazer (Marea Britanie), Prof. Dr. Carmen Ginghină (București), Prof. Dr. Mircea Grigorescu (Cluj), Prof. Dr. Alexandru Incze (Tg. Mureș), Dr. A. Ionescu (Marea Britanie), Prof. Dr. Cezar Macarie (București), Prof. Dr. Gabriel Mircescu (București), Prof. Dr. Ingrid Mülhauser (Germania), Prof. Dr. Minerva Muraru (București), Prof. Dr. Delia Mut-Popescu (București), Prof. Dr. Dan Olteanu (București), Prof. Dr. Oliviu Pascu (Cluj), Prof. Dr. Maria Pușchiță (Arad), Prof. Dr. Maria Rădoi (Brașov), Prof. Dr. Victor Stoica (București), Prof. Dr. Adrian Streinu-Cercel (București), Prof. Dr. Ștefăniță Tănăseanu (București), Prof. Dr. Coman Tănăseanu (București), Prof. Dr. Mirela Tomescu (Timișoara), Prof. Dr. Ioan Țintoiu (București), Prof. Dr. Gabriel Ungureanu (Iași), Prof. Dr. Mihai Voiculescu (București), Prof. Dr. Florea Voinea (Constanța).

Editor Coordonator

Andreea Manea

Editor

Coloseum

Publicitate

Coloseum

Creație/layout design

Teodor Popa, usc@uniscan.ro

Toate drepturile asupra articolelor apărute în această publicație sunt rezervate Societății Române de Medicină Internă © 2006.

ISSN: 1220-5818

CUVÂNTUL PREȘEDINTELUI

Prof. dr. Ion I. Bruckner

A apărut și ultimul număr din acest an al Revistei noastre. Implinim astfel 4 ani de apariție neîntreruptă într-o serie nouă (și peste 40 de ani de la apariția primului număr), am dobândit atât un loc bine apreciat în lumea publicistică medicală, cât și o formă proprie, ușor de recunoscut. Aprecierea calității revistei a fost făcută și de organismele oficiale, revista „Medicina Internă” fiind inclusă între revistele de importanță națională conform criteriilor CNCISIS. Aceasta conferă, desigur, și unele avantaje autorilor pe care îi publicăm dar, în primul rând, reprezintă o recunoaștere a calității revistei. Nu putem decât să sperăm că toți colegii din diversele specialități ce alcătuiesc medicina internă și, în primul rând, membrii Societății Române de Medicină Internă vor continua să contribuie cu materiale de bună calitate, care să ne permită să mărim numărul de apariții la 6 pe an și poate chiar mai mult în viitor.

În lunile care au trecut de la Congresul din aprilie, Societatea a realizat o serie de acțiuni - câte o conferință la Slatina și la Călărași - precum și participarea la mai multe manifestări organizate de diferite societăți medicale, iar pe 24-25 noiembrie Societatea a organizat o noua ediție a conferinței "Medicina bazată pe dovezi". Toate acestea dovedesc că formăm o asociație vie, cu activitate continuă. De altfel, dorința exprimată de colegi din țară de a înființa filiale este dovada că răspundem unei nevoi reale în lumea medicală. Desigur însă, că asemenea acțiuni trebuie finalizate, și nu să rămână simple deziderate, iar aceasta înseamnă un efort continuu, multă perseverență, multă tenacitate.

Participarea noastră la activitatea Federației Europene de Medicină Internă (EFIM) ne oferă posibilitatea accesului mai facil la Jurnalul European de Medicină Internă (**tabel 1**) și rugăm toți colegii care ar fi interesați de un asemenea abonament să ne informeze, deoarece putem astfel profita de oferta de reducere de cost a Federației Europene.

Din punct de vedere administrativ însă, calitatea de membru al Federației ne obligă la suportarea unei cotizații pentru fiecare dintre membrii Societății, care devin astfel și membrii ai federației Europene. Aceasta ne-a obligat la recalcularea cotizației pentru anul 2007. Aceasta va fi de

200 RON incluzând și abonamentul la revistă. Pentru colegii care nu sunt membri ai Societății, dar doresc să se aboneze, oferim acum și abonamentul simplu, în valoare de **150 RON** anual.

Se apropie Congresul anual al Societății, de care ne despart numai 6 luni. Este un timp relativ scurt și care impune ca toți cei doritori să participe cu lucrări să le pregătească și să trimită rezumatele secretariatului Societății, pentru a putea fi evaluate de către Comitetul Științific. Termenul limită pentru această acțiune este **31 ianuarie 2007**. Orice lucrare primită după această dată nu va mai putea, spre regretul nostru, a fi luată în considerare. Depășind cadrul limitat al preocupărilor noastre organizatorice, lumea medicală a fost zguduită de numeroase acțiuni de reformă, de restructurare, unele nu foarte bine justificate și nu foarte judicioase. O astfel de acțiune a fost desființarea Comisiei de Medicină Internă. Desigur, poziția medicinii interne este diferită de cea a specialităților derivate dar, pe de o parte ea reprezintă o specialitate de sinteză și pe de alta cuprinde numărul cel mai mare de specialiști, după medicina de familie, și îngrijește cel mai mare număr de bolnavi (toți cei cu bolile cu prevalență mare, care depășesc capacitatea de acoperire a specialiștilor). Proiectata restructurare a comisiilor consultative ale Ministerului va corecta probabil această anomalie. Acceptăm necesitatea numărului acestor comisii și considerăm că sunt specialități înrudite, care au preocupări apropiate și pot face parte din aceeași comisie (de exemplu: medicina internă, geriatria, reumatologia, expertiza și recuperarea și poate și alte specialități derivate). Aceasta nu justifică însă comasarea pregătirii în unele specialități cu totul diferite (de exemplu: medicina internă cu oncologia medicală și genetica).

O serie de elemente trebuie clar precizate. Nu există nici o relație între rețelele de îngrijire (rețeaua de diabet, cea de tuberculoză, cea de oncologie, etc), numărul de specialități în care se asigură pregătirea prin rezidențiat și modul acestei pregătiri, comisiile consultative ale ministerului și societățile științifice de specialitate. Fiecare dintre aceste unități are misiuni, obiective și preocupări clare, care nu se

suprapun și nu trebuie confundate. Desigur, discuția dintre ele este benefică, dar confundarea nu.

- Rețelele de îngrijire sunt modalități de organizare a asistenței medicale pentru afecțiuni care pun probleme speciale de îngrijire. Ele nu presupun asocierea numai a unui tip de specialiști. De exemplu, rețeaua de diabet trebuie să cuprindă obligatoriu oftalmologi, cardiologi, chirurghi și alți specialiști cu pregătire mai mult sau mai puțin complexă.

- Numărul de specialități și modalitatea de pregătire trebuie să asigure formarea unor specialiști cu o pregătire care să permită asigurarea unei îngrijiri coerente. Divizarea în multe specialități foarte înguste va duce la formarea unor specialiști care nu vor mai putea îngriji decât categorii foarte limitate de pacienți, ceea ce deschide calea unor posibile erori grave și scade calitatea asistenței medicale.

- Comisiile consultative ale Ministerului trebuie să răspundă unor necesități organizatorice de consiliere în luarea deciziilor. Ar putea fi organizate în funcție de sarcinile ministerului și nu pe specialități: comisie pentru învățământ, comisie pentru asistența medicamentoasă,

pentru asistența chirurgicală, etc.

- Societățile științifice reunesc specialiști cu preocupări comune ce doresc să își comunice constatările și cercetarile.

Sperăm că evoluția normală a situației va duce la recunoașterea acestor probleme și la rezolvarea lor pozitivă.

Numar de membrii care subscriu	Pretul per membru (EURO)
1 - 200	30
201 - 400	27
401 - 600	22
601 - 800	19
801 - 1000 >	17

SEP(H)AR SAU NU SEP(H)AR CE ȘTIM, CE NU ȘTIM ȘI CE AR TREBUI SĂ FACEM

Prof. dr. Ion I. Bruckner

În acest număr al revistei publicăm o serie de rezultate ale studiului SEPHAR. Aceste rezultate ar trebui să influențeze atitudinea atât a comunității medicale, cât și a decidenților financiari față de factorii de risc majori ai bolilor cardiovasculare, ar trebui să separe ce trebuie și cum trebuie să facem.

Teoria modernă a practicii medicale este medicina bazată pe dovezi. Definirea acestui concept a variat după diferiți autori, dar, în principiu, ea reprezintă fundamentarea atât a practicii diagnostice și terapeutice, cât și a învățământului pe dovezi rezultate din cercetări clinice indiscutabile, și nu pe opinii derivate din activitatea unei persoane (expert). Cercetările experimentale pe animal nu au valoare de dovezi, ci numai de inițiatore de ipoteze care ulterior trebuie verificate pe om, date fiind diferențele de ordin fiziologic dintre specii.

Ceea ce am dobândit în urma dezvoltării acestei teorii este conștiența faptului că pentru a putea dezvolta o practică medicală corectă trebuie să ne bazăm pe argumente solide, pe studii efectuate pe un număr mare de subiecți, și nu pe observații întâmplătoare, uneori subiective. Aceasta nu diminuează rolul experienței personale. Deoarece majoritatea pacienților pe care îi investigăm și îi tratăm nu se încadrează perfect în categoriile incluse în marile studii (din motivul lesne de înțeles că în studii trebuie incluse populații relativ omogene pentru a obține rezultate clare), îngrijirea acestor bolnavi presupune aplicarea practică a rezultatelor studiilor și se bazează pe experiența fiecărui practician.

Până a ajunge însă la studiile terapeutice ar trebui să cunoaștem ceea ce avem de îngrijit. Dacă argumentul logicii necesare nu este suficient (sau este suficient numai pentru noi ca medici) putem invoca în zilele noastre argumentul economic - nu îi putem convinge pe furnizorii de fonduri asupra nevoilor asistenței medicale decât cu argumente foarte solide.

Studiul SEPHAR¹ răspunde acestui deziderat. Conform titlului, studiul a urmărit ca obiectiv principal prevalența hipertensiunii arteriale în populația României, dar, în acord cu optica modernă asupra riscului, a urmărit de fapt elementele riscului global, adică toți factorii de risc importanți ce pot coexista la o persoană.

Prima problemă ce trebuie analizată la un asemenea studiu, chiar înaintea rezultatelor, este cea a metodologiei, deoarece validitatea rezultatelor depinde de aceasta. Autorii studiului SEPHAR au adoptat o metodologie riguroasă, bazată pe date furnizate de organisme naționale de statistică populațională, astfel încât trebuie

acceptat că rezultatele obținute corespund realității din populația țării noastre cu o marjă de eroare nesemnificativă.

Desigur, în aprecierea rezultatelor trebuie ținut cont de valorile limită folosite în studiu, valori care în ultimii ani au suferit importante variații datorate modificării percepției riscului în comunitatea medicală.

Alegând ca valori limită TA sistolică de 140 mm Hg și cea diastolică de 90 mmHg, prevalența hipertensiunii în eșantionul studiat (și cu o eroare de probabil 2 - 3% în populația adultă a țării) a fost de 40.1%. Desigur, alegerea ca valori de referință a celor de 130/85 mmHg a mărit prevalența la 45.5%, iar dacă ar fi fost adoptate cifrele ghidului american de 120/80, valorile ar fi fost și mai mari și ar fi apărut și un strat de "prehipertensivi", care ar fi trebuit să își modifice cel puțin stilul de viață și să fie riguros urmăriți. Aceasta ar presupune acordarea unor servicii medicale foarte costisitoare și neplătite (educație medicală) la peste jumătate din populația țării !! Dacă am reuși să le acordăm (și să fie remunerate la nivelul consumului de timp pe care îl presupun !) măcar pentru persoanele hipertensive conform criteriilor studiului (cca 10 milioane de persoane) și tot constituie o sarcină formidabilă și ar reprezenta o realizare pe măsură.

Desigur, această prevalență poate apărea ca foarte mare, dar ea corespunde datelor recente privind prevalența hipertensiunii în lume.^{2,3}

Toți ceilalți factori de risc au nivele de prevalență ridicate, chiar dacă nu ating cele ale hipertensiunii: obezitatea (apreciată după criteriile permissive, nu cele actuale recomandate de IDF) 37%, fumatul 29%, hipercolesterolemia 24%, anomaliile glicemice (inclusiv diabetul manifest cu 5%) 19%.

Problema majoră a persoanelor hipertensive rezultă a fi lipsa de diagnostic, deoarece majoritatea (462 din 804 57%) a fost diagnosticată cu ocazia evaluării în studiu, adică a fost nou diagnosticată.

Analiza tratamentului nu mi se pare a fi atât de pesimistă. Din cei 347 de pacienți care se cunoșteau hipertensivi 319 (92%) primeau tratament și acesta controla corect cifrele tensionale la 16% dintre ei, ceea ce nu ne situează într-o poziție diferită de cea a altor țări cu același nivel de dezvoltare.³ Desigur, nu se poate pretinde ca persoane care nu se știau hipertensive să primească tratament, și cu atât mai puțin să aibă valorile tensionale controlate. Deci, primul defect este lipsa de diagnostic, ceea ce subliniază, dacă mai era nevoie, necesitatea unui riguros control medical periodic, mai ales pornind de la premiza că

hipertensiunea este o anomalie asimptomatică.

În ceea ce privește modalitatea terapeutică este regretabil că numai 63% dintre persoanele hipertensive primeau politerapie (și numai 20% asocierea a trei droguri) și respectarea acestui principiu, ca și utilizarea întregului arsenal terapeutic, ar duce probabil la un control mult mai eficient al cifrelor tensionale. Aceasta denotă atât necesitatea unei mai bune educații a practicienilor privind principiile moderne ale tratamentului antihipertensiv, cât și, mai ales, necesitatea unei educații mai consistente a pacienților privind eficiența, deci utilitatea, terapiei, raportat la riscurile hipertensiunii. Desigur, această activitate necesită timp, ceea ce presupune și recunoaștere financiară.

Ne aflăm, deci, în fața unui studiu ale cărui rezultate separă ceea ce știm și ceea ce ar trebui să facem și, de aceea, trebuie să fie cunoscute de întreaga comunitate medicală, deoarece întreaga comunitate trebuie să participe la diagnosticul acestei suferințe care reprezintă principalul factor de risc cardiovascular corectabil (aș fi curios să aflu dacă în lotul de studiu au fost incluși și medici și care a fost procentul de hipertensiune nou diagnosticată în acest grup). Rezultatele ar trebui să fie cunoscute însă (și este datoria noastră să le popularizăm) și de decidenții administrativi și chiar de întreaga populație. Primii, pentru a aloca fondurile necesare, iar populația pentru că este total implicată, în condițiile în care, practic, unul din doi adulți are această suferință.

Bibliografie:

1. Dorobantu Maria si colab.: *Prevalenta, tratamentul si controlul hipertensiunii arteriale in Romania - date din studiul SEPHAR. Medicina interna, vol. 3, nr. 4, 2006*
2. Wolf Mayer K., Cooper R.S., Kramer H. si colab.: *Hypertension Treatment and control in five European countries, Canada and the United States. Hypertension, 43:10-17;2006*
3. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. si colab.: *Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J.Hypertension. 22:11-19,2004*

PREVALENȚA, TRATAMENTUL ȘI CONTROLUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ÎN ROMÂNIA - DATE DIN STUDIUL SEPHAR (STUDIUL DE PREVALENȚĂ A HIPERTENSIUNII ARTERIALE ȘI EVALUARE A RISCULUI CARDIOVASCULAR ÎN ROMÂNIA)

Maria Dorobanțu¹, Elisabeta Bădilă¹, Roxana Darabont², Mihaela Luca³, Georgeta Datcu⁴, Mariana Rădoi⁵, Rodica Avram⁶, Rodica Mușetescu⁷, Elvira Craiu⁸, Călin Pop⁹, Imre Benedek¹⁰, Ion G. Petrovai¹¹

1-Spitalul Clinic de Urgență București

2-Spitalul Universitar București

3-Bios Diagnostic

4-Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

5-Spitalul Județean Brașov

6-Spitalul Județean Timișoara

7-Centrul de Cardiologie Craiova

8-Spitalul Județean Constanța

9-Spitalul Județean Baia Mare

10-Spitalul Județean Târgu Mureș

11-Servier Pharma

Rezumat

Hipertensiunea arterială reprezintă unul dintre factorii majori de risc cardiovascular care poate fi influențat prin mijloace terapeutice. Cu toate acestea, HTA rămâne încă o problemă majoră de sănătate în întreaga lume, datorită controlului complet nesatisfăcător (neatingerea valorilor tensionale "ținta" recomandate de ghiduri) și asocierii frecvente cu alți factori de risc cardiovascular. Absența unor date generale de prevalență a HTA și a altor factori de risc cardiovascular în România, a determinat inițierea în 2005 a unui studiu național (SEPHAR), care a urmărit obținerea acestor parametri. Studiul a confirmat prevalența crescută a HTA în țara noastră (40,1%), cu un procent semnificativ mai mare al HTA nou diagnosticate comparativ cu HTA diagnosticate anterior (22,9% vs 17,2%, $p < 0,01$). Tratamentul (39%) și mai ales controlul HTA (7%) sunt încă suboptimale. Subiecții hipertensivi au un risc cardiovascular crescut și prin asocierea semnificativ mai mare cu alți factori de risc: diabet zaharat, dislipidemie, obezitate viscerală.

Abstract

Arterial hypertension is one of the major cardiovascular risk factors, which could be modified by therapeutic methods. However, hypertension is still a major health problem all over the world because its control is completely unsatisfactory (untouching "target" values from guidelines) and the frequent association with other cardiovascular risk factors. Missing the general data about the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in Romania, was the reason for starting in 2005 a national study (SEPHAR) which had the main goal to assess these parameters. The study confirms the high prevalence of hypertension in our country (40,1%); newly diagnosed hypertension was significantly higher than known hypertension (22,9% vs 17,2%, $p < 0,01$). The treatment (39%) and especially the control (7%) of hypertension are still unsatisfactory. Hypertensive subjects are also at a high cardiovascular risk through the associations with other cardiovascular risk factors: diabetes mellitus, dyslipidemia, visceral obesity.

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă unul dintre factorii de risc cardio-vasculari majori, cu o prevalență ridicată și cu impact semnificativ asupra morbidității și mortalității cardiovasculare¹, fiind implicată în dezvoltarea tuturor manifestărilor aterosclerozei.

Raportări din ultimii ani estimează un total de 1 miliard de adulți cu hipertensiune arterială la nivel mondial, constituit din 333 milioane cazuri în țările dezvoltate economic și din 639 milioane cazuri în țări aflate în curs de dezvoltare, unde prevalența este mai mare². Deși nu cu foarte mult timp în urmă prevalența HTA în lume era estimată la aproximativ 20%, date mai recente² apreciază că, datorită tendinței de creștere a frecvenței hipertensiunii în țările în curs de dezvoltare, prevalența actuală a HTA în lume se situează în jurul valorii de 30%. Date din anul 2003 arătau o prevalență medie a HTA în Europa de 44% - mai mare decât în SUA, unde se înregistrau valori de 27%⁴. În ansamblu, la nivel mondial, cea mai înaltă frecvență a HTA s-a consemnat în Europa de Est și în regiunea America Latină/Caraibe².

Cercetările OMS sugerează că încărcătura cardiovasculară datorată creșterii tensiunii arteriale (TA) pare a fi și mai mare decât s-a crezut anterior. În anul 2002, raportul OMS arăta că aproximativ 11% din "încărcătura" globală de boală e cauzată de creșterea TA și că peste 50% din bolile coronariene și circa 75% din accidentele vasculare cerebrale (AVC) se datorează creșterii TA sistolice peste valoarea minimă teoretică de 115 mmHg⁵. Mai recent, studiul INTERHEART estimează că aproximativ 22% dintre sindroamele coronariene acute în Europa de Vest și 25% în Europa Centrală și de Est se datorează istoricului de HTA și că subiecții cu antecedente hipertensive au un risc de 2 ori mai mare pentru aceste evenimente comparativ cu normotensivii⁶.

Impactul HTA asupra bolilor cardiovasculare în populația generală este apreciat atât prin prevalența acesteia, cât și prin puterea impactului (risc ratio). Astfel, datorită prevalenței crescute a HTA în populația generală, aproximativ 35% dintre evenimentele aterosclerotice sunt atribuite acestei afecțiuni⁷.

Hipertensiunea arterială influențează riscul cardiovascular independent de alți factori implicați, iar această relație este puternică, pozitivă și continuă pentru oricare dintre formele severe de manifestare ale acestei patologii: accident vascular cerebral, boală coronariană, insuficiență cardiacă, boală vasculară aortică și periferică, boală renală cronică sau moarte subită⁸. Studiile clinice au demonstrat că, prin controlul terapeutic al valorilor tensionale, rata de evenimente cardiovasculare s-a redus semnificativ^{9,10,11}, iar programele naționale de depistare și tratare a HTA au condus la declinul valorilor tensionale concomitent cu reducerea riscului cardiovascular¹. Analiza bazată pe Framingham Heart Study sugerează că o reducere de numai 2 mm Hg a TA diastolice în populația albă cu vârste între 35-64 ani, determină o scădere cu 17% a prevalenței HTA, o reducere cu 14% a riscului de AVC și accident ischemic tranzitor (AIT) și cu 6% a riscului de boala coronariană¹².

Conceptul de *risc cardiovascular total* a devenit din ce în ce mai important în ultima perioadă, mai ales din punct de vedere al abordului terapeutic. Prin prezența factorilor de risc asociați, a afectării de organe țintă și a condițiilor clinice asociate, pacienții pot avea un risc crescut pentru evenimente cardiovasculare, chiar și atunci când tensiunea arterială este normală sau normal-înaltă. În ultimii ani s-a considerat din ce în ce mai mult că HTA se asociază cu alți factori de risc cardiovasculari - rezistența la insulină, diabetul zaharat, dislipidemia - și că, pentru fiecare dintre acești factori de risc, există o relație continuă cu riscul cardiovascular¹³. La pacienții hipertensivi, un număr crescător de factori de risc cardiovasculari adiționali se asociază cu un prognostic progresiv nefavorabil. Astfel, pacienții cu HTA au mortalitatea CV de 5 ori mai mare la vârstă tânără (<55 ani) dacă asociază 1 sau 2 factori de risc adiționali și de 15 ori mai mare la cei cu peste 2 factori de risc. Pacienții peste 55 ani cu 1-2 factori de risc asociați au o creștere de 3 ori a mortalității cardiovasculare comparativ cu normotensivii, în timp ce hipertensivii cu peste 2 factori de risc au o creștere de 4,5 ori¹⁴.

Aproximativ jumătate dintre evenimentele cardiovasculare în populația generală apar la nivele presionale sub cele recomandate, indicând astfel necesitatea unui tratament non-farmacologic riguros la indivizii cu TA normal-înaltă și inițierea terapiei farmacologice la majoritatea pacienților cu HTA ușoară pe baza riscului lor cardiovascular global⁷.

Cu toate resursele terapeutice multiple din ultimii ani, ponderea de hipertensivi tratați în mod eficient (până la valorile-țintă) rămâne inacceptabil de scăzută. Cu excepția SUA și Japonia, rata de control a HTA (până la valori <140/90 mmHg) se situează între 1-10%². Un studiu care a comparat tratamentul și eficiența aplicării lui în cinci țări din Europa, în SUA și în Canada a evidențiat rate de control a HTA mai reduse în Europa (?10%) decât în America de Nord (17% în Canada și 27% în SUA)⁴. Rata de control a HTA variază pentru fiecare țară cu vârsta,

sexul, etnia, statusul socio-economic, gradul de educație, calitatea îngrijirilor medicale¹⁵. Studiul WHO MONICA a evidențiat faptul că în țările din regiunile centrală și de est ale Europei, nivelul de control al HTA este cel mai scăzut¹⁶. România se află în această zonă geografică de risc - Europa de Est, unde s-a înregistrat o prevalență mai mare a HTA față de vestul Europei sau față de țări de pe alte continente, precum și o rată scăzută de control a valorilor tensionale. În plus, datele din Registrul European de Boli Cardiovasculare din anul 2001 situau România printre țările cu mortalitatea cea mai ridicată din Europa, depășind 8/1000 locuitori¹⁷.

Absența unor date epidemiologice reprezentative pentru întreaga populație adultă a României despre prevalența HTA și a altor factorilor de risc cardiovascular, a determinat inițierea în anul 2005 a unui studiu național care a urmărit obținerea acestor parametri. Astfel, în perioada februarie-noiembrie 2005, la inițiativa Grupului de Lucru de Hipertensiune Arterială al Societății Române de Cardiologie (Președinte în acea perioadă Profesor Maria Dorobanțu), s-a desfășurat studiul **SEPHAR - Studiul de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România**¹⁸.

Studiul SEPHAR este primul studiu epidemiologic din România care s-a bazat pe o eșantionare reprezentativă pentru întreaga populație a țării. Este în același timp primul studiu care a evaluat, concomitent cu hipertensiunea arterială, distribuția în populație a celorlalți factori de risc cardiovascular: fumatul, dislipidemiile, rezistența la insulină, diabetul zaharat, obezitatea, antecedentele heredo-colaterale și nivelul plasmatic de proteină C reactivă. În paralel, s-a urmărit și obținerea de informații privind modul în care este perceput riscul cardiovascular la noi în țară, în particular gradul de cunoaștere a principalilor factori de risc și a măsurilor concrete de combatere a lor.

Metodologia studiului

Studiul SEPHAR s-a realizat după modelul unui studiu similar din Polonia - NATPOL PLUS - cu scopul de a putea compara rezultatele din cele două țări.

Primul pas în derularea studiului a fost alegerea eșantionului. Selecția subiecților trebuia să respecte principiul ca fiecare persoană din populația adultă a României să aibă aproximativ aceeași șansă da a fi inclusă în studiu, indiferent de dimensiunile locului de reședință, aplicând metoda eșantionării stratificate. Pentru a avea semnificație statistică, în raport cu întreaga populație a țării, dimensiunile eșantionului au fost proiectate pentru minim 2000 cazuri finalizate. Suprafața României a fost împărțită în șapte regiuni plus Bucureștiul - recomandate de Comisia Națională de Statistică. Cele șapte regiuni au fost: regiunea de Sud (Argeș, Dâmbovița, Prahova, Teleorman, Giurgiu, Călărași, Ialomița), regiunea de Sud-Vest (Dolj, Olt, Vâlcea, Gorj, Mehedinți), regiunea de Vest (Arad, Timiș, Hunedoara, Caraș-Severin), regiunea Centrală (Mureș, Harghita, Covasna, Brașov, Alba, Sibiu),

regiunea de Nord-Vest (Satu Mare, Maramureș, Bistrița-Năsăud, Cluj, Bihor, Sălaj), regiunea de Nord-Est (Suceava, Botoșani, Iași, Neamț, Vaslui, Botoșani), regiunea de Sud-Est (Vrancea, Galați, Buzău, Brăila, Tulcea, Constanța). După numărul de locuitori, s-au definit cinci tipuri de localități: București - capitala țării, orașe cu peste 200 000 locuitori, orașe cu 50 000-200 000 locuitori, orașe mici cu mai puțin de 50 000 locuitori și mediu rural (<10 000 locuitori). În mod concret, localitățile de intervievare au fost selectate prin randomizare, pe baza unui program computerizat. Structura pe sexe a populației în vârstă > 18 ani, din fiecare strat, a fost furnizată de Biroul Central de Statistică, având drept document - sursă recensământul din anul 2002, iar distribuția pe sexe într-un anumit strat, trebuia să respecte, din nou, regula proporționalității.

Selectarea subiecților s-a efectuat cu un pas statistic (PAS) calculat după formula: $PAS = N/n$, unde N reprezintă numărul total de persoane din localitatea respectivă, iar n corespunde numărului de persoane care trebuia intervievat. Punctul de plecare în liste (prima persoană selectată) s-a determinat, pentru fiecare localitate în parte, după formula: punct de pornire = $PAS/2$, unde PAS este pasul statistic mai sus definit. Adresele de intervievare s-au selectat din baza de date a Direcției Generale de Evidență Informatizată a Populației; prin procedura utilizată, nu ajungeam la o persoană cu o identitate precisă, ci la un subiect cu anumite caracteristici demografice. La finalul etapei de eşantionare s-au întocmit listele cu adresele de depistare a subiecților. Luând în considerare dificultățile de a finaliza un caz - indisponibilitatea temporară a persoanei sau refuzul de a participa la acest studiu - am prevăzut un număr dublu de adrese de intervievare pentru fiecare regiune în parte, iar pentru București un număr triplu, întrucât capitala este considerată atipică din punct de vedere statistic. Astfel, au fost selecționate 4457 de adrese. În raport cu aceste adrese însă, numai 2143 subiecți au fost găsiți, au consimțit să participe la studiu și au completat chestionarele, finalizându-se 2017 cazuri. Precizăm că s-a considerat drept caz finalizat subiectul care a acceptat să participe la studiu, care a răspuns la chestionar și căruia i s-au recoltat probele de sânge conform protocolului.

Hipertensiunea arterială a fost definită, conform criteriilor ESH/ESC¹⁹ ca tensiunea arterială sistolică (TAS) 140 mmHg și/sau tensiunea arterială diastolică (TAD) 90 mmHg. Au fost considerați hipertensivi și subiecții diagnosticați anterior, care urmau medicație antihipertensivă curentă, chiar dacă la controlul efectuat valorile tensionale erau normale. Hipertensiunea arterială a fost clasificată după recomandările aceluiși ghid¹⁹: HTA ușoară (grad 1) la TAS 140-159 și/sau TAD 90-99, HTA moderată (grad 2) la TAS 160-169 și/sau TAD 100-109, HTA severă (grad 3) la TAS 180 și/sau TAD 110 (valori exprimate în mmHg). S-a considerat că HTA este controlată dacă persoana respectivă avea valori ale TAS <140mmHg și TAD <90 mm Hg sub tratament

antihipertensiv. Persoanele care au avut TA 130/85 mmHg dar care asociau și minimum alți doi factori de risc (obezitate viscerală, hiperglicemie, creșterea trigliceridelor, scăderea HDL-colesterolului), îndeplinind astfel criteriile de *sindrom metabolic*, au fost supuse unei analize separate.

Obezitatea a fost definită după 2 criterii: indexul de masă corporală (IMC) și circumferința taliei, care a permis aprecierea obezității viscerale. Indicele de masă corporală a fost calculat prin divizarea greutății la pătratul înălțimii (kg/m^2); un IMC între 25-29% a definit subiectul ca supraponderal, iar IMC 30% a definit obezitatea. Obezitatea viscerală a fost definită după criteriile NCEP-ATP III²⁰ la persoanele având circumferința abdominală > 102 cm la bărbați și > 88 cm la femei.

Diabetul zaharat a fost definit prin glicemia f jeun 126 mg/dl. Un subiect a fost considerat diabetic și dacă valorile glicemiei au fost normale dar urma tratament cu medicație antidiabetică. Valorile glicemiei între 100 și 125 mg/dl au fost interpretate ca hiperglicemie a jeun sau toleranță alterată la glucoză²¹.

În analiza statistică s-a folosit programul SPSS pentru Windows. Parametrii au fost analizați atât în lotul global, cât și separat - pe sexe, grupe de vârstă, regiuni. Semnificația rezultatelor a fost statistic testată la un interval de încredere de 95%. Eroarea maximă la acest interval de încredere este 2,18% pentru întregul lot de respondenți.

REZULTATE

O parte din rezultatele studiului SEPHAR au fost deja publicate și aduc în atenție o serie de aspecte importante^{22,23}. Limitele de vârstă au fost situate între 18 ani (cel mai tânăr participant) și 85 ani (cel mai vârstnic). S-a înregistrat o ușoară dominanță a sexului feminin 52% vs 48% ($p < 0,05$) în lotul global. Distribuția pe grupe de vârstă și sexe nu relevă diferențe semnificative decât la grupa de vârstă 60 ani, unde femeile au fost de asemenea mai numeroase ($p < 0,01$). Structura lotului după mediul în care locuiesc arată o predominanță a populației urbane 54% vs 46% ($p < 0,01$), probabil și datorită faptului că Bucureștiul a reprezentat o regiune separată (Tabelul 1).

Valorile medii ale TAS și TAD în lotul global și separat pe sexe sunt redată în tabelul 1. De remarcat că valoarea medie a TAS pentru populația adultă a României se situează în domeniul valorilor normal-înalte ale TA, după clasificarea din ghidul ESC/ESH²⁰, orientând astfel către o prevalență crescută a HTA. O diferență semnificativă statistic s-a constatat între media valorilor TAS la bărbați 138,6 20,61 mmHg comparativ cu femeile 134,323,11 mmHg ($p < 0,01$). Analiza separată a valorilor tensionale pe grupe de vârstă, arată, așa cum era de așteptat, o creștere a valorilor TAS odată cu vârsta, în timp ce media valorilor TAD atinge valoarea maximă la grupa de vârstă 55-64 ani - 89,213,01 mmHg, pentru ca, după această vârstă (65 ani), să înregistreze o scădere semnificativă 85,312,03mmHg ($p < 0,01$).

Prevalența HTA

Din totalul respondenților (2017), hipertensiunea arterială a fost prezentă la **40,1%** (809 subiecți), dintre care 17,2% subiecți (347) erau cunoscuți hipertensivi, iar 22,9% (462) au fost nou diagnosticați (**Tabelul 1**). Deși prevalența HTA în România a înregistrat un procent ridicat, acesta se încadrează totuși între limitele cunoscute ale prevalenței HTA în Europa (valori medii de 44%)⁴. Remarcăm însă că prevalența HTA nou diagnosticate în populația adultă din țara noastră a fost semnificativ mai mare decât a HTA cunoscute: 22,9% vs 17,2% (p<0,01).

Analizând separat valorile tensionale în contextul prezenței și a altor criterii care definesc *sindromul metabolic* (obezitate viscerală, hiperglicemie, creșterea trigliceridelor, scăderea HDL-colesterolului), prevalența

generală a HTA a crescut semnificativ de la 40,1% la 44,5% (p<0,01), deoarece s-au luat în considerare valori ale TA 130/85mmHg.

Procentul de subiecți hipertensivi a crescut evident odată cu înaintarea în vârstă. Această creștere s-a înregistrat pentru ambele sexe, dar diferențe semnificative au existat doar la bărbații tineri 25-34 ani, comparativ cu femeile de aceeași vârstă (p<0,01) (**Tabelul 1**). Deși aparent femeile vârstnice ar avea mai frecvent hipertensiune, diferența nu a fost relevantă din punct de vedere statistic.

Prevalența hipertensiunii analizată separat pentru cele 8 regiuni ale țării (**Tabelul 1**) a relevat diferențe semnificative doar în 2 zone, unde aceasta a fost mai redusă: București (32,9%) și regiunea de Sud-Est (32,4%), comparativ cu prevalența în lotul global (40,1%).

Distribuția HTA nou diagnosticate pe regiuni nu a

Tabelul 1 Prevalența, tratamentul și controlul HTA

Caracteristici	Global	Bărbați	Femei
Nr pacienți	2017	48% (969)	52% (1048)
Grupe vârstă			
18-39 ani	43% (859)	51% (438)	49% (421)
40-59 ani	33% (657)	49% (322)	51% (335)
60 ani	25% (501)	43% (215)	57% (286)
Urban	54% (1084)	48% (519)	52% (565)
TAS medie mmHg	136,4 22,05	138,6 20,61	134,3 23,11
TAD medie mmHg	82,2 12,33	82,6 12,15	81,8 12,49
Prevalența HTA	40,1% (809)	49,8% (403)	50,2% (406)
HTA nou descoperită	22,9% (462)	41,5% (192)	58,5% (271)
Prevalența HTA pe grupe de vârstă			
18-24 ani	2,2% (17)	2,2% (9)	2,1% (8)
25-34 ani	7,2% (58)	10,5% (42)	3,9% (16)
35-44 ani	12,2% (99)	14,7% (59)	9,7% (40)
45-54 ani	20,3% (165)	22% (89)	18,7% (76)
55-64 ani	24,1% (195)	20,5% (83)	27,6% (112)
65 ani	34% (275)	30,2% (122)	37,9% (154)
Prevalența HTA pe regiuni			
NE	45,3% (148)	18,1% (73)	18,6% (75)
SE	32,4% (85)	11,7% (47)	9,4% (38)
S	43,4% (137)	17,7% (71)	16,3% (66)
SV	46% (100)	13,5% (55)	11,2% (45)
V	42,9% (79)	10,5% (42)	9% (37)
NV	41,5% (105)	11,8% (47)	14,2% (58)
Centru	34,9% (82)	9% (36)	11,1% (45)
București	32,9% (72)	7,6% (31)	10,2% (42)
TA 140/90 mmHg	20,4% (412)	21,7% (210)	19,2% (202)
TA 130/85 mmHg	24,1% (486)	26,3% (255)	22,1% (232)
Tratamentul HTA	39,4% (319)	30,3% (122)	48,5% (197)
Controlul HTA (din totalul hipertensivilor)	7% (57)	5,7% (23)	8,4% (34)
Controlul HTA (din hipertensivii tratați)	17,8% (57)	18,6% (23)	17,2% (34)

prezentat diferențe între zonele țării, cu o singură excepție - regiunea de Sud-Vest, unde cazurile noi de HTA s-au întâlnit în procent semnificativ mai mare față de lotul global (30% vs 22,9%, $p < 0,05$) și față de celelalte regiuni. De asemenea, prevalența hipertensiunii deja cunoscute a avut o distribuție relativ uniformă pe teritoriul țării, cu două excepții: regiunea de Nord-Vest cu o prevalență mai mare față de lotul global (24% vs 17,1%, $p < 0,01$) și regiunea de Sud-Est unde HTA diagnosticată anterior a fost mai puțin frecventă (11% vs 17,1%, $p < 0,05$).

Hipertensiunea sistolică izolată (TAS 140 mmHg, TAD 90 mmHg) a fost prezentă într-un procent important - 38% din lotul total de subiecți hipertensivi, cu o distribuție uniformă între cele două sexe. Analiza pe subgrupe de vârstă a înregistrat cea mai mare valoare la grupa 65 ani - 49%, procent ceva mai redus decât datele din literatură semnalate la această grupă de vârstă (57,4% la bărbați și 65,1% la femei)²⁴.

Severitatea hipertensiunii

Dintre cei 809 subiecți hipertensivi, 55% au avut HTA ușoară (grad 1), 29% HTA moderată (grad 2) și 16% HTA severă (grad 3). Deși riscul relativ al individului crește cu severitatea HTA, riscul atribuit populației este cel mai mare pentru HTA ușoară, deoarece aceasta are cea mai mare prevalență în populația generală. Astfel, încărcătura cardiovasculară datorată hipertensiunii arteriale în populația generală derivă din creșterea ușoară a valorilor TA²⁵.

Tratamentul și controlul hipertensiunii

Mai puțin de jumătate din totalul hipertensivilor - 319 subiecți (39%) - urmau *tratament* pentru această afecțiune (dintre subiecții intervievați au fost considerați tratați cei care urmaseră constant terapia recomandată cel puțin în ultimele 2 săptămâni). Cel mai ridicat procent de hipertensivi tratați a fost înregistrat la grupele de vârstă > 40 ani, semnificativ mai mare în grupa 60 ani. Analiza separată pe grupe de vârstă și pe sexe a pacienților hipertensivi tratați denotă că, în general, femeile sunt mai compliante la tratament (excepție fac subiecții tineri <40 ani).

Tabelul 2: Prevalența factorilor de risc în lotul global și în subgrupul hipertensivilor

	Global	HTA	p	Bărbați HTA	Femei HTA	p
Obezitate viscerală	37%	54%	0,01	42%	66%	
Obezitate după IMC	24%	28%	0,1	28%	28%	0,01
Fumători	29%	23%	0,01	33%	13%	ns
Foști fumători	14%	19%	0,01	30%	8%	0,01
Diabet zaharat	5%	9%	0,01	8%	10%	0,01
IFG	14%	20%	0,01	24%	16%	0,01
HiperCo	14%	20%	0,01	26%	36%	ns
LDL-Co crescut	24%	31%	0,01	26%	36%	0,01
HDL-Co scăzut	24%	31%	0,01	8%	16%	0,01
Hipertrigliceridemie	13%	12%	ns	33%	29%	0,01
Dislipidemie mixtă	23%	31%	0,01	52%	59%	0,01
Total	46%	56%	0,01	403	406	ns
	2017	809				0,05

Definind controlul hipertensiunii arteriale ca procentul subiecților cu TA <140/ 90 mmHg din totalul hipertensivilor (cunoscuți sau nou diagnosticați), remarcăm că *rata de control* în populația studiată a fost foarte mică - 7%. Așa cum era de așteptat, controlul HTA este semnificativ mai mare la populația de sex feminin ($p < 0,05$) și la vârste înaintate (la 60 ani, 60% sunt tratați și, dintre aceștia, 42% sunt controlați). Distribuția pe regiuni a cazurilor cu HTA controlată (TA <140/90mmHg), arată diferențe importante între acestea, variind de la 1,45% în regiunea de Sud la 13,4% în Centru și regiunea de Nord-Vest ($p < 0,01$).

Analizând medicația utilizată de subiecții cunoscuți hipertensivi se constată că în 37% cazuri s-a folosit monoterapia, în 43% din cazuri - combinația a 2 agenți, iar în 20% cazuri s-au utilizat 3 sau mai mulți agenți antihipertensivi. Remarcăm că un procent important de pacienți erau tratați cu asocieri de medicamente antihipertensive (63%). Deși principiul politerapiei recomandat de ghidurile actuale a fost aplicat corect în multe cazuri, totuși rata de control a HTA a fost foarte redusă, probabil printr-o utilizare inadecvată a dozelor de antihipertensive, prin complianța redusă a pacienților sau prin factori asociați ignorați, care conferă rezistență la tratament.

Printre medicamentele antihipertensive utilizate, inhibitorii enzimei de conversie ocupă un loc dominant (72,4%), fiind urmași de beta-blocante (35,7%), diuretice tiazidice (30%), blocante de canal calcic (20,3%). Un procent foarte mic de pacienți hipertensivi - 5% - aveau asociată o statina în schema terapeutică.

Prevalența altor factori de risc cardiovasculari și asocierea lor cu HTA

Obezitatea viscerală definită după circumferința taliei > 102 cm la bărbați și > 88 cm la femei (ATP NCEP III²⁰) a fost prezentă la 37% subiecți din întreg lotul studiat (**Tabelul 2**). Prevalența HTA la indivizii cu obezitate viscerală este foarte mare - 54,1% (399 obezi hipertensivi din totalul de 738 obezi), mai ales la bărbați 58% vs 52% la femei ($p < 0,01$).

Din punct de vedere al relației inverse, hipertensivi care asociază obezitate, obezitatea viscerală, definită după criteriile enunțate anterior, a fost prezentă într-un procent mult mai mare în subgrupul de pacienții hipertensivi în raport cu populația generală (54% vs 37%, $p < 0,01$). Analiza separată pe sexe arată o dominanță a hipertensivilor obezi de sex feminin 66% vs 42% la sexul masculin, $p < 0,01$ (Tabelul 2).

Obezitatea definită după indicele de masa corporală a fost întâlnită într-un procent mai mic, de 24% (comparativ cu obezitatea viscerală), dar procentul crește semnificativ dacă luăm în calcul și supraponderalii a căror pondere a fost importantă -32%. Analiza în subgrupul de hipertensivi nu a relevat însă diferențe semnificative față de lotul global (Tabelul 2).

Fumatul ca și factor de risc cardiovascular major și modificabil a fost prezent la 29% dintre respondenți. Interesant este faptul că analiza efectuată pe subgrupul subiecților hipertensivi relevă un procent semnificativ mai mic de fumatori decât în populația generală -23%, cât și un procent mai mare de hipertensivi care au renunțat la fumat în raport cu normotensivii 19% vs 14% ($p < 0,01$) (Tabelul 2). Remarcăm, de asemenea, diferențe importante între cele două sexe, prevalența fumătorilor și a foștilor fumători fiind mai mare la sexul masculin. Explicația cea mai probabilă a numărului mai mic de fumători hipertensivi ar putea consta în aplicarea de către aceștia a recomandărilor de schimbare a stilului de viață.

Prevalența **diabetului zaharat** în populația generală din țara noastră a fost de 5%, comparabilă cu datele raportate de diabetologi²⁶, iar **hiperglicemia à jeun** a fost întâlnită într-un procent de 14%.

Ponderea anomaliilor glicemice a fost semnificativ mai mare la pacienții hipertensivi decât în lotul general. Astfel, diabetul a fost prezent într-un procent aproape dublu la hipertensivi (9% vs 5%, $p < 0,01$), iar hiperglicemia à jeun a fost semnificativ mai frecventă la hipertensivi 20% vs 14% în populația generală, $p < 0,01$ (Tabelul 2).

Valorile normale ale **colesterolului** au fost considerate < 200 mg/dl. 24% dintre cei 2017 subiecți din lotul general au prezentat valori crescute peste această limită. Așa cum era de așteptat, subiecții hipertensivi au mai frecvent asociată hipercolesterolemie decât populația generală 31% vs 24% ($p < 0,01$). Distribuția pe sexe în subgrupul cu HTA (Tabelul 2) a relevat diferențe semnificative, femeile hipertensive fiind și hipercolesterolemice într-un procent mai mare decât bărbații hipertensivi.

Analiza separată pe fracțiunile colesterolului - **LDL**, **HDL** - a evidențiat, de asemenea, diferențe semnificative între prevalența în populația generală și populația hipertensivă. În studiu, au fost considerate valori normale: HDL-colesterolul >40 mg/dl la bărbați și >50 mg/dl la femei, LDL-colesterolul <130 mg/dl în general și < 100 mg/dl la persoanele diabetice.

Prevalența dislipidemieii având ca singură modificare

creșterea LDL-colesterolului peste valorile normale a fost semnificativ mai mare în lotul hipertensivilor 31% vs 24% ($p < 0,01$) și mai ales la femeile hipertensive (Tabelul 2).

Prevalența dislipidemieii având ca singură modificare scăderea **HDL-colesterolului** a fost similară în lotul hipertensivilor comparativ cu populația generală - 12% vs 13% (p ns). Analiza pe sexe arată însă, ca și în cazul colesterolului total și a LDL-colesterolului, o prevalență semnificativ mai mare a acestei modificări a profilului lipidic la populația feminină hipertensivă comparativ cu bărbații hipertensivi - 16% vs 8% ($p < 0,01$) (Tabelul 2).

Valorile normale ale trigliceridelor au fost considerate < 150 mg/dl. Prevalența **hipertrigliceridemieii** în populația generală a fost asemănătoare cu cea a hipercolesterolemiei - 23%. Această prevalență a fost însă semnificativ mai mare la subiecții hipertensivi 31% ($p < 0,01$), fără diferențe semnificative între cele două sexe (Tabelul 2).

Dislipidemia mixtă a fost considerată atunci când au fost prezente la același subiect cel puțin două valori anormale ale colesterolului total, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, trigliceridelor. Prevalența dislipidemieii mixte în lotul studiat a fost foarte mare 46%, iar în subgrupul subiecților hipertensivi a atins un procent impresionant, fiind prezentă la mai mult de jumătate dintre aceștia - 56% ($p < 0,01$).

Discuții

Având în vedere metodologia de desfășurarea a studiului și numărul de subiecți incluși, putem să considerăm că SEPHAR este un studiu epidemiologic reprezentativ la nivel național.

Deși comparabilă cu prevalența hipertensiunii arteriale în Europa⁴, ponderea subiecților hipertensivi în România a înregistrat totuși valori ridicate - 40,1%. Aceste valori au fost semnificativ mai mari decât în alte țări ale Europei Centrale. De exemplu, în Polonia prevalența HTA este de 29% ($p < 0,01$), aprecierea comparativă a rezultatelor fiind posibilă datorită protocolului comun de desfășurare a studiului SEPHAR cu studiul NATPOL PLUS²⁷. Distribuția pe sexe a pacienților hipertensivi este relativ egală, dar prevalența HTA crește evident odată cu înaintarea în vârstă și prezintă unele variații între cele opt regiuni ale țării.

Având în vedere prevalența crescută a HTA pe care am obținut-o în studiul nostru, se poate ridica problema unei supraestimări printr-un număr insuficient de vizite sau de măsurători. Metodologia studiului a fost însă elaborată să îndeparteze cât mai mult acest factor de eroare. Pentru fiecare subiect s-au efectuat trei măsurători consecutive la intervale de 2 minute; pentru analiza ulterioară s-a utilizat media măsurătorilor 2 și 3. La indivizii la care valorile tensionale au fost ridicate la prima vizită și care nu erau cunoscuți hipertensivi sau care se știau cu această afecțiune dar nu urmaseră tratament în ultimele două săptămâni sau deloc, s-au efectuat două măsurători suplimentare ale TA la interval de cel puțin o zi (vizitele II și III).

Un rezultat alarmant este însă acela că HTA nou diagnosticată în România are o prevalență semnificativ mai mare decât HTA deja diagnosticată: 22,9% vs 17,2% ($p < 0,01$), ceea ce atrage atenția asupra faptului că populația țării nu conștientizează riscul creșterii TA și nu se prezintă periodic la consult la medicul de familie. Creșterea prevalenței HTA, neputând fi explicată prin creșterea conștientizării, s-ar putea lega de fenomenul de îmbătrânire a populației și poate de creșterea prevalenței obezității, mai ales în rândul persoanelor tinere.

Prevalența crescută a hipertensiunii sistolice izolate la grupa de vârstă > 65 ani (49%) are implicații din punct de vedere al riscului pe care aceasta îl implică. Astfel, hipertensiunea sistolică izolată crește morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea de orice cauză de cel puțin două ori și triplează mortalitatea cardiovasculară²⁸.

Rezultatele obținute în studiul nostru demonstrează creșterea continuă a importanței hipertensiunii arteriale ca factor major de risc cardiovascular. Este evident că dieta inadecvată, aportul de sare și lipsa activității fizice contribuie substanțial la prevalența crescută a HTA și a obezității. Probabil că acești factori explică și diferențele înregistrate între anumite regiuni ale țării și creșterea valorilor presiunii arteriale odată cu înaintarea în vârstă. Se pare că fumatul nu influențează în mod deosebit tensiunea arterială²⁹, dar asocierea acestuia cu alți factori de risc, crește evident riscul cardiovascular.

Consumul de alcool reprezintă însă un aspect important al stilului de viață care ar putea explica prevalența crescută a HTA în țara noastră. La populațiile consuma-toare, alcoolul este considerat cel de-al doilea factor predispozant pentru HTA, după obezitate³⁰. Efectul alcoolului asupra TA se întâlnește la toate grupurile etnice, atât la bărbați cât și la femei și nu depinde de tipul băuturii³¹, pare însă a fi mai mare odată cu înaintarea în vârstă și la fumători și se sumează ca efect cu obezitatea. Mecanismele implicate în patogenia hipertensiunii induse de alcool sunt multiple : factori genetici (există anumite persoane sensibile la alcool și altele rezistente la efectul presor al acestuia), stimularea sistemului renin-angiotensină-aldosteron, anomalii ale stimulării simpatică, creșterea secreției de cortizol, disfuncție endotelială ș.a). Consumul de alcool poate crește și necesarul de medicamente antihipertensive și ar putea explica și complianța redusă la tratament. Reducerea consumului de alcool ar putea deci să contribuie la reducerea riscului cardiovascular. O meta-analiză a trialurilor clinice randomizate în care reducerea consumului de alcool a fost singura măsură intervențională, a arătat o scădere semnificativă atât a TAS cât și a TAD (3,31/2,04 mmHg). Scăderea valorilor presionale ar determina o reducere cu 6% a riscului coronarian și cu 15% a riscului de AVC și AIT³².

Studii epidemiologice efectuate în diferite țări (atât dezvoltate cât și în curs de dezvoltare) au relevat rezultate departe de a fi satisfăcătoare în ceea ce privește creșterea gradului de conștientizare a HTA, tratamentul și rata de

control. Rezultatele obținute în studiul nostru sunt descurajatoare: dintre cei 809 subiecți hipertensivi, doar 43% erau cunoscuți (restul au fost nou diagnosticați), dintre aceștia doar 39% urmau tratament și doar 7% erau controlați, având valorile tensionale sub 140/90 mmHg (dacă raportăm la numărul total de hipertensivi sau 17,8% dacă raportăm la pacienții hipertensivi care erau tratați). Cea mai ridicată rată de tratament și de control a HTA s-a înregistrat la grupa de vârstă >60 ani, deși rata de control nu crește spectaculos la populația vârstnică așa cum ne-am fi așteptat (37% la 40-60 ani vs 42% la >60 ani, din totalul hipertensivilor tratați). În grupa subiecților hipertensivi tratați, sexul feminin a dominat semnificativ (62% vs 38%, $p < 0,01$). De asemenea, dintre hipertensivii controlați, majoritatea au fost femei (59,5%, $p < 0,05$). Datele obținute în studiul nostru sunt concordante cu cele din literatură, existând un trend general pentru femei să aibă o mai mare conștientizare a hipertensiunii arteriale, să fie mai frecvent tratate pentru această afecțiune și să obțină un control mai bun al TA³³.

Deși un procent important dintre subiecții hipertensivi (39%) urmau tratament, majoritatea aveau valorile tensionale peste cele recomandate de ghiduri, demonstrând controlul suboptimal al HTA. Având în vedere rezultatele publicate în ultimii ani, controlul HTA (definit ca TA <140/90 mmHg) variază de la 6% la 30% în țările dezvoltate; prin rezultatul obținut în studiul SEPHEA, ne situăm între aceste limite, deși în partea inferioară a acestora. Chiar dacă raportăm numărul de hipertensivi controlați la numărul de hipertensivi tratați și nu la numărul total de hipertensivi, procentul de control este foarte mic - 17,8%. Prevalența, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale variază foarte mult și între țările europene și Statele Unite ale Americii. Astfel, în SUA, datele din NHANES 1999-2000³⁴ relevă o prevalență a HTA de 28,7%, dintre care 58,4% tratați și 31% controlați. În Europa, prevalența generală a hipertensiunii (așa cum reiese dintr-un studiu comparativ între 6 țări) este de 44,2%, cu o rată de tratament de 26,8% și de control în jur de 8%⁴.

În ceea ce privește medicația utilizată, remarcăm că mai mult de jumătate dintre subiecți aveau în schema terapeutică combinații de antihipertensive. Acesta fapt este de subliniat, multe dintre studiile mari dovedind necesitatea asocierilor pentru obținerea controlului TA. În alegerea terapiei antihipertensive, decizia clinicianului ar trebui să fie cât mai obiectivă și bazată pe evidențe, respectiv pe rezultatele marilor trialuri sau a meta-analizelor și pe recomandările ghidurilor actuale. Cu aproape un deceniu în urmă, ghidul JNC VI³⁵ publicat în 1997, recomanda inițierea terapiei antihipertensive cu un diuretic sau cu un beta-blocant ca primă linie farmacologică în absența unor indicații specifice de tratament; dacă răspunsul la terapie nu era satisfăcător, se recomanda terapia în trepte, cu adăugarea unui alt agent sau schimbarea acestuia. Publicarea în anul 2002 a rezultatelor studiului ALLHAT³⁶ care își propusese ca

scop compararea eficienței agenților antihipertensivi "vechi" versus agenții "noi" a determinat numeroase controverse (fiecare clasă reduce substanțial TA și scade riscul combinat de boală coronariană fatală sau IM nonfatal, dar diureticele tiazidice sunt superioare în prevenția formelor majore de boală cardiovasculară). Ca urmare, în anul 2003, a fost publicat JNC-7¹, care recomandă ca tratamentul farmaco-logic pentru hipertensiunile necomplicate să fie inițiat cu un diuretic tip tiazidic, cu adăugarea unui al doilea agent dintr-o altă clasă dacă ținta terapeutică nu este atinsă, în timp ce beta-blocantele sunt considerate terapie de linia a 2-a. Spre deosebire de ghidul american, ghidul Societății Europene de Hipertensiune, publicat câteva luni mai târziu, nu recomandă o clasă specifică ca prima linie în hipertensiunile necompl-cate și încurajază adaptarea terapiei de la caz la caz. În practică, alegerea terapiei antihipertensive variază însă foarte mult printre practicieni și de la o țară la alta. De exemplu, în SUA, într-un studiu care a inclus pacienți hipertensivi nou diagnosticați urmăriți pe o perioadă de 18 luni³⁷, 55% au primit monoterapie și doar 1/3 au început tratamentul cu un diuretic sau cu un beta-blocant. Cel mai adesea, terapia antihiper-tensivă a fost inițiată cu un blocant de canal calcic la 30%, urmat de un IEC la 22%.

Rata de tratament și de control a HTA poate fi îmbunătățită semnificativ prin creșterea gradului de educație medicală a personalului sanitar și a întregii populații. Exemplul cel mai concret al obținerii unor rezultate foarte bune prin aplicarea acestor metode îl constituie Ungaria. Societatea Ungară de Hipertensiune a inițiat în ultimii 10 ani șase programe naționale care au implicat 96 972 pacienți și prin care și-a propus să cerceteze chiar efectele educației asupra cadrelor medicale și a populației largi, utilizând recomandările ghidurilor internaționale și naționale. Prin combinația între educația doctorilor și a pacienților, în Ungaria, rata de control a control a HTA a crescut spectaculos, ajungând la 39,3% în Live Below 140/90³⁸.

Așa cum era de așteptat, subiecții hipertensivi au avut și alți factori de risc majori cardiovasculari asociați: obezitatea (după circumferința taliei și după IMC), hiperglicemia (atât diabetul zaharat cât și toleranța alterată la glucoză), dislipidemia globală sau analizată separat pe fracțiuni. Majoritatea acestor factori de risc asociați au avut o prevalență mai mare la sexul feminin, probabil și datorită obiceiurilor alimentare și stilului de viață mai sedentar. Un singur factor de risc analizat - fumatul - a fost mai frecvent întâlnit la subiecții normotensivi comparativ cu cei hipertensivi.

Prevalența crescută a *diabetului zaharat* la pacienții hipertensivi față de populația generală constituie o problemă importantă din punct de vedere al atingerii valorilor țintă pentru TA și a necesității de asocieri antihipertensive. Importanța diabetului zaharat ca factor de risc reiese și din recomandările ultimului ghid ESH/ESC, unde diabetul este listat ca un criteriu separat

printre factorii de risc, subliniindu-se astfel riscul de cel puțin două ori mai mare al persoanelor diabetice³⁹. La pacienții diabetici, există o relație semnificativă între tensiunea arterială sistolică și incidența complicațiilor macro- și microvasculare, cu o creștere continuă a acestora la valori ale TAS >120 mmHg, așa cum reiese din studiul UKPDS⁴⁰. Hipertensiunea arterială este o condiție frecvent întâlnită la pacientul diabetic, mai ales în tipul 2 și datorită incidenței crescute a acestuia (mai frecvent de 10-20 ori decât diabetul 1). Pacienții hipertensivi, care asociază obezitate centrală, dislipidemie caracteristică (hipertrigliceridemie, HDL-colesterol scăzut), rezistență la insulină cu hiperinsuline-mie concomitentă, sunt predispuși la dezvoltarea tipului 2 de diabet, alcătuind astfel tabloul complet al pacientului cu "sindrom metabolic".

Deoarece HTA este doar unul dintre factorii care contribuie la *riscul cardio-vascular total*, este necesar tratamentul tuturor factorilor de risc pe lângă controlul TA. De exemplu, în studiul ASCOT, din totalul de 19 342 hipertensivi cu cel puțin 3 factori de risc asociați, acei pacienți cu valoarea colesterolului 6,5 mmoli/l au fost randomizați să primească atorvastatină 10 mg sau placebo⁴¹. La acești pacienți, TA a fost bine controlată (în medie 138/80 mmHg), dar după o durată de urmărire de 3,3 ani, brațul care a primit terapie hipolipemiantă a înregistrat o scădere semnificativă a IM non-fatal și a deceselor de cauză coronariană, a accidentelor vasculare cerebrale, evenimentelor coronariene totale, evenimentelor cardiovasculare totale.

Aglomerarea factorilor de risc este comună în practica medicală curentă. De exemplu, într-un studiu efectuat pe 4 059 pacienți cu HTA esențială examinați de 450 specialiști italieni timp de 4 luni, aproximativ 50% dintre ei aveau 2 factori de risc și 40% aveau 1 factor de risc adițional⁴². Chiar la indivizii la care hipertensiunea arterială se presupune că ar fi bine controlată, mai puțin de 1/3 sunt protejați de viitoarele accidente cerebrale sau cardiace^{43,44}. Cauza o reprezintă lipsa de apreciere corectă a riscului cardiovascular total și complexitatea originii HTA care este o boală multifactorială. Apariția hipertensiunii este favorizată de factorii de mediu: excesul de sodiu din dietă, creșterea în greutate datorată excesului caloric și inactivității fizice, excesul de alcool, stressul psihic. Dintre acești factori, obezitatea pare a avea un rol semnificativ și prin tendința de creștere rapidă, atât în fazele dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare.

Fiziopatologia hipertensiunii arteriale în *sindromul metabolic* este complexă, având însă la bază insulino-rezistența, factor de risc important pentru dezvoltarea HTA și a altor boli cardiovasculare. Rezistența la insulină se asociază aproape întotdeauna cu o constelație de factori de risc incluzând obezitatea, dislipidemia, tulburări ale fibrinolizei, disfuncție endotelială. Insulino-rezistența conduce la creșterea activității sistemului nervos simpatic, hiperleptinemie, creșterea reactivității vasculare, hipertensiune arterială. Nivelul crescut de catecolamine

agravează rezistența la insulină, creându-se astfel un cerc vicios, care are ca rezultat promovarea aterosclerozei, hipertensiune arterială, alte boli cardiovasculare. Insulino-rezistența se asociază și cu perturbarea metabolismului lipidic și glucidic. Astfel, la apariția hipertensiunii pot contribui și dislipidemia (prin ateroscleroza vaselor renale și apariția glomerulosclerozei) și hiperglicemia (care prin glicozilarea proteinelor glomerulare și stimularea expansiunii matriceale duce la pierderea funcției nefronilor). Implicația clinică esențială a diagnosticului de sindrom metabolic este identificarea pacienților care necesită schimbarea agresivă a stilului de viață, bazat pe scăderea în greutate, dietă, renunțarea la fumat, creșterea activității fizice și inițierea tratamentului farmacologic, cel mai adesea cu asocieri medicamentoase.

Datele din studiul nostru nu ne permit aprecierea relațiilor cauzale HTA - diverși factori, iar scopul studiului a fost de descriere a pattern-ului hipertensiunii arteriale din punct de vedere epidemiologic într-o populație reprezentativă la nivel național. Pe baza factorilor de risc colectați, poate că se vor efectua studii ulterioare, necesare pentru testarea ipotezelor etiologice. Având în vedere datele epidemiologice prezentate, România poate fi considerată o țară cu prevalență înaltă a hipertensiunii arteriale, dar comparabilă cu alte țări europene. Studiul nu oferă explicația cauzelor prevalenței crescute a HTA, dar acesta ar putea rămâne un subiect deschis.

În concluzie, hipertensiunea arterială reprezintă o problemă importantă de sănătate publică în România, prin prevalența ei ridicată și prin controlul terapeutic suboptimal și rezultatele din studiul SEPHAR confirmă acest aspect. Prevalența crescută a HTA mai ales la persoanele peste 40 ani, dar și sub 40 ani, atrage atenția asupra necesității unor măsuri de prevenție care să aibă drept ținte aceste grupe populaționale. Promovarea modificării stilului de viață ar putea avea o contribuție importantă în controlul valorilor tensionale, mai ales la acei subiecți cu TA normal-înaltă. Rezultatele studiului SEPHAR privind HTA și asocierea ei cu alți factori de risc cardiovasculari au un impact major asupra morbidității și mortalității prin bolile cardio- și cerebrovasculare, accentuând necesitatea diagnosticării precoce, a conștientizării, a tratamentului și a controlului hipertensiunii arteriale.

MULȚUMIRI

Desfășurarea acestui studiu a fost posibilă cu sprijinul Ministerului Sănătății din România, al Societății Române de Cardiologie și cu suportul logistic oferit de compania Servier Pharma România. Centralizarea datelor și analiza statistică a fost efectuată de către compania Mercury Research.

Mulțumim de asemenea tuturor medicilor și asistentelor medicale care au contribuit la buna desfășurare a acestui studiu.

BIBLIOGRAFIE

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. - The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC Report, *JAMA*, 2003; 289: 2560-2572
2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. și colab. - Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review, *J. Hypertens.*, 2004; 22: 11-19
3. Mulrow PJ. Hypertension. A worldwide epidemic. In: Izzo JL, Black HR (editors): *Hypertension primer*. 2nd ed. Dallas: American Heart Association; 1999, p. 271-273
4. Wolf-Mayer K., Cooper R.S., Kramer H. și colab. - Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States, *Hypertension*, 2004; 43: 10-17
5. WHO. *The world health report 2002. reducing risks, promoting healthy life*. Geneva: WHO, 2002
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. On behalf of the INTERHEART study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study). Case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952
7. Cifkova R. The burden of hypertension and inadequate control in populations. *JHypertens* 2006;24:807-809
8. MacMahon S., Peto S., Cutler J. și colab. - Blood pressure, stroke and coronary heart disease, *Lancet*, 1990; 335: 765-774
9. Collins R., MacMahon S. - Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease, *Br. Med. Bull.*, 1994; 50: 272-298
10. Neal B., MacMahon S., Chapman N. - Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs, *Lancet*, 2000; 356: 1955-1964
11. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. și colab. - Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials, *Lancet*, 2000; 355: 865-872
12. Whelton PK, He J, Appel LI, Culter JA, Havas S, Kotchen TA et al for the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *JAMA* 2002;288:1882-1888
13. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828
14. Thomas F, Rudnicki A, Bacri A-MM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37:1256-1261
15. He J, Muntner P, Chen J, Roccella EJ. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med* 2002;162:1051-1058
16. Strasser T. Hypertension: the East European experience. *Am JHypertens* 1998;11:756-758
17. European Register of Cardiovascular Diseases - www.escardio.org
18. Dorobanțu M., Darabont R.O., Bădilă E. și colab.

- Studiul SEPHAR- Studiu de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România. Partea I-a - Metodologie. *Revista română de cardiologie* 2006; vol XXI, nr 2, 89-96
19. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension*, 2003;21:1011-1053.
 20. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
 21. Grundy SM, Cleeman J, Daniels S, Donato K et al - *Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary - Circulation* 2005;112:e285-e290
 22. Dorobanțu M., Bădilă E., Darabont R.O. și colab. Studiul SEPHAR- Studiu de Prevalență a Hipertensiunii Arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România. Partea II-a - Rezultate. *Revista română de cardiologie* 2006; vol XXI, subțipar
 23. *Progrese în Cardiologie, vol I, sub egida Societății Române de Cardiologie, ediție îngrijită de Căpâlneanu R., cap. 4, 77-108*
 24. Wilking SVB, Belanger A, Kannel WB et al. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* 1988;260:3451-3455
 25. Kannel WB. Update on hypertension as a cardiovascular risk factor. In: Mancia G, editor. *Manual of hypertension*. London: Churchill Livingstone, 2002, p. 4-19
 26. Bruckner I, Bruckner I. *Diabet și hipertensiune. Aspecte practice de patogenie, investigare, tratament*. Editura Cristal Design, 2006.
 27. Zdrojewski T et al. Prevalence of arterial hypertension in Poland in 2002 and its influence on risk of myocardial infarction. *J Hypertension*, 21 (suppl 4), June 2003, S265
 28. Farsang C, Sleight P. Isolated systolic hypertension : cardiovascular risk and treatment benefits. *ESH Scientific Newsletter* 2001;2: no 6
 29. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the Health Survey for England. *Hypertension*. 2001;37:187-193
 30. Moreira LB et al - Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens* 1998;16:175-180
 31. Puddey IB, Beilin LJ, Rakic V - Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997;2:159-170
 32. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Hypertension* 2001;38:1112-1117
 33. Marques-Vidal P, Arveiler D, Amouyel P, Bingham A, Ferrieres J. Sex differences in awareness and control of hypertension in France. *J Hypertens* 1997;15:1205-1210
 34. Hajjar I.M., Kotchen T.A. - Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000, *JAMA*, 2003; 290: 199-206
 35. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report. *Arch Intern Med* 157:2401-2402, 1997
 36. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288:2981-2997, 2002
 37. Jerome M, Zakellis GC, Angstman G et al. Initial medication selection from treatment of hypertension in an open-panel HMO. *J Am Board Fam Pract* 8:1-6, 1995
 38. Farsang C, Alföldi S, Kapocsi J, de Châtel R, Kekes E, Kiss I. On behalf of Hungarian Society of Hypertension Working Group. Hypertension control in Hungary. Effects of medical and public education. Live below 140-90.
 39. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19:1149-1159
 40. Adler AL, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS) : prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412-429
 41. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1148
 42. Mancia G, Volpe R, Boros S, Ilardi M, Giannattasio C. Cardiovascular risk profile and blood pressure control in Italian hypertensive patients under specialist care. *J Hypertens* 2004;22:51-57.
 43. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535
 44. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-1076

DISTENSIBILITATEA ARTERELOR MARI DETERMINATĂ CU AJUTORUL FOTOPLETISMOGRAFIEI DIGITALE ȘI A FLUXMETRIEI DOPPLER ÎN ARTERA RADIALĂ

Alexandru Incze¹, Adrian Pszota¹, Monica Dorgo¹, Mirela Orosan¹,
Cristian Podoleanu¹, Kincso Matyas¹, Jazmin Buzogany¹, Emilian Carașca¹

Cuvinte cheie: indicele de rigiditate, disfuncție endotelială, viteza undei de reflux, indicele de masă a ventriculului stâng.

¹Clinica Medicală IV, Str. Gh. Marinescu Nr. 1,
Târgu Mureș

Rezumat

Obiectiv: Cuantificarea matematică a disfuncției diastolice a peretelui arterelor mari, prin determinarea unor indici (indicele de rigiditate - IR și unda de reflux Doppler) la pacienții hipertensivi.

Metodologie: Studiul a implicat 24 de pacienți hipertensivi, grupați în două categorii, în funcție de afectarea cordului, ca organ țintă în cadrul hipertensiunii arteriale, evaluând indicele de masa ventriculului stâng (IMVS) ecocardiografic, rezultând astfel grupa I cu $IMVS < 130g/m^2$ și grupa II cu $IMVS > 131g/m^2$. S-au efectuat măsurători folosind fotopletismografia digitală și măsurarea fluxului Doppler în artera radială înainte și la 3 minute după administrarea a 0,4mg de nitroglicerină sublingual. S-a definit indicele de rigiditate (IR), ca fiind înălțimea subiectului raportată la timpul de întârziere dintre vârful sistolic și cel diastolic, determinat fotopletismografic.

Rezultate: S-a înregistrat o creștere a mediei valorii indicelui de rigiditate (IR) la grupa I hipertensivi (480cm/s) față de grupa II hipertensivi (529cm/s), ($p < 0,01$). După testul de provocare la nitroglicerină are loc o scădere a IR cu păstrarea unui raport aproximativ similar între media celor două grupe (grupa I de la 480cm/s la 240cm/s, grupa II de la 529cm/s la 313cm/s). În ce privește viteza undei de reflux Doppler, grupa I a prezentat o medie de 0,4 cm/s, raportat la 0,2cm/s la grupa II, după nitroglicerină diferența între medii a devenit semnificativă (grupa I 1,4 cm/s față de grupa II 0,48cm/s), ($p < 0,001$). Se evidențiază scăderea distensibilității arterelor mari în funcție de gradul de leziune de organ în hipertensiunea arterială prin creșterea IR și răspunsul la nitroglicerină independent de leziunea endotelială preexistentă la nivelul arterelor mari. Măsurătorile Doppler evidențiază o creștere a refluxului la nitroglicerină, demonstrând alterarea capacității dilatative în special a arterelor mici la pacientul hipertensiv.

Concluzii: Unda de reflux a arterelor periferice măsurată

prin fotopletismografie digitală și Doppler periferic arterial, asociate cu testul de provocare la nitroglicerină, poate fi o metodă utilă de diagnostic în fază preclinică a disfuncției endoteliale, a leziunii de organ la pacientul hipertensiv.

Introducere

Elasticitatea vaselor mari permite menținerea presiunii arteriale medii. Fiecare contracție cardiacă expulzează o cantitate de sânge în sistemul arterial, acesta are o anumită distensibilitate, fiind determinată de elasticitatea pereților arterelor mari. Volumul de ejecție este principalul factor ce determină presiunea pulsului, alături de elasticitatea pereților arterelor mari care preiau o anumită parte din energia de ejecție pe care o eliberează în timpul diastolei asigurând fluxul sanguin diastolic. Acest recul elastic acționează ca o pompă accesorie care împinge continuu sângele, realizând la nivelul capilarelor un flux aproape continuu.

Starea morfofuncțională a peretelui rezervorului aortic este un factor important în reglarea valorilor sistolo-diastolice ale presiunii arteriale.

Ca urmare a procesului de înlocuire treptată a țesutului elastic cu țesut fibros, distensibilitatea aortică scade. Acest fenomen se desfășoară în cadrul procesului de senescență, fiind mai accelerat în situații patologice ca de exemplu: hipertensiune arterială, diabet, ateroscleroză, etc.^{1,2,3,8}

Obiectiv

Lucrarea de față își propune, determinarea distensibilității arterelor mari folosind fotopletismografia digitală și măsurarea fluxului Doppler în artera radială, precum și urmărirea răspunsului la testul de provocare cu nitroglicerină, la un grup de pacienți hipertensivi cu diferite grade de afectare a organelor țintă.

Material și metodă

Pentru determinări am folosit un aparat de construcție și concepție originală și aparatul Doppler bidirecțional de 10Mhz HADECO-Bidop, ES100V3.

Principiul de bază al fotopletismografiei digitale este măsurarea cantității de lumină emisă de o sursă în infraroșu și detectată de o fotodiodă plasată pe partea opusă a pulpei degetului (**Figura 1**). Cantitatea de lumină transmisă este modulată de variațiile fluxului sanguin, înscrisă sub forma unui semnal analog se obține curba volumului pulsatil digital (VPD), ce prezintă un vârf sistolic și unul diastolic, de reflux (**Figura 2**).

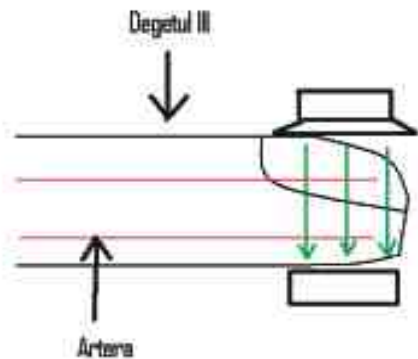


Figura 1 - Principiul de bază al fotopletizmografiei digitale

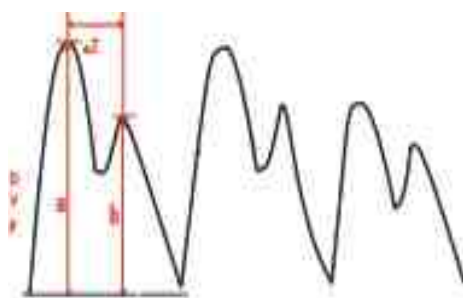


Figura 2 - Curba volumului pulsatil digital (VPD)

S-au calculat:

1. Indicele de rigiditate (IR), care reprezintă înălțimea în centimetri a subiectului raportat la timpul în secunde dintre vârful sistolic și vârful diastolic

2. Viteza maximă a fluxului de reflux a unei Doppler de 10 Mhz, în artera radială a aceluiași membru superior, parametru furnizat automat de aparatul utilizat (Figura 3). S-a efectuat testul de provocare la nitroglicerina 0,4 mg sublingual (NTG), cu respectarea înregistrărilor 3 minute, subiectul fiind în clinostatism în condiții bazale.

S-au făcut înregistrări la un număr de 24 de bolnavi cu hipertensiune arterială (HTA) care au fost împărțiți în două grupe, în funcție de indicele de masa a ventriculului stâng (IMVS), determinat ecocardiografic.

Astfel:

Grupa I HTA: cu IMVS < 130g/m² (14 subieci cu vârsta medie de 42,3 ani).

Grupa II HTA: cu IMVS > 131g/m² (10 subieci cu vârsta medie de 51,8 ani).

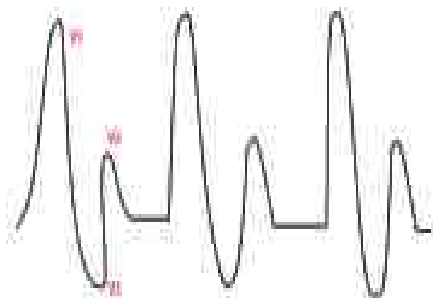


Figura 3 - Curba de flux Doppler CW10 Mhz

V1- flux anterograd sistolic V2 - flux retrograd diastolic - V3- flux anterograd diastolic

Rezultate

Indicele de rigiditate a prezentat o diferență semnificativă între grupa I și grupa II (Figura 4), (480cm/s versus 529cm/s) p<0,01.

Testul de provocare la nitroglicerina a produs o scădere aproape similară a IR la ambele grupe (244cm/s și 313cm/s).

În ce privește viteza undei de reflux Doppler a arterei radiale (Figura 5), s-au găsit valori foarte apropiate la grupa I și II de HTA (0,4cm/s și 0,2cm/s), în schimb, testul la nitroglicerina a arătat o diferență statistic semnificativă, (1,4 cm/s versus 0,48cm/s) p<0,01.

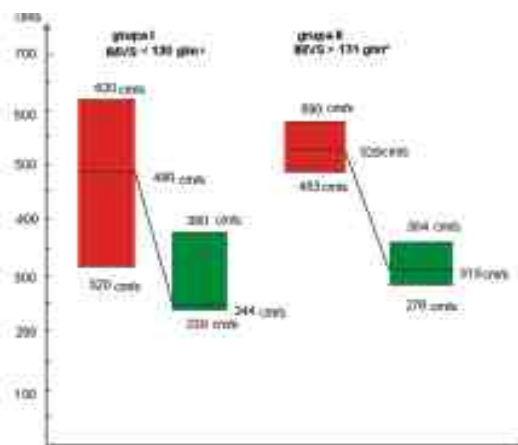


Figura 4 - Indicele de Rigiditate (IR) la grupa I și II hipertensivi înainte (roșu) și la 3 minute după (verde) nitroglicerina.

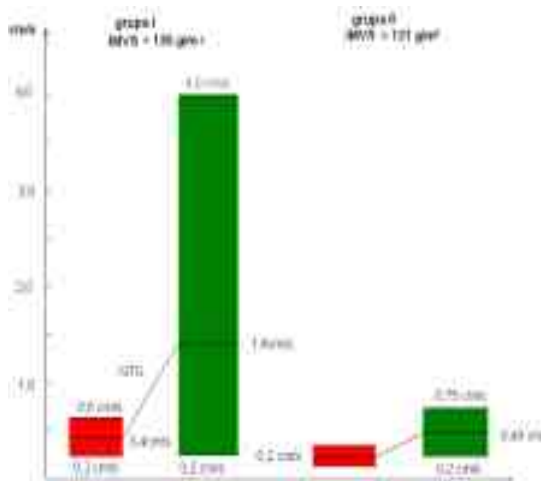


Figura 5 - Viteza maximă a undei de reflux Doppler 10 Mhz în artera radială înainte (roșu) și la 3 minute după (verde) nitroglicerina.

Discuții

Fotopletismografia digitală permite o cuantificare a alterării distensibilității arteriale, adică a leziunii peretelui arterelor mari, în fază preclinică.

Fluxmetria Doppler a arterei radiale, folosind testul de provocare cu nitroglicerină, în schimb, permite aprecierea, mai ales, a capacității vasodilatatorii a arterelor periferice, de rezistență. Coroborarea celor două tehnici de investigare ar putea permite o diagnosticare în fază precoce, a disfuncției peretelui arterial la bolnavul hipertensiv.

Componenta sistolică a unde pulsului digital rezultă din transmisia directă a unde de eiecție a ventriculului stâng prin aortă, vase mari, până la circulația de tip terminal a degetului.

Componenta diastolică urmează componentei sistolice peste care se suprapune parțial, și rezultă din reflexia unde sistolice în arterele elastice ale jumătății inferioare a corpului; elasticitatea peretelui aortic și a ramurilor mari, fiind elementul generator cel mai important. Arterele membrelor superioare reprezintă o conductă comună pentru unda transmisă direct, și pentru unda reflectată, fiind artere de rezistență, cu o mică influență asupra conturului unde VPD, dar cu efect evident asupra vitezei fluxului Doppler. Timpul dintre vârful sistolic și cel diastolic este determinat de timpul necesar trecerii unde pulsate de la arterele subclaviculare la locul aparent de reflexie (arterele elastice din jumătatea inferioară a corpului) și întoarcerea la arterele subclaviculare (?T). Indicele de rigiditate (IR) se poate calcula din raportul dintre timpul dintre vârful sistolic și diastolic și înălțimea (cm) persoanei.

Odată cu scăderea distensibilității aortei (cu vârsta, prin leziunea de organ în hipertensiunea arterială, diabet zaharat, etc.), se produce o scurtare a ?T, respectiv o creștere a IR (indicele de rigiditate), ce se traduce pe unda de VDP (volum pulsatil digital) prin suprapunerea componentei sistolice și diastolice, cu realizarea unei presiuni medii a pulsului ridicată la periferie. Acesta ar putea fi o explicație pentru producerea în faze precoce a leziunilor de organ la bolnavul cu hipertensiune arterială.

Testul de provocare la Nitroglicerină produce o creștere a componentei diastolice a volumului pulsatil digital, verosimil prin creșterea elasticității arterelor mari, mediată de oxidul nitric, efect similar la cele două grupe de bolnavi hipertensivi, ce denotă faptul că vasodilatația la nitroglicerină nu este dependentă de leziunea endotelială preexistentă. Unii autori susțin că efectul nitroglicerinei asupra circulației periferice se realizează prin alte mecanisme (scăderea presarcinii, creșterea frecvenței cardiace). Pe de altă parte, efectul nitroglicerinei cu scăderea indicelui de rigiditate prin creșterea ?T și a amplitudinii componentei diastolice, are efect mai ales la nivelul arterelor coronare, a căror umplere se realizează în diastolă.

Pentru aprecierea refluxului diastolic în artera radială cu tehnica Doppler 10 Mhz, au fost excluși bolnavii cu

arteriopatie obliterantă și s-a luat în calcul viteza maximă a refluxului, înainte și după testul cu nitroglicerină.

Rezultatele arată că unda de reflux prezintă o scădere constantă și continuă odată cu evoluția bolii hipertensive (gr. I 0,4 cm/s, gr. II 0,2 cm/s). Mult mai edificator pentru efectul funcției diastolice, în special a arterelor mici de rezistență, este testul cu nitroglicerină. La grupa I s-a obținut o creștere medie a unde de reflux de la 0,4 cm/s la 1,4 cm/s, versus, la grupa II de bolnavi hipertensivi unde creșterea refluxului la nitroglicerină a fost mai mică (de la 0,2cm/s la 0,48cm/s), aceasta demonstrând alterarea capacității dilatative a arterelor mici și implicit o alterare progresivă a funcției diastolice a peretelui arterelor mici la pacientul hipertensiv.^{4,5,6,7,9}

Concluzii

Asocierea tehnicii fotopletismografe digitale cu tehnica Doppler de 10 Mhz și cu testul de provocare cu nitroglicerină permit aprecierea indicelui de Rigiditate, a vitezei maxime a unde de reflux, a efectului nitroglicerinei, acestea permițând o cuantificare matematică a funcției diastolice a peretelui arterial și, în mod concret, de diagnostic în fază preclinică a leziunii de organ la bolnavul hipertensiv.

Bibliografie

1. Dilton J.B., Hertzman A.B. - „The form of volume pulse in the finger pad in health, atherosclerosis and hypertension” *Am. Heart J.* 1941; 21:172-190
2. Incze A., Lazăr I., Copotou M., Cotoi S. - „The use of light reflection rheography in diagnosing venous disease and arterial microcirculation” *Rom. J. Internal Med.* 2003; 41:35-40
3. Incze A., Lazăr I., Kess T., Carașca E., Podoleanu C., Bod A., Frigy A., Cotoi S. - „Baroreceptor sensitivity assessed with the finger pulse wave, light reflection rheography and ambulatory blood pressure monitoring at two minutes” *Rom. J. Internal Med.*, 2004; 42:137-142
4. Incze A., Cotoi S., Dudea C. - „Metoda Doppler cu ultrasunete în diagnosticul bolilor arteriale și venoase” *Medicina Internă* 1984; XXXV:2
5. Kelly R.P., Hayward C.S., Dnho A.P., O'Rourke M.F. - *Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse circulation* 1989; 80:1652-1659
6. Maldonado J., Pereira T., Polonia J., Martins L. - „Arterial stiffness modulation with intensive competitive training” *Hypertension* 2006; 2:70
7. Safor M.F. - „Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutic implication” *J. Hypertension* 1989; 7:769-776
8. Theodorescu Exarcu I. - „Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii sistemului cardiovascular” Editura Medicală, București 1985
9. Incze A., Dorgo M., Buzogany J., Albert C., Carașca E. - „Fotopletismografia digitală în diagnosticul precoce al afectării microcirculației periferice în hipertensiunea arterială esențială” *Al VI-lea Congres Național de Medicină Internă Călimănești 6-8 aprilie 2006 p.20.*

ROLUL ANTIGENULUI HLA IN TUMORILE CARCINOIDE SPORADICE: IPOTEZĂ SAU CERTITUDINE ?

Dr. Viorica Vidu

Cercetător științific principal gradul III,
Doctor în Științe Medicale,
Institutul Clinic Fundeni

Rezumat:

Tumorile carcinoide reprezintă neoplazii maligne particulare, cu potențial invaziv local și metastazant și cu comportament biologic activ, ca expresie a naturii endocrine a acestora, ceea ce le deosebește de carcinoame., De dată recentă, este discutat rolul antigenului HLA din clasa I, ca având implicații patogenice complexe în anumite etape ale oncogenezei, posibil în corelație cu un determinism genetic incomplet elucidat.

Este prezentat un studiu al antigenului HLA la 15 bolnavi cu tumori carcinoide, în corelație cu aspecte clinice, patogenice și terapeutice, iar rezultatele pot avea valoare prognostică în practică.

Cuvinte cheie: carcinoid, antigen HLA, oncogeneză

Abstract

Carcinoid tumors is special neoplasm in tumoral pathology, with local and distant metastasis and endocrine capacity, which it's differentiates from carcinomas.

Recently, it's investigate HLA-antigen expression from neuroendocrine tumors, in relation with early oncogenesis process and with any genetic coordinates.

This study of 15 patients aimed to investigate clinic, pathogenic and therapeutic aspects.

Key words: carcinoid, HLA antigen, oncogenesis

Introducere

În literatura medicală, tumorile carcinoide au constituit un punct de atracție pentru cercetători încă de la descrierea lor de către Oberndorfer din anul 1907, ca fiind neoplazii cu „malignitate particulară”, diferită de cea a carcinoamelor, prin faptul că este mai lentă și au un prognostic mai bun, chiar și după apariția metastazelor.

Alți cercetători, precum Gosset și Masson în 1914, prin tehnici de impregnare argentică, au identificat originea histologică a acestor tumori, la nivelul celulelor Kultchitsky din glandele Lieberkuhn, evidențiind totodată și granulațiile de secreție endocrină din citoplasmă, capabile să capteze sărurile de argint, primind astfel denumirea de „argentafinom” sau „tumoră argentafină”, caracter însă, dovedit ulterior, inconstant și nespecific (**Figura 1**).

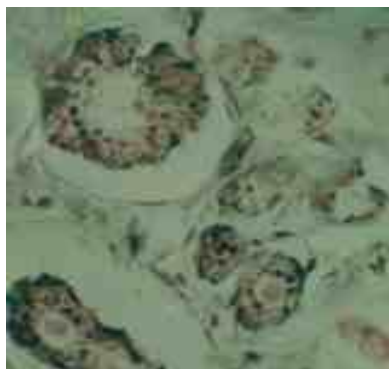


Figura 1: Carcinoid ileal; Microscopie optică: colorație argentică; (cazistică personală).

În prezent, tumorile carcinoide se definesc ca neoplazii endocrine ale sistemului APUD, ce provin din celulele enterocromafine situate predilect în submucoasa tractului digestiv, dar și în pancreas, ficat, căi biliare, glande suprarenale, ovare, uter, tiroidă și în arborele traheo-bronșic și care dispun de un potențial invaziv local și metastazant redutabil.

De asemenea, tumorile carcinoide posedă un comportament biologic activ și metabolic complex, denumit „sindrom carcinoid”, rezultat al produșilor proprii de secreție hormonală din tumora primară sau din metastazele acesteia, care le deosebește de carcinoame și care definesc o „malignitate endocrină” caracteristică.

În spectrul secretor al tumorilor carcinoide au fost identificate până în prezent circa 30 de hormoni și peptide biologice active dintre care, cele mai importante sunt: serotonina, în special pentru localizările jejuno-ileale, apendiculare, pancreatice, hepatice, biliare; histamina, pentru cele gastrice, insulina și serotonina pentru cele pancreatice, ACTH pentru cele bronho-pulmonare și pancreatice, catecolamine, prostaglandine, hormon somatotrop, etc.¹

Aceste produse endocrine reprezintă, în practica medicală, markeri tumoralii importanți pentru monitorizarea evoluției clinice a răspunsului la terapie și pentru depistarea recidivelor, a metastazelor, a localizărilor sincrone sau metacrone.²

Din punct de vedere clinic, sindromul carcinoid se caracterizează prin hipermotilitate gastro-enterală, crampe abdominale, bronhospasm, tulburări vasomotorii cutanate („flush”), colaps, edeme, tulburări psiho-motorii (anxietate, somnolență, emotivitate) și valvulopatii tricuspide, însă în practica medicală curentă, în formă

clasică, accesibil diagnosticului clinic, acesta se regăsește rar, după Rappaport în numai 23,5% din cazuri, respectiv în situațiile în care titrul seric al substanțelor hormonale depășesc un anumit prag de metabolizare hepatică.³

Se consideră că sindromul carcinoid apare după circa 8-10 ani de evoluție a tumorii primare, indiferent de topografie sau, mai frecvent, ca expresie a metastazelor acesteia, mult mai voluminoase (**Figura 2**) și mai active hormonal comparativ cu neoplazia primară, de obicei de mici dimensiuni.²

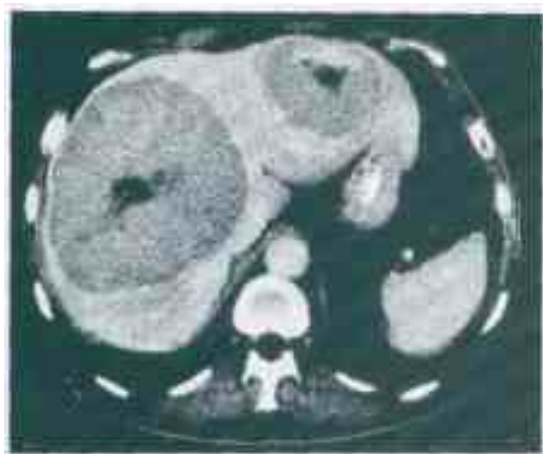


Figura 2: Metastaze hepatice voluminoase de carcinoid ileal: aspect tomografic⁵

De altfel, în cele mai multe cazuri, există carcinoid cu activitate secretorie moderată, decelabilă biochimic și clinic, cu simptome atenuate, variate, manifestate intermitent, unele specifice topografiei tumorale, care definesc sindromul carcinoid atipic, ce determină dificultăți de diagnostic și de tratament.

Există, de asemenea, o categorie de carcinoid, cu activitate endocrină sesizabilă biochimic, dar fără expresie clinică evidentă, aparent asimptomate, care au evoluție trenantă, lentă, dificil de diagnosticat.⁴

O particularitate importantă a carcinoidelor este reprezentată de multicentricitate, mai pregnantă la copii, adolescenți și la adulții tineri, descrisă în 18-35% din cazuri, majoritatea având trei sau mai multe tumori^{2,3}, datorită persistenței celulelor sistemului neuroendocrin difuz la nivelul regiunii ceco-apendiculare și ileale. Asocierea cu alte cancere a fost apreciată diferit: 16% (Barreto, 1977), 29% (Moertel, Mayo Clinic, 1978) și 53% din cazuri (Becache, 1974), dintre care 50% sunt cancere predominant extradigestive.³

Astfel, pe o serie de 20 de bolnavi cu carcinoid digestiv și extradigestiv, care au constituit obiectul unui studiu prospectiv și retrospectiv în perioada 1984-1996, au fost depistate 3 cazuri de carcinoid sincrone și alte 3 cazuri de carcinoid (apendicular, rectal și ileal) asociate cu adenocarcinom rectal, de colon drept și de col uterin.^{2,4}

Aceste observații clinice au condus la afirmația conform căreia bolnavii cu tumori carcinoidice „au predispoziție pentru alte cancere”³ sau „carcinoidul pregătește organismul pentru alte cancere”¹², ceea ce argumentează faptul că, aceste neoplazii sunt „particulare” în patologia tumorală.

A fost descrisă și o „malignitate citogenetică” a carcinoidelor remarcată în cazuri sporadice, la bolnavi ce au prezentat evoluții trenante, cu recidive, metastaze sau tumori sincrone, situații care au necesitat de la început tratament chirurgical cu viziă radicală.²

Acest polimorfism morfo-funcțional și evolutiv al tumorilor carcinoidice este expresia complexității patogenice a acestor entități. Astfel, studii recente de imunologie au adus în discuție implicarea antigenului de histocompatibilitate HLA în diverse grade, în anumite etape de oncogeneză și de evoluție ale unor tipuri de carcinoidice, se pare, sub controlul unui cod genetic parțial elucidat și cu expresie fenotipică evidentă în anumite cazuri.

Din acest motiv, am considerat oportun studierea tipurilor de antigen HLA care ar putea fi implicat în patogenia unor tumori carcinoidice digestive și extradigestive, corelat cu aspecte clinice, structurale și terapeutice, în vederea obținerii unor date științifice care să permită aprecierea prognosticului, selecția bolnavilor candidați la un tratament cu viziă radicală sau a celor cu risc crescut pentru sincronism tumoral. De menționat este faptul că, studiul prezentat în continuare, face parte dintr-un proiect complex de cercetare al tumorilor carcinoidice, care are ca obiectiv principal, abordarea interdisciplinară a acestei neoplazii, din punct de vedere clinic, patogen și terapeutic.

Material și metodă

Studiul de față a fost realizat pe o serie de 15 bolnavi, cu vârsta cuprinsă între 14 și 57 de ani, ce prezentau tumori carcinoidice cu topografie diferită, aflate în diverse stadii evolutive.

Deoarece nu am depistat cazuri familiare de tumori carcinoidice, la care antigenul HLA ar fi fost semnificativ, am recurs la studiul tipurilor de antigen HLA prezente la bolnavii din lotul de studiu, în vederea identificării unei fracțiuni comune, care ar putea avea o anumită semnificație patogenică.

Tipizarea antigenului HLA din sângele periferic s-a realizat la Institutul de Hematologie din București, cu colaborarea doamnei doctor Doina Ilinca. Metoda utilizată a fost radioimunanaliza.

De menționat este faptul că, pacienții studiați nu prezentau alte afecțiuni autoimune concomitente, care ar putea influența rezultatul final.

Astfel, s-au identificat următoarele tipuri de antigen HLA (**Tabelul nr.1**)

Tabel 1. Tipizarea antigenului HLA la 15 bolnavi cu carcinoide

PREZENTARE GLOBALĂ:				
Cazul	VÂRSTA	DIAGNOSTIC	STADIUL	TIPUL HLA
1	22 ani	Carcinoid apendicular Sd. carcinooid	AT ₂ N ₁ M ₀	A3 Ax B49 B51
2	14 ani	Carcinoid apendicular	AT ₂ N ₁ M ₀	A3 Arc B35 B51
3	46 ani	Carcinoide sincrone: apendicular și jejunal	BT ₂ N ₁ M ₀	A2 A11 B40 Bx
4	53 ani	Carcinoide pancreatice multiple. Sd.carcinooid	BT ₃ N ₁ M ₁	A2 Arc B17 B35
5	61 ani	Carcinoide apendicular Sd.carcinooid	BT ₃ N ₁ M ₀	A1 A2 B17 B40
6	59 ani	Carcinoid rectal și ADK rectal (tumoră combinată)	AT ₄ N ₁ M ₁	A1 A3 B27 B18 Bx
7	27 ani	Carcinoid apendicular	AT ₂ N ₀ M ₀	A1 A11 B5 B35
8	33 ani	Carcinoide sincrone: rectal și apendicular. Sd. carcinooid	BT ₃ N ₁ M ₀	A3 A24 B44 B57
9	27 ani	Carcinoid apendicular	AT ₂ N ₁ M ₀	A2 A24 B18 Bx
10	36 ani	Carcinoid apendicular	AT ₂ N ₁ M ₀	A4 Ax B44 B57
11	57 ani	Carcinoid apendicular	AT ₂ N ₁ M ₀	A1 A24 B14 B27
12	32 ani	Carcinoid apendicular	AT ₁ N ₀ M ₀	A1 A2 B17 Bx
13	35 ani	Carcinoid bronșic și apendicular	BT ₃ N ₀ M ₀	A2 A24 B44 B55
14	41 ani	Carcinoid apendicular	AT ₂ N ₁ M ₀	A24 B5 B18 CW2
15	23 ani	Carcinoid apendicular	AT ₂ N ₁ M ₀	A3 Ax B40 Bx

În acest fel s-au identificat subtipuri A de antigen HLA, ce par a fi semnificative numeric, comparativ cu subtipul B (Tabelul 2):

HLA A	A1	A2	A3	A11	A24
Nr.cazuri	5	8	4	2	5

Tabel 2. Variante de antigen HLA- subtipul A la 15 bolnavi cu carcinoide.

Pentru subtipul B, am identificat următoarele variante (Tabelul 3):

HLA B	B7	B5	B14	B17	B18	B27	B35	B40	B44	B49	B51	B55	B57
Nr.cazuri	1	2	1	2	3	2	3	2	3	1	3	2	2

Se constată că, s-au identificat mai multe variante de subtip B, comparativ cu subtipul A, care sunt identificate la toți bolnavii studiați, indiferent de topografia și de stadiul evolutiv al carcinoidelor.

Discuții

Sistemul HLA (Human Leukocytes Antigens) reprezintă un ansamblu de antigene tisulare de histocompatibilitate la om.

Antigenul HLA este o glicoproteină tisulară cu rol funcțional, care intervine în recunoașterea entităților nonself, în vederea păstrării integrității organismului, în colaborare cu imunoglobulinele umane, cu care formează complexe imune circulante.

Cercetări de actualitate au dovedit faptul că, aceste

complexe imune pot fi implicate în oncogeneza unor tumori endocrine, fie sporadice, fie a celor din neoplazii multiple.⁵

Astfel, studiul imunohistochimic comparativ realizat din celulele mononucleare din sângele periferic de la pacienți cu carcinoide și carcinoame de topografie diferită, au evidențiat faptul că antigenele HLA din clasa I, respectiv HLA-A, B și C, sunt implicate în etapele inițiale ale oncogenezei, adică în migrarea liniilor celulare tumorale, în creșterea tumorală și apoi în metastazare la distanță.

Dintre antigenele implicate, subtipurile A₁, A₂ și B₇ par să fie mai semnificative în cazul tumorilor carcinoide, comparativ cu carcinoamele.⁵

Această constatare este confirmată și de faptul că, alelele pentru respectivele subtipuri antigenice au fost identificate atât în sângele periferic, cât și în genomul tumoral.

Se consideră că, sub control poligenic, antigenul HLA pierde din structura sa beta₂-microglobulina și astfel devine „nonself”, cuplându-se cu peptide tumorale, pentru a fi recunoscute de limfocitele T și de CD₈, formând complexe imune, care acționează la nivelul receptorilor moleculari pentru HLA, în sensul activării sau inactivării acestora, pentru a limita procesul de migrare celulară.⁵

Această constatare are aplicații practice cu importanță remarcabilă, deoarece poate reprezenta principiul terapiilor alternative moderne, ce au ca scop crearea anticorpilor monoclonali antiHLA clasa I, care să blocheze receptorii membranari specifici pentru HLA.

Alterarea expresiei antigenului HLA clasa I, ce constă în pierderea beta₂-microglobulinei, a fost identificată și în tumorile carcinoide de pancreas. Astfel, Ryschich și col.⁶ remarcă acest aspect în 10 din 11 tumori. Se pare că infiltrarea intratumorală de CD₃, CD₄ și CD₈ semnificativ crescută în celulele tumorale comparativ cu insulele normale pancreatice ar fi cauza declanșării unui răspuns autoimun mediat celular care determină alterarea expresiei antigenului HLA din clasa I.⁶

Aceste aspecte nu au fost remarcate în tumorile exocrine de pancreas.⁶

De asemenea, antigenul HLA clasa II-a (HLA-DR) a fost identificat în celulele limfoide și endoteliale, considerându-se a avea rol în angiogeneza tumorală⁶ și este considerat un factor de prognostic.^{7,8}

În cazul seriei de 15 pacienți cu tumori carcinoide din studiul prezentat, am constatat asocierea unui antigen HLA de tip A cu două sau mai multe de tip B la fiecare bolnav.

Cel mai frecvent antigen HLA de tip A a fost HLA-A₂, identificat la 8 bolnavi, având astfel o pondere majoritară, apoi HLA-A₁ și A₂₄, prezente în câte 5 cazuri fiecare.

De altfel, bolnavii identificați cu antigen HLA-A₂ au prezentat evoluții clinice trenante, dificile, cu sindrom carcinooid, la care s-au practicat intervenții chirurgicale cu viză radicală, ca de exemplu, la o bolnavă de 46 de ani (cazul nr.3) cu carcinooid apendicular (BT2N1Mo) sincron

cu unul jejunal (BT2N1Mo), s-a practicat hemicolectomie dreaptă (**Figura 3**) și enterectomie segmentară (**Figura 4**), urmată de terapie cu alpha-interferon timp de un an, cu rezultate favorabile.



Figura 3: Piesă de hemicolectomie dreaptă pentru carcinoid apendicular cu metastaze ganglionare în mezoul adiacent. (cazul nr.3-cazualistică personală)



Figura 4: Carcinoid jejunal cu metastaze ganglionare mezenterice; aspect intraoperator pe piesă de enterectomie segmentară (cazul nr.3)

Coroborând cu datele din literatură^{5,6}, în cele 8 cazuri menționate, antigenul HLA-A₂ poate avea semnificație patogenică și, dacă această ipoteză este adevărată, atunci antigenul HLA poate crește riscul neoplaziei carcinoidice în populația generală.

Totodată, la o pacientă de 53 de ani, cu carcinoid pancreatic multiple corporeo-caudale și cu sindrom carcinoid, antigenul HLA-A₂ a fost singura variantă A identificată, deci poate fi considerat semnificativ implicat în patogenia carcinoidelor pancreatice, iar variantele B predominante (A₂AxB₇B₃₅) denodă apartenența la un sindrom poliglandular, deoarece pacienta prezenta adenom bilateral de suprarenală concomitent, fiind cunoscut faptul că, antigenul HLA -B, în special varianta B₈, a fost identificată în afecțiuni poliglandulare^{9,10}.

Este cunoscut faptul că, activitatea normală a antigenului HLA este controlată genetic, de către un complex genic ce cuprinde 300 de alele, situat pe cromozomul 6, responsabil de polimorfismul fenotipic individual.¹⁰

Dar, poate exista un determinism genetic care să fie responsabil de modificarea structurală în nonsel a antigenului HLA și implicat de oncogeneză?

Această dilemă rezultă din faptul că, la pacienții la care am identificat antigenul HLA-A₂, am remarcat unele modificări cromozomiale de tipul gap-ului, fracturilor sau situs fragil pe A₁, într-un singur caz (**Figura 5**), situs fragil fiind cunoscut ca fiind factor de malignitate, deoarece este responsabil de rearanjarea cromozomială specific tumorală (Tedeschi,1987; Vemoli, 1988).

Astfel, la analiza citogenetică din limfocitele periferice de la 9 bolnavi cu carcinoid^{2,11} s-au depistat modificări cromozomiale, în special la perechea 1 din grupul A și, chiar dacă secvențialitatea lor nu este pe deplin satisfăcătoare, totuși s-au constatat evoluții clinice mai grave, cu carcinoid sincrone și nivele hormonale crescute, concomitența cu alte cancere, acești bolnavi fiind considerați a avea risc crescut pentru recidive sau metastaze.

În ceea ce privește secvențialitatea cromozomială, s-a constatat că fragmentul Bq se repetă constant în cazul bolnavilor cu tumori carcinoidice, care au avut și o evoluție clinică nesatisfăcătoare și este posibil ca în aceste situații, să aibă o semnificație patogenică. Aceste modificări cromozomiale depistate la cazurile studiate coincid în mare măsură cu cele identificate în cariotipul tumoral, menționate în literatură,¹² cele mai cunoscute fiind pierderile alelice la regiunea cromozomială 11q13, zonă purtătoare a genei MEN₁ supresoare, ce s-a dovedit implicată în oncogeneza carcinoidă, cu varianta menin-LOH pentru carcinoidicele sporadice intestinale și apendiculare³.



Figura 5: Situs fragil pe A₁. Cariotip 46XX (38 ani). Carcinoid apendicular nediferențiat (cazualistică personală).

Ca urmare, aceste modificări cromozomiale definesc o „malignitate citogenetică” a carcinoidelor, cu valoare prognostică, identificată preponderent la pacienții cu antigen HLA-A₂ și HLA-B prezent și cu evoluție clinică dificilă.

În consecință, este posibil ca o anumită secvență alelică alterată a cromozomului 11q13 să fie responsabilă de comportamentul nonsel al antigenului HLA în variantele menționate în cazul pacienților noștri,^{2,11} cu implicații semnificative în mecanismele autoimune ce apar în oncogeneza carcinoidă, în special la tumorile cu malignitate crescută.

De altfel, este cunoscut faptul că, modificări cromozomiale de tipul delețiilor (p_3), fracturilor sau situsului fragil identificate la pacienții cu tumori carcinoide, au fost considerate ca fiind implicate în primele faze de oncogeneză și în metastazarea la distanță¹⁴, etape în care s-a evidențiat și rolul patogenetic al antigenelor HLA din clasa I, conform datelor din literatura de actualitate, ceea ce ar susține ipoteza că între aspectele de ordin genetic și antigenele HLA-A, B ar exista interferențe patogenice.

Tratamentul tumorilor carcinoide a constituit obiectul a numeroase controverse, în special dilema "operații radicale sau conservatoare"²⁴, pentru aceste neoplazii a dominat multe decenii practica chirurgicală.

În concepția actuală, pentru tumorile carcinoide, indiferent de topografie, se acceptă o terapie multimodală, bazată pe tratament chirurgical (rezeccii de îndepărtare completă a țesutului tumoral secretor, în principal cu viză radicală chiar din primele stadii), tratament antisecretor (Sandostatin-Lar) și citostatic (Octreotide, Streptozocin, Doxorubicin, Mytomicin) tratament medical simptomatic, imunoterapie cu alpha-interferon.

În cazurile avansate cu tumori sincrone, recidive sau metastaze voluminoase, a fost dovedită valoarea incontestabilă a debulking-ului chirurgical (exereze tumorale largi, ablație cu radiofrecvență, crioablație), embolizări sau chemoembolizări de arteră hepatică, după principiul citoreducției tumorale, care crește eficiența țesutului tumoral restant la chimio- sau radioterapie.^{15,16}

Există și terapii alternative pentru bolnavi selecționați în stadii avansate, cu tumori rezistente la chimioterapia clasică dovedită în culturi de celule tumorale,¹⁶ ce utilizează cura HACE¹⁷, analogi de somatostatina¹⁶, radioterapie internă cu Octreotide marcat radioactiv, bioterapie și, în special, terapia la nivel de receptori pentru serotonină, cu anticorpi monoclonali și transferul de gene purtătoare de receptori hormonalni pentru tumorile receptor-negative¹, cu rezultate promițătoare.

Concluzii

Carcinoidele reprezintă neoplazii „particulare” în patologia tumorală, datorită polimorfismului structural și funcțional, cu comportament biologic activ, datorat capacității endocrine a acestora, cu potențial invaziv local și metastazant, particularități ce definesc malignitatea „endocrină și histopatologică”.

Există și o „malignitate citogenetică” a carcinoidelor, considerată a avea valoare prognostică, dar care ar putea avea interferențe patogenice cu antigenele HLA din clasa I. Importanța conceptului de antigen HLA în tumorile carcinoide este de ordin epidemiologic, patogenetic și prognostic. A fost identificată implicarea antigenului HLA din clasa I în imunitatea mediată celular din anumite faze ale oncogenezei carcinoide, având astfel valoare patogenetică și prognostică; antigenele de tip HLA-DR au fost asociate cu proliferarea endotelialului capilar din angiogenează.

Existența unui determinism genetic care coordonează implicarea patogenetică a antigenelor HLA este o ipoteză, care rămâne apanajul cercetării științifice din domeniul geneticai moleculare și imunologiei. Terapia tumorilor carcinoide este

complexă, individualizată, multimodală, chirurgicală, antisecretorie și antiproliferativă, pe viitor profilându-se procedurile alternative la nivel de receptori hormonalni cu transfer genic și anticorpi monoclonali.

Bibliografie

1. Nowak FV., *Endocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System*, publication of Ohio University, USA, Medline, 22 march, 2005;
2. Viorica Vidu., *Tumori carcinoide*, Editura ALL, București, 2004, 114-8; 133-6;
3. Jouanneau P, Malafosse M., *Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif. Rapport present?e? a? 73 Congres Francais de Chirurgie, Paris, Masson, 1971;*
4. Viorica Vidu., *Particularități de diagnostic și de tratament în tumorile carcinoide*, Teză de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, 1997;
5. Giacomini P, Giorda E, Fraioli R și col.: „Low Prevalence of Selective Human Leukocytes Antigen HLA-A and HLA-B Epitope Losses in Early-Passage Tumor Cell Lines”, *Cancer Research*, 1999, 59, 1 june, 2657- 67;
6. Ryschich E, Autschbach F, Eisold S și col.: „Expression of HLA class I/II antigens and T cell immune response in human neuroendocrine tumors of the pancreas”, *Tissue Antigens*, 2003, 62, 1, 48;
7. Makridis C, Jublin C, Akerstrom G și col.: „MHC class I and II antigen expression and interferon alpha treatment of human midgut carcinoid tumors”, *World J. Surg.*, 1994, jul-aug, 18(4), 481-7;
8. Kimura N, Nagura H.: „A comparative study of neuroendocrine carcinoma and carcinoid tumor with special reference to expression of HLA-DR antigen and PCNA”, *Zentralbl Pathol*, 1993, jun, 139 (2), 171-5;
9. Herzog P.: „HLA and endocrine disease”, *Czechoslovak Med*, 1984, 7, 2, 117-21;
10. Schaller J, Quennu G.: „The histocompatibility system and human disease”, *J. Pediatr*, 1986, 88, 913-25;
11. Viorica Vidu, Cornelia Geormănean, Angelescu N.: „Observații clinice și citogenetice asupra a 9 cazuri de tumori carcinoide”, *Chirurgia*, 1995, București, 1, 21-6;
12. Petzmann S, Ullmann R, Klemen H și col.: „Loss of heterozygosity on chromosome 11q in lung carcinoids”, *Hum. Pathol*, 2001, 32, 2, 333-8;
13. Toliat MR, Berger W, Ropers H și col.: „Mutations in the MEN1 gene in sporadic neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic system”, *The Lancet*, 1997, vol.350, 1223;
14. Marilena Koutsami, Ipatia Anagnostopoulou, Papavassilou AG și col.: „Genetic and Molecular Coordinates of Neuroendocrine Lung Tumors with Emphasis on Small-cell Lung Carcinomas”, *Molecular Medicine*, 2002, 8(8), 419-36;
15. Norton AJ.: „Surgical Management of Carcinoid Tumors: Role of Debulking and Surgery for Patients with Advanced Disease”, *Digestion*, 1994, 55(suppl.3), 98-103;
16. Oberg K, Kvols L, Caplin G și col.: „Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system”, *Annals of Oncology*, 2004, 15, 966-73;
17. Warner RRP.: „Carcinoid case presentation and discussion: the american perspective”, *Endocrine Related Cancer*, 2003, 10, 489-96.

EFICACITATEA PROTOCOLULUI SIMPLIFICAT AL TESTULUI TILT PENTRU DIAGNOSTICUL SINCOPEI VASO-VAGALE

Cristian Podoleanu¹, Raluca Petri¹, Monica Dorgo¹, Simona Stolnicu², Doina Podoleanu¹, Alexandru Incze¹, Emilian Carașca¹

¹ Clinica Medicală nr. 4, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

² Departamentul de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresă de corespondență:

Dr. Cristian Podoleanu
Clinica Medicală nr. 4 Targu Mures,
Str. Gh. Marinescu 1,
tel/fax: 0265 - 215498

Rezumat

Sincopa reprezintă o importantă cauză de morbiditate în rândul populației, iar sincopa vaso-vagală este o problemă clinică uzuală, ce deseori duce la spitalizare, consultații multiple și la efectuarea a numeroase teste diagnostice. Testul TILT este un instrument diagnostic larg folosit, cu eficacitate dovedită în diferențierea numeroaselor tipuri de sincopă vaso-vagală. Scopul studiului a fost stabilirea sensibilității și specificității unui protocol de durată redusă. La cercetare s-au folosit două grupuri, primul alcătuit din 34 pacienți (20 de sex feminin, 14 de sex masculin), cu vârsta medie (\pm DS) 33,7 \pm 11,2 ani, îndrumați către secția noastră pentru sincopă de cauză necunoscută, iar al doilea alcătuit din 10 subiecți de control (6 de sex feminin și 4 de sex masculin), cu vârsta medie de 23,7 \pm 4,1 ani, fără istoric de sincopă.. Sensibilitatea testului a fost de 70%, iar specificitatea de 80%. Studiul este limitat de numărul mic de subiecți. În ciuda acestor limite, protocolul TILT „scurt” descris poate fi un instrument simplu și eficient pentru diagnosticul sincopei vaso-vagale.

Cuvinte cheie: sincopa, tilt test, protocol

Abstract:

Syncope is an important cause of morbidity in general population and the vasovagal syncope (VVS) is a common clinical problem which often leads to hospital admission, multiple consultations, and the performance of many diagnostic tests. Head-up tilt table testing (HUTT) is a widely used diagnostic tool, with proven efficiency in diagnosing the many types of VVS. The aim of our study was to assess the sensibility and specificity of a shorter HUTT with sublingual nitroglycerin (NTG) challenge for the diagnosis of vasovagal syncope. The study groups consisted of 34 patients (20 women, 14 men), mean age (\pm SD) 33,7 \pm 11,2 years, referred to our clinic for syncope of unknown origin and 10 control subjects (6 women and 4 men) with a mean age 23,7 \pm 4,1 years and no history of syncope. The sensibility of the HUTT protocol was 70% and its specificity 80%. Our study is limited because of the small number of patients. Despite these limitations, the described "shorter" HUTT protocol appears to be a simple and efficient tool for the diagnosis of vasovagal syncope.

Keywords: syncope, head up tilt testing, protocols

Introducere

„Sincopă” este termenul utilizat pentru definirea unei pierderi de conștiință cu durată de secunde până la câteva minute, ce determină pierderea completă a tonusului postural, cu recuperare spontană și completă. De obicei, nu există simptome reziduale sau leziuni asociate. Fiziopatologia tuturor tipurilor de sincopă este definită de o scădere bruscă sau sistare de scurtă durată a fluxului sanguin cerebral.

Deși larg folosit în practică, testul TILT nu are încă un protocol standardizat, numeroși autori propunând diferite variante pentru diagnostic sau monitorizare terapeutică. Protocoalele pentru testul tilt variază în ceea ce privește unghiul de înclinare, durata și utilizarea medicamentelor pentru sensibilizare.¹

Protocolul general cuprinde o perioadă de acomodare în poziție declivă, urmată de o perioadă de menținere a înclinării la un unghi între 60-80 grade, cu monitorizare electrocardiografică și presională continuă. Dacă nu se înregistrează un răspuns pozitiv, se poate folosi sensibilizare cu diferite medicamente, continuând monitorizarea electrocardiografică și presională.² **Tablelul 1** redă clasificarea răspunsurilor pozitive la testul tilt.

Tip 1 Mixt	frecvența cardiacă scade în momentul sincopei însă nu mai mult de 40 bătăi/minut sau scade la sub 40 bătăi/minut pentru mai puțin de 10 secunde, cu sau fără asistolă de maxim 3 secunde. Tensiunea arterială scade înainte de scăderea frecvenței cardiace.
Tip 2A cardioinhibitor fără asistolă	frecvența cardiacă scade la mai puțin de 40 bătăi/minut pentru mai mult de 10 secunde însă nu
Tip 2B cardioinhibitor cu asistolă	survine asistolă. Tensiunea arterială scade înainte de scăderea frecvenței cardiace. Survine asistolă mai lungă de 3 secunde. Tensiunea arterială scade concomitent sau înaintea scăderii frecvenței cardiace.
Tip 3 Vasodepresor	frecvența cardiacă nu scade cu mai mult de 10% din valoarea maximă înregistrată în momentul sincopei.

Tablelul 1. Clasificarea tipurilor de răspuns pozitiv la TI³

Protocoalele actuale sunt deseori lungi, implică o perioadă prelungită de menținere a poziției înclinate fără sensibilizare medicamentoasă și nu există încă un acord privind un protocol

rapid și optim pentru testul TILT.

Scopul studiului nostru a fost stabilirea sensibilității și specificității unui protocol TILT mai scurt pentru diagnosticul sincopii vaso-vagale, folosind nitroglicerina ca medicament de sensibilizare.

Pacienți și metodă

S-au folosit două grupuri, primul alcătuit din 34 pacienți (20 de sex feminin, 14 de sex masculin), cu vârsta medie (\pm DS) $33,7 \pm 11,2$ ani, îndrumați către secția noastră pentru sincopă de cauză necunoscută, iar al doilea alcătuit din 10 subiecți de control (6 de sex feminin și 4 de sex masculin), cu vârsta medie de $23,7 \pm 4,1$ ani, fără istoric de sincopă.

S-a considerat sincopă de cauză necunoscută dacă, după o evaluare diagnostică standardizată, nu s-a putut determina cauza acesteia. Evaluarea diagnostică a cuprins anamneza completă, examenul clinic general, examen neurologic complet, teste uzuale de laborator, determinarea presiunii arteriale în clino- și ortostatism, electrocardiografie standard de suprafață cu 12 derivații, masajul sinusului carotidian bilateral în poziție clino- și ortostatică și ecocardiografie.

Toți subiecții de control erau aparent sănătoși, cu anamneză negativă în ceea ce privește sincopa sau starea presincopeală.

În momentul efectuării testului, nici un subiect nu era sub tratament.

Protocolul testului TILT s-a efectuat dimineața cu o perioadă de acomodare în poziție clinostatică de 5 minute, urmată de o perioadă activă, cu înclinare la 75 de grade. Dacă nu a fost înregistrat un răspuns pozitiv, s-a efectuat sensibilizarea prin administrarea a 400 μ g nitroglicerina sublingual, continuând testul pentru încă 10 minute.

S-a efectuat înregistrarea continuă a electrocardiogramelor cu 6 derivații cu un sistem CARDIAX conectat la un computer special, precum și monitorizarea non-invazivă a presiunii arteriale cu ajutorul unui aparat Meditech ABPM-04 (Figura 1).

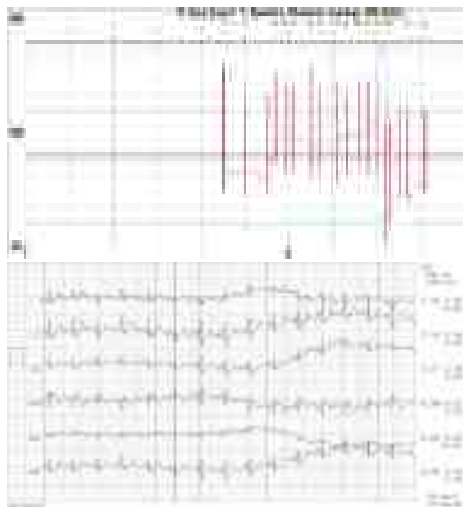


Figura 1. Răspuns tip vasodepresor

Testul a fost considerat pozitiv dacă subiecții au prezentat stare sincopală (definită ca pierdere tranzitorie a conștienței) sau presincopeală (senzație de leșin).

Sensibilitatea este definită ca procentul de pacienți cu istoric de sincopă sau stare presincopeală și test TILT pozitiv. Specificitatea este definită ca procentul de subiecți sănătoși cu test TILT negativ. S-a folosit „testul t” pentru analiza comparativă a celor două grupuri. S-au considerat semnificative valori de $p < 0,05$.

Rezultate

24 de pacienți din primul grup (70%) și 2 dintre subiecții de control (20%) au avut răspuns pozitiv la testul TILT.

	Pacienți		Lot de control	
	Tilt (+)	Tilt (-)	Tilt (+)	Tilt (-)
Nr	24	10	2	8
Sex (bărbați/femei)	10/14	4/6	1/1	4/4
Vârsta (ani \pm SD)	$33,7 \pm 11,2$		$23,7 \pm 4,1$	
Nr. episoade sincopale în antecedente (\pm SD)	3 ± 2	3 ± 2	0	0
Intervalul de timp de la ultima sincopă la tilt test	<4 sapt	>4 sapt	-	-

Tabelul 2. Rezultatele obținute

8 dintre subiecții primului grup (reprezentând 33,3% din cei cu test pozitiv) au dezvoltat sincopă înainte de administrare medicamentului sensibilizator, cu o perioadă medie până la sincopă de $15,5 \pm 6,1$ minute, iar ceilalți 16 (66,6% din grupul cu răspuns pozitiv) au dezvoltat sincopă după sensibilizare cu nitroglicerina, evenimentul survenind la $4,1 \pm 1,8$ minute după administrarea medicamentului. Pentru grupul de control, ambele răspunsuri pozitive au apărut după sensibilizare, cu o perioadă medie până la sincopă de $3,8 \pm 1,2$ minute de la administrarea nitroglicerinei.

Sensibilitatea testului a fost de 70%, iar specificitatea de 80%.

Discuții și concluzii

Odată cu utilizarea în practica clinică a nitroglicerinei ca agent farmacologic în tratamentul anginei pectorale, mulți cercetători au descris posibilitatea apariției sincopii, asociată cu hipotensiune și bradicardie, ca o complicație după administrarea medicamentului pe cale intravenoasă sau sublinguală. Deși mecanismul fiziopatologic nu este complet cunoscut, se consideră că medicamentul crește semnificativ încărcarea venoasă, prin efectul vasodilatator pe vasele de capacitanță, încărcare deja considerabil crescută de poziția ortostatică⁴.

Rezultatul este o scădere importantă a întoarcerii venoase, a volumului bătaie și a volumului circulant, cu o creștere reflexă a tonusului simpatic, rezultând o contracție cardiacă puternică asupra unor cavități cardiace relativ goale. Se presupune că aceste evenimente fiziopatologice determină, la pacienții predispuși, o activare paradoxală a

mecanoreceptorilor ventriculari cu efect inhibitor asupra centrilor nervoși situași în trunchiul cerebral, care determină vasodilatația, bradicardia, hipotensiunea și sincopa.⁵

Clasificarea etiologică exactă a sincopelor repetitive necesită utilizare testului TILT, un instrument diagnostic limitat de durată și lungă și incidența mare a răspunsurilor negative. Scurtarea perioadei de testare la subiecții cu probabilitate mică de răspuns pozitiv ar putea optimiza durata și costurile investigației. Această strategie implică determinarea semnelor prodromale incipiente ce pot influența rezultatele testului.⁶

S-a demonstrat că scăderea asimptomatică a presiunii arteriale precece în timpul testării reflectă instabilitatea vasomotorie la subiecții cu probabilitate mare pre-test de a dezvolta un răspuns pozitiv⁷. Ipoteza noastră este că utilizarea nitroglicerinei poate demasca precece aceste mecanisme.

Studiul este limitat de numărul mic de subiecți, astfel încât ar trebui efectuat un studiu mai larg. În ciuda acestor limite, protocolul TILT „scurt” descris pare a fi un instrument simplu și eficient pentru diagnosticul sincopei vaso-vagale.

Bibliografie

1 FENTON A.M., HAMMILL S.C., REA R.F., et al.: *Vasovagal syncope*. *Ann Intern Med*, 2000. 133(9) p.714-725.
2 KENNY R.A., O'SHEA D., PARRY S.W.: *The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders*. *Heart*, 2000. 83(5) p.564-569.

3 BRIGNOLE M., ALBONI P., BENDITT D. et al: *Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope*. *Eur Heart J*, 2001. 22(15) p.1256-1306.

4 RAVIELE A., GASPARINI G., DI PEDE F. et al: *Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope*. *Am Heart J*, 1994. 127(1) p.103-111.

5 ZENG C., LIU G., YANG C. et al: *Evaluation of a single stage nitroglycerin tilt table test for diagnosis of neurally mediated syncope*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001. 24(10) p.1494-1499.

6 PITZALIS M., MASSARI F., GUIDA P. et al: *Shortened head-up tilting test guided by systolic pressure reductions in neurocardiogenic syncope*. *Circulation*, 2002. 105(2) p.146-148.

7 PODOLEANU C., PODOLEANU D., FRIGY A., CARASCA E. *Comparative study of two different head-up tilt testing protocols for vasovagal syncope*. *EUROPACE* 2005, Prague, Czech Republic, *Europace* 2005 7: 44.

Societatea Română de Medicină Internă

Anunță organizarea celui de al VII-lea Congres Național.

Congresul va avea loc la Calimănești - Căciulata în perioada 18-21 aprilie.

Termenul limită de trimitere a lucrărilor ce se dorește a fi prezentate este 31.01.07. Până la această dată se va trimite rezumatul de maxim 250 cuvinte (inclusiv titlul și autorii) cuprins în formatul alăturat.

Rezumatele prezentate după această dată NU vor fi supuse analizei comitetului științific și nu vor putea fi prezentate.

Rezumatele vor fi trimise dactilografiate în două exemplare și pe suport electronic (de preferință CD).

Rezumatele vor respecta următoarea structură:

- obiectivele lucrării
- material și metodă
- rezultate
- concluzii

În rezumat se pot include tabele cu respectarea spațiului alocat.

Rezumatele vor fi supuse analizei a doi membri din comitetul științific care va decide forma de prezentare (poster sau oral).

Autorii pot preciza în rubrica din formular opțiunea proprie, dar aceasta poate fi modificată de comitetul științific.

Termenul limită și taxa de înscriere vor fi precizate în numărul viitor al revistei "Medicina Internă".

Titlu:

Autori:

Opțiune de prezentare: oral poster

ENDOTHELIN, NATRIURETIC PEPTIDES AND FLOW-MEDIATED VASODILATATION IN THE PROGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE

Dr. Maria Odette Gore

University Hospital of Vienna, Cardiology Department, Fellow in Internal Medicine

Resident Internal Medicine, Coltea Clinical Hospital, odette_gore@yahoo.com

Chronic heart failure (CHF) is a major and growing public health issue in many countries with aging populations and access to life-prolonging therapy for patients with cardiovascular disease. A good assessment of prognosis in CHF patients can be particularly important in planning long-term management and in patient counseling. Furthermore, the advent of modern interventional therapies such as active hemodynamic support with ventricular assist devices or heart transplantation emphasizes the importance of quantitating the risk of death in order to properly select patients for these more aggressive treatments.

A number of biomarkers have been proposed for prognostic assessment of CHF and have been shown in large-scale trials to serve as significant predictors of mortality. Here, we review some of the prognostic tools that have been investigated in CHF patients and their applicability to patients with advanced heart failure. All the data were gathered from the published literature. Preference was given to evidence provided by the Heart Failure Working Group of the Cardiology Department of University of Vienna, Austria, including studies to which the author of this article had the opportunity to contribute.

Endothelin system

Endothelin-1 (ET-1) is a 21-amino acid peptide synthesized by multiple tissues as a prohormone, which is cleaved to proendothelin (or big ET-1), which is in turn further cleaved to yield mature ET-1. ET-1 is an important vasoconstrictor peptide, and clinical and experimental evidence suggests that it plays an important role in the cardiac and vascular pathology associated with heart failure. ET-1 is present in plasma and may thereby widely influence vascular tone. However, ET-1 is mainly released locally, towards the vascular smooth muscle, and functions primarily as a paracrine factor rather than a circulating hormone. The mature ET-1 peptide acts on endothelin type A (ET_A) and endothelin type B (ET_B) receptors. In blood vessels, ET-1 causes vasoconstriction largely through stimulating the ET_A receptor on smooth muscle cells, although ET_B receptors may also contribute in some vessel types. Vasoconstriction is also modulated through generation of vasodilators, mainly nitric oxide and prostacyclin, mediated by ET_B receptors on endothelial cells¹.

Alterations of the tissue endothelin system occur in human chronic heart failure. Elevated endogenous ET-1 concentrations due to decreased cardiac clearance and

changes in the endothelin receptor expression pattern in favor of the ET_A receptor may have important implications for the pathophysiology of heart failure². Plasma levels of ET-1 and big ET-1 have been shown to be of prognostic significance, predicting worsening heart failure, need for hospitalization, and death³. In another study, performed in 226 heart failure patients, determination of big ET-1 in plasma at rest has been proven useful for the assessment of prognosis regarding imminent need of urgent measures and for identifying low risk patients who can be safely maintained on oral medical therapy⁴. The rationale for using big ET-1 measurement as a prognostic marker was based on the assumption that this biologically inactive precursor may reflect ET-1 overproduction better than the measurement of the active ET-1 peptide itself, which is rapidly cleared from the circulation.

Antagonists of endothelin receptors are available and have been used to demonstrate the pathophysiological effects of ET-1. These data are in line with the interpretation that ET-1 plays an important role in the progression of left ventricular dysfunction. Moreover, these observations suggest that endothelin receptor antagonists, most probably ET_A-antagonists, could be of value in the treatment of patients with heart failure. In the HEAT trial - Hemodynamic and neurohumoral effects of selective ET_A receptor blockade in chronic heart failure⁵, it was demonstrated for the first time in a large patient population that 3 weeks of selective ET_A receptor blockade improved cardiac index in patients with CHF. On the other hand, an antagonist of ET_A and ET_B receptors was tested in the largest ever Acute Heart Failure trial - the VERITAS Study⁶, which had to be terminated prematurely due to lack of benefit of the treatment.

Natriuretic peptides

In heart failure the long-term and marked activation of the renin-angiotensin II- aldosterone system (RAAS) and of the sympathetic system lead to excessive vasoconstriction, impaired renal function, marked ventricular dysfunction and maladaptive cardiac remodeling. Given their ability to counteract the physiological actions of the vasoconstrictive systems via direct and indirect effects on the vasculature and the kidney, the potential therapeutic benefit of natriuretic peptides was considered⁷. The natriuretic peptide family consists of three peptides: atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), and C-type natriuretic peptide (CNP). The tissue-specific production and regulation of each peptide are unique.

ANP has been shown to be secreted mainly from the atria of normal subjects and mild heart failure patients, but also from ventricles in severe heart failure patients^{8,9}. In contrast, BNP is selectively secreted from the ventricles, proportional to the severity of cardiac dysfunction. CNP is different from ANP and BNP in structure and is found in higher levels in the central nervous system and vascular tissues compared to the heart¹⁰. Natriuretic peptides are synthesized as inactive precursors, which undergo several steps of proteolytic cleavage, finally resulting in the production of the biologically active peptides and N-terminal inactive fragments (N-ANP, N-BNP, N-CNP). Similarly to ET-1, the biologically active natriuretic peptides are rapidly cleared from the circulation, whereas the N-terminal inactive fragments have a longer half-life.

The physiological roles of ANP and BNP in plasma sodium and volume homeostasis are summarized in **Figure 1**. Plasma concentrations of both ANP and BNP rise in various pathological states, particularly when there is increased cardiac chamber wall stretch, expanded fluid volume (e.g. in heart failure, renal failure, primary hyperaldosteronism) or reduced clearance of peptides (renal failure). ANP secretion is by immediate release from atrial storage granules in response to atrial stretch, while BNP secretion is controlled at the transcriptional level, usually requiring a longer-term stimulus¹¹.

Potential clinical utility for BNP measurement has been demonstrated for a number of roles, including acute in-hospital diagnosis of heart failure, exclusion of heart failure in primary care, as a marker of prognosis following myocardial infarction and acute coronary syndromes, and for monitoring of patients with chronic heart failure. BNP values (cut-off point of log BNP <2.11 (130 pg/ml)) can also predict the risk of sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function, being demonstrated in a study by *Berger et al.* to be the only independent predictor of sudden death in 452 patients with chronic CHF, from 16 clinical, hemodynamic and neurohormonal variables (BNP, N-BNP, N-ANP, big ET-1), during a mean follow-up period of 592 days¹².

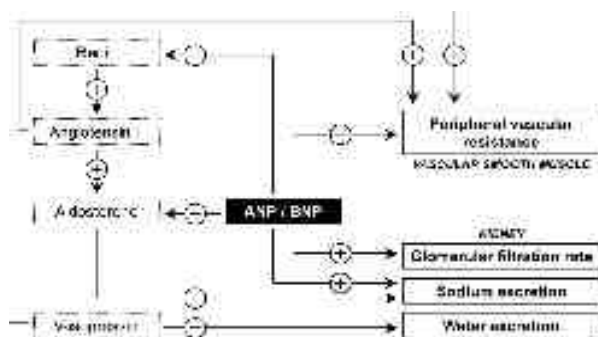


Figure 1. Physiological roles of natriuretic peptides in the regulation of sodium concentration and plasma volume and their interactions with other major regulatory factors. (adapted from Jarolim P. *Cardiovasc Pathol.* 2006; 15:144-149)

In what concerns the neurohormonal risk stratification for death owing to progressive heart failure in CHF, a study performed in 452 ambulatory patients with a left ventricular ejection fraction of less than 35% showed that the best independent predictor of death caused by progressive heart failure was N-terminal-ANP, with a cut-off value of less than 6300fmol/ml¹³.

In another study of the Austrian patients from the *Euro Heart Failure Survey*, already shown to be representative of the data from Europe^{14,15}, N-ANP, N-BNP and BNP have been shown to be comparable for risk stratification and clinical use¹⁶.

Flow-mediated vasodilatation

Independent of the traditional cardiovascular risk factors (hypertension, hypercholesterolemia, smoking, diabetes), CHF itself causes endothelial dysfunction of both large conduit arteries and small resistance arteries¹⁷.

Over the past decade, a noninvasive technique called flow-mediated vasodilatation (FMD) has evolved to evaluate vascular endothelial function in the brachial artery. Blood pressure cuff occlusion of the brachial artery and subsequent shear stress produced by hyperemia upon cuff release provides a stimulus for release of nitric oxide (NO) from the endothelium¹⁸. Subsequent brachial artery vasodilatation can be imaged by ultrasound and quantitated as an index of vasomotor function. The normal response is about 10-15% vasodilatation¹⁹. The importance of impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in patients with heart failure was assessed by *Meyer et al.*²⁰ in 75 patients with depressed ejection fraction. The primary end point for this study was a combined outcome of either patient death or conversion to United Network for Organ Sharing (UNOS) status 1 while awaiting cardiac transplantation. Event-free survival rate was higher in patients with flow-mediated vasodilatation above the median value compared with those below. Only 19% of patients above the median cut-off value, compared to 63% below it, reached the combined end point. Flow-mediated vasodilatation was independently related to the risk of reaching the combined end point, making it an important tool for the assessment of patients with CHF.

Conclusion and future directions

In spite of a large body of published data on various biomarkers deemed to be useful for the prognostic assessment of chronic heart failure, including ET-1, natriuretic peptides, flow-mediated vasodilatation and others, none of these biomarkers has yet been established as a commonly used test for assessing the prognosis of CHF in clinical practice. However, strong cumulative evidence suggests that at least some of these biomarkers will find their prognostic and diagnostic niches in the near future. Further basic and clinical research is needed to define their predictive value. This is an ongoing effort,

with several studies currently being conducted, including by the Heart Failure Working Group of the Cardiology Department of University of Vienna, Austria.

References:

1. Newby D E, Webb D J. The endothelin system in cardiovascular disease. *BMJ* 1997, 314(7080):531-532
2. Zolk O and Böhm M. The role of the cardiac endothelin system in heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15(6):758-760
3. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996, 27(3):633-641
4. Hulsmann M, Stanek B, Frey B, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998, 32(6):1695-1700
5. Luscher TF, Enseleit F, Pacher R et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation*. 2002, 106(21):2666-2672
6. Cleland JG, Coletta AP, Freemantle N et al. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting: CARE-HF and the remission of heart failure, Women's Health Study, TNT, COMPASS-HF, VERITAS, CANPAP, PEECH and PREMIER. *Eur J Heart Fail*. 2005, 7(5):931-936
7. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981, 28(1):89-94
8. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993, 87(2):464-469
9. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994, 90(1):195-203
10. Minamino N, Makino Y, Tateyama H et al. Characterization of immunoreactive human C-type natriuretic peptide in brain and heart. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991, 179(1):535-542
11. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991, 87(4):1402-1412
12. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002, 105(20):2392-2397
13. Berger R, Huelsmann M, Strecker K et al. Neurohormonal risk stratification for sudden death and death owing to progressive heart failure in chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2005, 35(1):24-31
14. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003, 24(5):442-463
15. Komajda M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart Failure Survey Programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003, 24(5):464-474
16. Hulsmann M, Berger R, Mortl D, Gore O et al. Incidence of normal values of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure and impact on survival: a direct comparison of N-terminal atrial natriuretic peptide, N-terminal brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail*. 2005, 7(4):552-6
17. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol*. 1999, 31(1):51-60
18. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989, 79(1):93-100
19. Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005, 91(4):553-558
20. Meyer B, Mörtl D, Strecker K, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46(6):1011-1018



ATORVASTATIN ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIEI DIABETICE

Dr. Bălan Anda Liseta - medic primar diabet Sp. Filantropia Craiova

Dr. Bunea Gabriela - medic primar PNF - Filiași

Rezumat

Studiul de față cuprinde un lot de 30 de pacienți cu diabet zaharat II și dislipidemie mixtă, urmăriți pe o perioadă de trei luni de tratament cu atorvastatin. Introducerea tratamentului cu atorvastatin 10 mg la pacienții diabetici cu dislipidemie mixtă supuși anterior la trei luni de dietă hipocolesterolemiantă a dus la reducerea LDL-C cu 45% și a trigliceridelor cu 26%.

Cuvinte cheie: Dislipidemie diabetică, risc cardiovascular, statine.

Abstract

We evaluated the effect of atorvastatin 10 mg daily in patients with type II diabetes mellitus and mixed dyslipidemia, who were previously on a hypocholesterolic diet. After three month of treatment, LDL - C decreased by 45% and triglycerides by 26%.

Introducere

Diabetul zaharat tip II duce la modificări lipoproteice. Acestea sunt considerate a fi secundare diabetului atunci când ele se corectează prin îmbunătățirea controlului glicemic.

Dislipidemia diabetică este caracterizată prin:

- modificări calitative ale fracțiunilor lipoproteice,
- creșterea frecvenței sale în diabetul zaharat dezechilibrat (60%) față de cel echilibrat (20%),
- hipertrigliceridemie.¹

Dislipidemia diabetică este prezentă în proporție diferită în tipul II (60-70%) față de tipul I (20%)¹. Acest lucru este explicat prin prezența în tipul II de diabet a unor factori de risc pentru dislipidemie cum ar fi: obezitatea, sedentarismul, hiperglicemia și dietele bogate în lipide.

În tipul I de diabet anomalia lipidică majoră este creșterea nivelului trigliceridelor plasmatice, alături de cea a colesterolului total și LDL colesterolului.²

Tratamentul cu insulină, în special în schemă intensivă, scade valorile de VLDL-C și LDL-C și crește HDL-C, datorită scăderii ratei de sinteză a apoB conținute în VLDL-C, cât și stimulării lipoproteinlipazei de către hiperinsulinemia periferică.

În tipul II de diabet anomaliile lipidice majore sunt reprezentate de creșterea trigliceridelor serice totale și scăderea concentrației HDL-C² prin:

- scăderea activității lipoproteinlipazei ce are ca urmare scăderea catabolismului chilomicronilor și a VLDL-C;

- creșterea activității lipazei adipocitare cu creșterea afluxului de acizi grași liberi în celula hepatică și creșterea sintezei de apoB 100

- creșterea activității CETP (proteina de transfer a esterilor de colesterol), determinând anomalii de compoziție a particulelor de VLDL-C.

Foarte frecventă în diabetul zaharat de tip II este lipemia postprandială ce reprezintă nu numai un factor de risc pentru cardiopatia ischemică, dar și pentru progresia bolii coronariene³ și se datorează dezechilibrului dintre excesul postprandial de lipide alimentare (sinteza de chilomicroni și VLDL-C) și activitatea scăzută a lipoproteinlipazei. Modificările calitative întâlnite în diabetul zaharat tip II pot preceda momentul instalării diabetului și sunt caracterizate prin prezența particulelor LDL-C mici și dense.

Mecanismul patogenetic constă în hipertrigliceridemie cronică, care crește schimbul CETP între VLDL-C și chilomicroni pe de o parte și HDL-C și LDL-C pe de altă parte, rezultând LDL sărace în colesterol, cu exces de trigliceride care sub acțiunea lipazei se transformă în particule mici cu diametrul mai mic de 25,5 nm,⁴ sărace în trigliceride. LDL-C mici și dense se asociază cu scăderea nivelului HDL-C, obezitatea viscerală, insulinorezistență și hiperinsulinemie. Asocierea LDL-C mici și dense cu diabetul zaharat este mai importantă la sexul feminin decât la cel masculin⁵.

Incidența LDL-C mici și dense pare a fi crescută la pacienții cu diabet zaharat tip II și microalbuminemie⁶. Cea mai importantă modificare lipidică din diabetul zaharat asociat cu nefropatia diabetică este creșterea concentrației LDL-C care poate contribui la creșterea riscului de boală coronariană. Datele din studii pe pacienții diabetici au demonstrat rolul predictiv al trigliceridelor pentru evenimentele coronariene și motilitatea prin CHD.

Rolul colesterolului ca factor de risc a fost demonstrat de către MRFIT (multiple coronarian risk factor intervention trial) unde rata deceselor cardiovasculare a crescut la valori mari ale colesterolului la diabetici comparativ cu nedietici. Există evidențe ce susțin că în diabetul zaharat de tip II, LDL-C mici și dense sunt mai predispuse la oxidare și au un timp de înjumătățire mai mare datorită activității scăzute pentru receptorii LDL. Glicozilarea LDL-C împiedică fixarea de receptorii specifici, ducând la îndepărtarea din plasmă cu formarea celulelor spumoase, crescându-le astfel potențialul aterogen.

În consecință LDL-C „optim” pentru pacienții cu diabet

zaharat este sub 100 mg/dl, pacienții înscriindu-se conform ADA în grupa de risc crescut. Conform ADA valorile optime ale fracțiilor lipidice la pacienții cu diabet sunt: LDL-C < 100 mg/dl, HDL-C > 45 mg/dl la bărbați și mai mare de 55 mg/dl la femei, colesterol total < 185 mg/dl, trigliceride serice < 150 mg/dl.

În obținerea lor sunt urmărite trei trepte terapeutice:

- a. modificarea stilului de viață (dieta hipolipemiantă, hipocolesterolemiantă, renunțarea la fumat și alcool, creșterea activității fizice);
- b. echilibrarea diabetului zaharat și tratamentul factorilor de risc;
- c. în caz de eșec al treptelor anterioare tratamentul medicamentos:
 - o statine - (rolul lor în prevenția bolii cardiace ischemice fiind evidențiat de numeroase studii: WOSCOPS, CARE, PROVE IT, AF-CAPs), care acționează prin inhibarea HMG Co A reductazei, scăzând sinteza VLDL-C, crescând numărul de receptori LDL și scăzând numărul de particule LDL-C mici și dense.
 - o Fibratii - (studiile VA - HIT, DAIS și FIELD dovedind rolul lor în prevenția afectării cardiovasculare) acționează prin activarea PPAR? cu rezultat pe hiperexpresia genelor ce codifică sinteza apo AI, AII și scăderea acțiunii genei CIII.
 - o Acidul nicotinic și derivații săi, ca singura clasă ce modifică nivelul Lp (a).

Material și metodă

Au fost luați în studiu 30 de pacienți cu diabet zaharat tip II cu dislipidemie mixtă la care s-a aplicat timp de trei luni tratamentul cu atorvastatin 10 mg după o perioadă de 3 luni de dietă hipocolesterolemiantă, care nu a normalizat valorile lipidice.

Criterii de includere:

- o Vechimea diabetului zaharat II de 2-4 ani
- o Hb A1C < 7,5%
- o BMI între 25 - 29 kg/m²
- o LDL-C între 150 - 200 mg/dl
- o TGL 150 - 200 mg/dl
- o HDL-C < 35 mg/dl la bărbați și 45 mg/dl la femei

Criterii de excludere:

- o Pacienții diagnosticați cu hipertiroidie, insuficiență renală cronică, hiperglicemie, boli hepatice cronice, mari consumatori de alcool, alte tratamente hipolipemiente.

Obiectivul studiului

Evaluarea impactului tratamentului cu atorvastatin 10 mg la pacienții cu diabet zaharat tip II cu dislipidemie mixtă prin determinarea LDL-C, HDL-C, TGL, GOT, GPT, glicemie, HbA1C, creatinază, proteina C reactivă, înainte și după încheierea studiului.

Rezultatele obținute

Reducerea LDL-C după trei luni de tratament cu 45% față de valoarea inițială, creșterea HDL-C cu 10% și scăderea

TGL cu 26% față de valoarea inițială.

Valoarea transaminazelor înainte și după tratament s-a situat în limite normale, iar echilibrul glicemic a fost păstrat. Proteina C reactivă prezentă în 21 din cazuri s-a negativat în 17 dintre ele, demonstrând rolul antiinflamator al atorvastatinului. Tolerabilitatea a fost bună: nu s-au înregistrat fenomene secundare (creșteri ale creatinazei, transaminazelor). S-a înregistrat o singură renunțare la tratament, pacientul nepermițându-și costul medicației.

Concluzii și discuții

Atorvastatin este eficient în tratarea dislipidemiei la pacienții cu diabet zaharat tip II. Mulți experți în domeniu consideră statinele medicația de primă intenție în dislipidemia diabetică⁷. S-a demonstrat că statinele sunt eficiente în diminuarea nivelului TGL la pacienții hipertriglicemici, dar rezultatele sunt diminuate la cei cu concentrații normale ale trigliceridelor⁸. Aceste constatări justifică folosirea statinelor la pacienții cu diabet zaharat tip II.

Reducerea LDL-C la pacienții cu DZ II, ca și la cei fără DZ II, au efecte benefice, în primul rând, cardiovasculare. Ultimele studii arată că atorvastatin îmbunătățește sensibilitatea la insulină și scade incidența DZ II la pacienții cu sindrom metabolic⁹.

Atorvastatin este inclus într-un număr mare de studii în care au fost demonstrate eficacitatea și tolerabilitatea atorvastatin în reducerea mortalității și morbidității cardiovasculare în profilaxia primară sau secundară, atât la pacienții diabetici (CARDS, ASPEN), cât și la pacienții nediabetici (ASCOT-LLA, MIRACL, TNT, PROVE IT).

Bibliografie

1. *Tratat de diabet* - Paulescu - coordonator CI Tîrgoviște pag. 881
2. Dana Dabelea - Actualități în lipidologie, pag. 78, 94
3. Zilversmit - *Atherogenic nature of Triglycerides, postprandial lipidemia and triglycerides - rich remnant lipoproteins*. *Cin. Chem.* 1995 pag. 153 - 158
4. Austin AM, Hokanson JE, Brenzell JD - *Characterization of LDL subclass; methodology approaches and clinical relevance*. *Curr Open Lipidol* 1994 pag. 395 - 403
5. Haffner S.M, Stern MP, Howards V - *Greater effect of diabetes on LDL size in woman than in men* - *Diabetes care* 1994 pag. 1164 - 1171
6. Groop P-H *Lipidemia and diabetic renal disease in: the kidney and hypertension in diabetes mellitus 3rd et Margensen* KLUWER Academic Publishers London 1996 pag. 307 - 320
7. Grundy SM *Consensus statement: Role of Therapy with „statins” in patients with hyper TGL*. *AMJ. Cardiol.* 1998 pag. 1B - 6B
8. Stein EA, Lane M, Laskarcevschi - *comparison of statins in hyper TGL* *AMJ Cardiol.* 1998 pag. 66B - 69B
9. *AMJ Cardiol* 2006 pag. 66 - 69

ADULT WITH CYSTIC FIBROSIS AND SUDDEN PARTIAL LOSS OF VISION

AA Ionescu*, RA Cheema**, CM Lane**, IA Campbell*
Department of Respiratory Medicine Llandough Hospital and Cardiff Eye Unit,
University Hospital of Wales, Cardiff, United Kingdom

Address for correspondence:

AA Ionescu MRCP (UK), DM (UK)
Llandough Hospital Penlan Road Penarth CF64 2XX
Tel: +44 (0)2920711711
Email: ionescuaa@cardiff.ac.uk

Abstract

After colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* has occurred patients with Cystic Fibrosis (CF) usually need repeated courses of intravenous antibiotics for exacerbations of the lung infection. When venous access becomes poor various venous access devices are inserted to facilitate treatment.

We report a serious complication in an adult with CF who developed *Candida* fungaemia and endophthalmitis from an infected P.A.S. PORT catheter.

Keywords: cystic fibrosis, P.A.S. PORT, *Candida* endophthalmitis

Rezumat

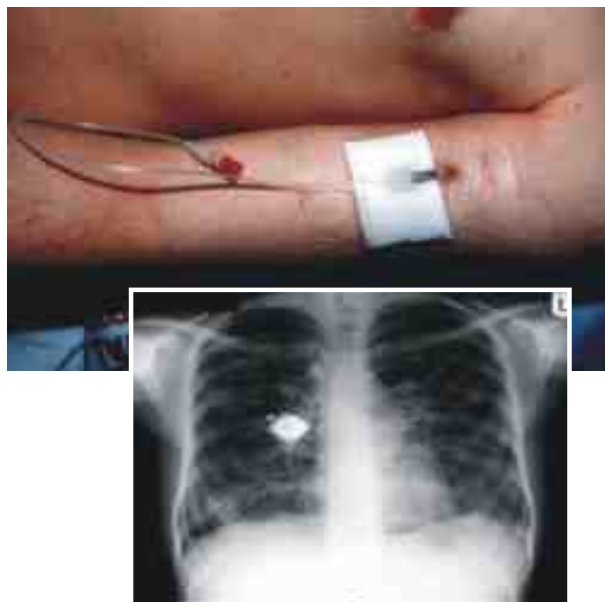
În urma colonizării cu *Pseudomonas aeruginosa* pacienții cu mucoviscidoză urmează tratamente cu antibiotice administrate intra-venos. Atunci când accesul intra-venos devine dificil diverse catetere intravenoase sunt inserate pe cale chirurgicală pentru administrarea antibioticelor.

Lucrarea prezintă o complicație serioasă, septicămie cu *Candida* urmată de infecție intra-oculară cu punct de plecare un cateter intravenos infectat.

Aggressive treatment of infection with *Pseudomonas aeruginosa* or *Burkholderia cepacia* in CF prevents further lung damage and deterioration in lung function.¹ Repeated venous cannulation eventually thromboses veins and reduces venous access to the extent that permanent venous access devices (VAD) are needed in many patients (Figure 1). Several papers have described complications associated with VAD, but to our knowledge the complication that arose in our patient has not been reported previously in patients with CF.²⁻⁴



Figure 1. Various venous access devices . A - Long paediatric line - usually placed in an ante-cubital vein.
B - Permanent venous access device - PORT-A-CATH
C - Permanent venous access device - P.A.S.PORT
D - Image of a PORT-A-CATH on chest X-Ray



Case report

A 27 year old female with CF and insulin-dependent diabetes mellitus attended her General Practitioner with complaints of floaters and reduction of vision in the left eye for the previous week. She was referred for an ophthalmology assessment. Examination revealed visual acuity of 6/6 in the right eye and 6/60 in the left eye. There

was a central scotoma on Amsler grid testing of the left central visual field. Pupillary reactions and anterior segment examination were normal in both eyes. The posterior segment examination of the left eye showed moderate vitritis with multiple white (snowball) opacities in front of the macula (**Figure 2**). There was surrounding macular oedema and chorioretinitis temporal to the fovea. A presumptive diagnosis of *Candida* endophthalmitis with chorioretinitis was made and she was admitted to the CF Centre.

On admission she was pyrexial (38.7), sweating, tachypnoeic and tachycardic, with green, thick sputum and had coarse crackles bilaterally. Her body mass index (BMI) was 17.8 kg/m². She had a P.A.S. PORT (Simcare Ltd) device in the right arm with the proximal end of the catheter sited in the right internal jugular vein. This device had been in place for 2 years and used during the previous year every 2-3 months for anti-*Pseudomonas* antibiotic treatment. White blood cell count was normal, with 69% neutrophils. An echocardiogram was normal.

Blood for cultures was retrieved from the P.A.S. PORT and from a peripheral vein. A long pediatric line was inserted and anti-*Pseudomonas* antibiotics were started as well as a daily infusion of Fluconazole 400 mg. The P.A.S. PORT was removed and sent for culture.

Blood cultures from the peripheral vein were negative, but those from the P.A.S. PORT were positive for *Candida albicans*. Cultures of the P.A.S. PORT catheter were positive for the same strain of *Candida albicans*.

After two days of treatment the patient became afebrile. After 14 days of iv. treatment with anti-*Pseudomonas* antibiotics FEV₁ improved by 6%. Fluconazole was continued iv. for 6 weeks and then orally for 2 more weeks. Three weeks after commencing of Fluconazole, the vitreous infiltration and chorioretinal inflammation subsided and the visual acuity of the left eye improved to 6/18. Four months later, there was a complete resolution of vitritis/chorioretinitis (**Figure 3**). A faint epiretinal membrane was visible at the macula with a corrected visual acuity of 6/9.

Discussion

In a review of the VAD reported in our centre between 1987 and 1995, Yung and colleagues found higher complication rates with the P.A.S. PORT compared to PORT-A-CATH devices². Five infections were at the site of the device. Two were more severe: one developed fungaemia with *Candida parapsilosis* and the other bacteraemia with *Pseudomonas aeruginosa*.

Candida septicaemia has been previously reported in CF patients with VAD and it can be cured by removing the infected device and giving anti-fungal drugs³. Fungal infections in CF patients with VAD appear to be more commonly found at post-mortem than recognised clinically⁵. Conventional management of *Candida* endophthalmitis consists of pars-plana vitrectomy and intravitreal/iv. Amphotericin B. However, Amphotericin B has high retinal and systemic toxicity⁶. Fluconazole has low molecular weight, low protein binding and freely crosses the blood-brain-retinal barrier,

achieving high concentration in the vitreous, even in the absence of ocular inflammation⁷. *Candida* endophthalmitis in immuno-competent patients with infected VAD has been successfully treated with oral Fluconazole alone.^{8,9}

Although fungaemia with *Candida* strains has been found in patients with CF and VAD, infection at secondary sites has not been reported. Some characteristics of this patient may explain this more severe complication: she had received repeated treatments with iv. antibiotics (Ceftazidime, Gentamycin, Aztreonam and Meropenem) during the previous year and is an insulin dependent diabetic with malnutrition (BMI of 17.8 kg/m²), both conditions can be accompanied by impaired immunity and predispose to fungaemia and presumably also to the localised fungal infection. Severe lung impairment and an acute exacerbation, high frequency of broad-spectrum antibiotic treatments, diabetes mellitus, malnutrition and parenteral nutrition have been associated with fungaemia in CF¹⁰.

Although oral Fluconazole is well absorbed normally, in this patient with CF, we could not be confident about absorption and therefore used iv. route initially. No complication occurred during this treatment.

In conclusion, severe complications can be associated with the use of VAD in adults with CF. These are more likely to occur if severe lung function impairment and nutritional complications are present.

References:

1. Szaf M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta paediatr Scand* 1983;72:651-57.
2. Yung B, Campbell IA, Elborn JS, Harvey JS, Shale DJ. Totally implantable venous access devices in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1996;90:353-56.
3. Deerojanawong J, Sawyer SM, Fink AM, Stokes KB, Robertson CF. Totally implantable venous access devices in children with cystic fibrosis: incidence and type of complications. *Thorax* 1998;53:285-89.
4. Rodgers HC, Liddle K, Nixon JS, Innes JA, Greening AP. Totally implantable venous access devices in cystic fibrosis: complications and patients' opinions. *Eur Respir J* 1998; 12:217-20.
5. Bhargava V, Tomashefski JF, Stern RC, et al. The pathology of fungal infections and colonisation in patients with cystic fibrosis. *Hum Pathol* 1989;20:977-86.
6. Souri EN, Green WR. Intravitreal amphotericin B toxicity. *Am J Ophthalmol* 1974;78:77-81.
7. O'Day DM, Foulds G, Williams TE, Robinson RD, Allen RH, Head WS. Ocular uptake of fluconazole following oral administration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1006-8.
8. Luttrull JK, Wan WL, Kubak BM, Smith MD, Oster HA. Treatment of ocular fungal infections with oral fluconazole. *Am J Ophthalmol* 1995;119:477-481.
9. Zarbin MA, Becker E, Witcher J, Yamani A, Irvine AR. Treatment of presumed fungal endophthalmitis with oral fluconazole. *Ophthalm Surg Lasers* 1996;27:628-31.
10. Horn CK, Conway SP. Candidaemia: risk factors in patients with cystic fibrosis who have totally implantable venous access systems. *J Infect* 1993;26:127-32

ESTE TROMBOFILIA O BOALA RARĂ ?

Dr. Simona Tetrarov, Prof. Dr. Minerva Muraru, Prof. Dr. Ion Bruckner
Spitalul Colțea, București.

Rezumat

Prezentăm cazul unei femei tinere cu tromboză venoasă profundă, care asociază atât trombofilie cât și, ca factor trigger, consumul de anticoncepționale orale. Ce este de remarcat la această pacientă este faptul că leziunea este foarte extinsă, iar răspunsul la tratamentul anticoagulant este slab, cu persistența trombusului ilio-femural stâng și ca urmare, instalarea sindromului posttrombotic.

Abstract

In the following article we will present you the case of a young woman with deep vein thrombosis that presents a thrombophilia and, as a trigger, the intake of birth control pills. Which is remarkable in this patient is the fact that the lesion is very important and that she is very low - responsive to anticoagulant treatment.

Cuvinte cheie: tromboză venoasă profundă, factor V Leiden, anticoncepționale orale.

Prezentăm cazul pacientei C.M. în vârstă de 35 ani care se internează în clinica noastră pentru persistența mării de volum a coapsei și a gambei stângi.

În urmă cu două luni, bolnava a fost investigată în altă clinică pentru mărirea bruscă de volum a gambei și coapsei stângi, însoțită de durere și căldură locală. În acel moment se diagnostichează tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng și se inițiază tratamentul cu heparină nefracționată, ulterior cu heparină cu greutate moleculară mică, în total pe o perioadă de 10 zile și apoi se continuă cu tratamentul anticoagulant oral.

Dintre antecedentele personale fiziologice reținem o sarcină dusă la termen, fără probleme, precum și 2 avorturi, ambele la cerere. La momentul debutului, pacienta se afla de 7 luni sub tratament anticoncepțional oral (gestoden + etinilestradiol) pentru chiste ovariene multiple decelate anterior.

Examenul clinic la internare evidențiază mărirea de volum a coapsei stângi cu diferența circumferinței coapselor de 3 cm, consistență crescută, vene superficiale vizibile, precum și mărirea de volum a gambei stângi, cu diferența între circumferința gambelor de 6 cm, vene superficiale vizibile, în rest în limite normale.

Investigațiile paraclinice efectuate au confirmat diagnosticul clinic de tromboză venoasă profundă a membrului inferior stâng, examenul ecografic venos arătând venă poplitee stângă necompresibilă cu imagine de tromb ce pleacă din vena poplitee și urcă pe vena femorală superficială, vena femorală comună și parțial și

în vena iliacă stângă, cu ax venos drept permeabil.

Investigațiile paraclinice uzuale (hemogramă, biochimie, radiografie pulmonară, ecografie abdominală și cardiacă) au fost în limite normale, excluzându-se cauzele generale procoagulante, cum ar fi cancerul.

S-au mai efectuat probe de coagulare (figura 1), în scopul diagnosticului unei posibile stări de hipercoagulabilitate. Acestea au fost normale cu excepția: Pro C global / FV NR = 0,6 (N = 0,7 - 2), diagnosticându-se prezența factorului V Leiden.

PT= 22,6sec	N= 10,6 - 13,6 sec
AP = 37%	N = >70
INR = 2,33	N = <1,32
APTT = 39,5 sec	N = 21 - 30
R - APPT = 1,49	N = 0,79 - 1,13
Fibrinogen = 3,36g/l	N = 1,7 - 3,9
Anticoagulant lupic NR = 1,02	N = 0,8 - 1,2
AT III = 114%	N = 70 - 130%
Pro C global / FV NR = 0,6	N = 0,7 - 2

Figura 1. Probele de coagulare

Nu trebuie uitat faptul că la momentul debutului bolii pacienta era sub tratament anticoncepțional oral, care a acționat ca și trigger asupra tulburării de coagulare.

Pacientei i s-a recomandat folosirea de ciorapi elastici precum și măsuri posturale. A primit tratament anticoagulant oral pe care va trebui să-l continue pe perioadă nedefinită, cu măsurarea periodică a INR-ului și menținerea acestuia între 2 și 3. Având în vedere faptul că la 2 luni de la debutul bolii pacienta mai prezintă diferență semnificativă între membrele inferioare, extensia importantă a trombusului la nivel ileopopliteu și faptul că acesta persistă în ciuda tratamentului anticoagulant, este foarte posibilă instalarea sindromului posttrombotic. Deci, diagnosticul final este: trombofilie prin factor V Leiden, tromboză venoasă ileo-poplitee, sindrom posttrombotic.

Particularitatea acestui caz este declanșarea unei tromboze venoase profunde extensive de către anticoncepționale orale la o pacientă cu factor V Leiden, iar răspunsul la tratamentul anticoagulant este incomplet cu instalarea sindromului posttrombotic.

Discuții

Etiologia trombozei venoase profunde este

multifactorială. Interacțiunea factorilor de risc (**Figura 2**) poate pune în evidență deficitul unor factori ce intervin în coagulare (anticoagulanții naturali - proteina C, proteina S, antitrombina) și factorul V Leiden. Dar tromboza venoasă profundă poate fi expresia efectelor cumulative ale trombofiliei cu sarcina, perioada puerperală, a consumului de anticoncepționale orale, sau a efectelor combinate ale obezității și ale hormonilor estrogeni, sau efectele factorului V Leiden și ale călătoriilor lungi ce impun o anumită poziție.

Factori locali	Traumatisme locale
	Imobilizare
	Insuficiență venoasă cronică
Cauze procoagulante generale	Trombocitoză
	Sindroame mieloproliferative
	Cancer și chimioterapie anticanceră
	Sarcină
	Terapie hormonală

Figura 2. Factori trigger pentru tromboza venoasă profundă

În fața unui pacient cu tromboză venoasă profundă algoritmul de diagnostic etiologic trebuie să fie următorul: primul pas constă în excluderea unor cauze generale de hipercoagulabilitate, precum și a cauzelor locale.

Odată cu excluderea tuturor acestor condiții, mai ales la pacienții tineri și la cei cu antecedente personale și heredocolaterale de hipercoagulabilitate, se continuă cu investigarea unei posibile trombofilii.

Trombofilia este disfuncția moștenită a sistemului hemostatic care poate induce apariția trombozelor venoase și/sau arteriale. Cele mai frecvente cauze de trombofilie (**figura 3**) sunt: factorul V Leiden, polimorfismul genei G20210A a protrombinei, deficiența de proteină C, deficiența de proteină S, hiperhomocisteinemia, deficitul de antitrombină III, nivelele crescute de factor VIII, XI, IX, X, V, disfibrinogenemia.

În 1989, s-a descris la câțiva pacienți cu tromboză venoasă profundă un răspuns scăzut la proteina C activată și în 1991 s-a raportat pentru prima oară o familie cu rezistență la proteina C activată. În 1994 a fost recunoscut defectul genetic punctiform implicând înlocuirea guanidinei cu adenzina la nivelul nucleotidei 1691 a exonului 10 al genei factorului V ceea ce duce la înlocuirea aminoacidului 506 - arginină cu glutamină. Studiile ulterioare au legat rezistența la proteina C activată de factorul V mutant. Ca urmare a acestei mutații, este modificat situsul de legare a proteinei C activate de factorul V activat și astfel acesta este inactivat mult mai lent. Astfel se explică faptul că factorul V Leiden are un coeficient scăzut de risc și necesită pentru a produce tromboză venoasă profundă asocierea de cofactori protrombotici.

Factorul V Leiden este prezent la 3-12% din populația caucaziană și este rar la alte grupuri etnice. Trombozele venoase superficiale și profunde sunt cele mai frecvente manifestări ale afecțiunii, iar tromboembolismul pulmonar și alte tromboze sunt mult mai puțin frecvente decât în cazul altor deficite genetice. Aproximativ 50% din pacienți vor avea tromboze venoase profunde fără alte cauze evidente, 20% postoperatorii și 30% la femei gravide sau care iau anticoncepționale orale. Avorturile spontane sau alte complicații obstetricale apar cu frecvență crescută la femeile cu factor V Leiden.

Se consideră că factorul V Leiden crește riscul de tromboză venoasă profundă de 4-10 ori la heterozigoți și de 50-100 de ori la homozigoți.

Se știe faptul că pacientele cu factor V Leiden, ca și în cazul prezentat mai sus, care folosesc anticoncepționale orale au un risc de tromboze venoase profunde de 35 de ori mai mare decât populația generală, față de 4 ori la femeile normale care iau anticoncepționale orale și de 7 ori în cazul prezenței izolate de factor V Leiden (**Figura 4**), așa cum reiese din literatura de specialitate.

	Manifestări clinice specifice	Frecvența în populație
Factorul V Leiden	Trombozele venoase superficiale și profunde sunt cele mai frecvente manifestări. TEP și alte tromboze sunt mult mai puțin frecvente decât în cazul altor deficite genetice. Avorturile spontane sau alte complicații obstetricale apar cu frecvență crescută la femeile cu factor V Leiden	Factorul V Leiden este prezent la 3-12% din populația caucaziană și este rar la alte grupuri etnice
Deficitul de proteina C	Caracteristica bolii este variabilitatea expresiei clinice. Tromboza venoasă superficială sau profundă este caracteristică deficitului de proteina C. A mai fost asociat cu tromboze de vene cerebrale și mezenterice. Trombozele arteriale sunt neobișnuite.	Deficitul de proteina C are o incidență de 0,2 - 0,4% în populație și de 4-5% la pacienții cu TVP

PREZENTĂRI DE CAZURI

Deficitul de proteină S	Deficitul sever de proteină S, datorat stării homozigote sau defectelor heterozigote multiple a fost descris doar la câțiva nou născuți cu purpura fulminans. TVP și TEP sunt cele mai frecvente forme de tromboză. La un număr semnificativ de pacienți s-au descris tromboze arteriale, mai ales la pacienți fumatori sau cu alți factori de risc protrombotici. Necroza tegumentară indusă de anticoagulantele orale este o altă manifestare a deficitului de proteină S	Aproximativ 3% din pacienții neselectați cu TVP aveau nivele scăzute ale proteinei S
Deficitul de antitrombină III	Deficitul sever de AT III este foarte rar, probabil datorită morții in utero, și implică defecte ale locului de legare al heparinei; se asociază cu tromboze venoase și arteriale severe. Trombozele venoase ale membrilor inferioare care apar la vârste tinere și au un varf de incidență în a doua decadă de viață sunt cea mai comună prezentare clinică, iar forme homozigote nu au fost identificate.	Deficitul de AT III este identificat la aproximativ 1% dintre pacienții sub 70 de ani la prima tromboză venoasă

Figura 3. Cauzele cele mai frecvente de trombofilie

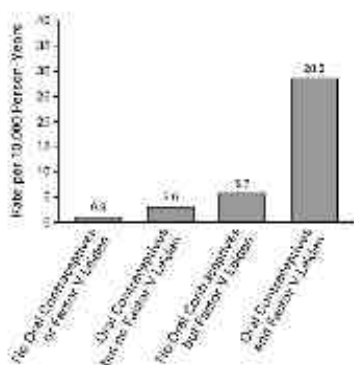


Figura 4. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;344:1527-1535

La începutul anilor 60, la scurt timp după introducerea contraceptivelor orale pe piață, s-au descris primele cazuri de tromboză venoasă și tromboembolism pulmonar la femei care foloseau această metoda contraceptivă. Mai târziu, s-au adăugat date care asociau contraceptivele orale cu infarctul miocardic și cu accidentul vascular cerebral. Pe baza acestor observații s-au efectuat studii numeroase care au dus la apariția pe piață a contraceptivelor orale cu un conținut scăzut de estrogeni. Această ultimă generație a fost considerată mai sigură, nedeterminând modificări importante ale valorilor hemostazei.

Dacă înainte de 1995, progestativele din anticoncepționale nu erau considerate a contribui la riscul de tromboză, studii recente au sugerat că cele de generația a treia (desogestrelul și gestodenu) ar avea activitate protrombotică intrinsecă. Deși având efecte benefice asupra nivelurilor de HDL-colesterol, ceea ce poate scădea

riscul de tromboză arterială, studiile au demonstrat existența, în cazul utilizării unui preparat cu progestative de ultimă generație, unui risc relativ de tromboză venoasă de 6 până la 9 ori față de restul populației.

Anticoncepționalele orale acționează în mai multe moduri asupra sistemului hemostatic, având un efect cumulativ procoagulant. (Figura 5)

Asupra sistemului procoagulant	a. creșterea nivelurilor de protrombină, factor VII, VIII, X și a fragmentelor 1 și 2 de protrombină b. scăderea nivelului de factor V
Asupra sistemului anticoagulant	a. rezistență dobândită la proteina C activată (efect mai evident la anticoncepționalele de generația a treia) b. scăderea nivelurilor plasmatiche ale proteinei S
Asupra sistemului fibrinolitic	a. discretă activare a sistemului fibrinolitic

Figura 5. Efectele anticoncepționalelor orale asupra coagulării

Mai trebuie menționat și faptul că, într-un interval de aproximativ o lună, în Clinica Medicală Colțea s-au diagnosticat 6 cazuri de trombofilie dintre care 4 cu factor V Leiden, ceea ce arată că această afecțiune nu este rară, ci subdiagnosticată.

Concluzie

Este necesară menținerea unui nivel înalt de suspiciune privind trombofilia la pacienții cu tromboză venoasă profundă, mai ales când aceștia sunt tineri, nu au comorbidități care ar avea efect protrombotic și, mai ales,

când antecedentele personale patologice și heredocolaterale indică o posibilă trombofilie.

Poate ar fi necesară investigarea femeilor cu antecedente heredocolaterale de hipercoagulabilitate înaintea administrării de anticoncepționale orale pentru a evita apariția trombozelor venoase sau, mai rar, arteriale.

La bolnavii diagnosticați cu o formă de trombofilie tratamentul este cel anticoagulant oral, pe timp nelimitat, cu menținerea unui INR între 2 și 3.

Bibliografie

- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1527-1535
- van Vliet, H. A.A.M., Frolich, M., Christella, M., Thomassen, L.G.D., Doggen, C. J.M., Rosendaal, F. R., Rosing, J., Helmerhorst, F. M. (2005). Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Hum Reprod* 20:563-568
- Rosendaal, F. R. (2005). *Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behavior*. *Hematology* 2005:1-12
- Mary Cushman, Inherited Risk Factors for Venous Thrombosis, *Hematology*, Jan 2005; 2005:452 - 457.
- José A. López, Clive Kearon, and Agnes Y.Y. Lee, Deep Venous Thrombosis, *Hematology*, Jan 2004; 2004:439 - 456.
- Paolo Prandoni, Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolism in Medical Patients, *Hematology*, Jan 2005; 2005:458 - 461
- Macik, B. G., Rand, J. H., Konkle, B. A. (2001). Thrombophilia: What's a Practitioner to Do?. *Hematology* 2001:322-338
- Carla Y. Vossen, Isobel D. Walker, Peter Svensson, Juan C. Souto, Inge Scharrer, F. Eric Preston, Gualtiero Palareti, Ingrid Pabinger, Felix J.M. van der Meer, Mike Makris, Jordi Fontcuberta, Jacqueline Conard, and Frits R. Rosendaal, Recurrence Rate After a First Venous Thrombosis in Patients With Familial Thrombophilia, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Sep 2005; 25:1992 - 1997.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors and recurrent venous thrombosis: 12 years prospective follow-up in the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *JAMA*. 2005;293:2352-2361
- Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, Palareti G, Preston FE, Scharrer I, Souto JC, Svensson P, Walker ID, Rosendaal FR. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2004; 2:1526-1532
- Turiel, M., Sarzi-Puttini, P., Peretti, R., Rossi, E., Atzeni, F., Parsons, W., Doria, A. (2005). Thrombotic Risk Factors In Primary Antiphospholipid Syndrome: A 5-Year Prospective Study. *Stroke* 36:1490-1494
- Kyrle, P. A., Minar, E., Bialonczyk, C., Hirschl, M., Weltermann, A., Eichinger, S. (2004). The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. *NEJM* 350:2558-2563
- Hyers, T. M. (2003). Duration of Anticoagulation in Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med* 163:1265-1266
- Prandoni, P., Lensing, A.W.A., Prins, M. H., Bernardi, E., Marchiori, A., Bagatella, P., Frulla, M., Mosena, L., Tormene, D., Piccioli, A., Simioni, P., Girolami, A. (2002). Residual Venous Thrombosis as a Predictive Factor of Recurrent Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med* 137:955-960
- Hirsh, J., Lee, A. Y. Y. (2002). How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 99:3102-3110
- Svensson P. J., Dahlback B., Resistance to Activated Protein C as a Basis for Venous Thrombosis, *N Engl J Med* 1994; 330:517-522, Feb 24, 1994
- Eitzman, D. T., Westrick, R. J., Shen, Y., Bodary, P. F., Gu, S., Manning, S. L., Dobies, S. L., Ginsburg, D. (2005). Homozygosity for Factor V Leiden Leads to Enhanced Thrombosis and Atherosclerosis in Mice. *Circulation* 111:1822-1825
- Middeldorp, S., Meinardi, J. R., Koopman, M. M.W., van Pampus, E. C.M., Hamulyak, K., van der Meer, J., Prins, M. H., Buller, H. R. (2001). A Prospective Study of Asymptomatic Carriers of the Factor V Leiden Mutation To Determine the Incidence of Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med* 135:322-327
- Anderson, F. A. Jr., Spencer, F. A. (2003). Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* 107:1-9-16
- Langman, L. J., Ray, J. G., Evroviski, J., Yeo, E., Cole, D. E.C. (2000). Hyperhomocyst(e)inemia and the Increased Risk of Venous Thromboembolism: More Evidence From a Case-Control Study. *Arch Intern Med* 160:961-96
- Eichinger, S., Weltermann, A., Mannhalter, C., Minar, E., Bialonczyk, C., Hirschl, M., Schonauer, V., Lechner, K., Kyrle, P. A. (2002). The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Heterozygous Carriers of Factor V Leiden and a First Spontaneous Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med* 162:2357-2360

PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ÎN MELANOMUL MALIGN PRIMAR LOCALIZAT LA NIVELUL MUCOASEI DIGESTIVE

Ion Rogoveanu*, Tudorel Ciurea*, Diana Văcaru**, Dan Gheonea*, Adrian Săftoiu*

* Clinica I Medicală - Gastroenterologie - UMF Craiova

** Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova

Adresă de corespondență:

Prof. Univ. Dr. Ion Rogoveanu

Clinica I Medicală - Gastroenterologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

Str Tabaci, Nr. 1, 200642, Craiova, România

E-mail: rogoveanu@umfco.ro

Rezumat

Melanomul malign este o neoplazie rară dezvoltată la nivelul sistemului melanocitar. Tumora apare de obicei pe un nev cutanat preexistent și, foarte rar, pe tegument sănătos.

Se prezintă cazul unui pacient în vârstă de 64 ani internat în Clinica Medicală I a Spitalului Clinic de Urgență Craiova pentru inapetență, scădere ponderală importantă, balonări postprandiale. Examenul clinic a decelat doar discretă paloare tegumentară, abdomen sensibil la palpare în epigastru, cu matitate deplasabilă pe flancuri. Explorarea biologică nu a evidențiat modificări sugestive pentru un proces malign. Ecografia abdominală a decelat o hepatomegalie moderată, cu prezența în lobul drept hepatic a câtorva formațiuni tisulare hipoecogene. Endoscopia digestivă superioară a vizualizat, începând de la nivelul esofagului și până la nivelul duodenului, multiple leziuni hiperpigmentate, de dimensiuni variate, cu aspect polimorf. Examenul histopatologic al pieselor de biopsie recoltate de la nivelul leziunilor descrise a confirmat aspectul sugerat macroscopic, de melanom malign.

Cuvinte cheie: melanom malign, metastaze hepatice, carcinomatoză peritoneală

Abstract

Diagnostic particularities in malignant melanoma primary localized on digestive tract mucosa

The malignant melanoma is a rare neoplasia developed in the melanocyte cell lines. The tumor appears usually on a preexistent cutaneous naevus and, very rarely, on healthy skin.

We present the case of 64 years old patient admitted in Medical I - Gastroenterology Clinic, Emergency Clinical Hospital Craiova for inappetence, important weight loss, and postprandial flatulence. The clinical examination showed discreet skin pallor, a sensible abdomen on epigastrium palpation, with signs of ascites. The biological exploration didn't reveal suggestive modifications for a malignant process. The abdominal ultrasonography reveals moderate hepatomegaly, with presence of hypoechoic tissular formations in right hepatic lobe. Upper digestive tract endoscopy visualized multiple hyperpigmented lesions of various sizes with polymorph aspect, beginning with the esophagus till the duodenum. The histopathologic exam of biopsy samples confirmed the malignant melanoma, suggested macroscopically.

Introducere

Melanomul malign este o neoplazie rară (1-2% din totalul tumorilor maligne și 4% dintre cele care afectează pielea), dezvoltată la nivelul sistemului melanocitar. Boala se localizează mai frecvent (80% din cazuri) la nivelul tegumentului, dar și în alte țesuturi și organe care conțin melanocite (ochi, meninge, tub digestiv, mucoasa nazală, sinusală și urogenitală). Sexul feminin este mai des afectat (2/3 din cazuri) cu incidența maximă în decada a 3-a de viață.^{1,2,3}

Tumora se dezvoltă de obicei pe un nev cutanat preexistent și, foarte rar, pe tegument sănătos.

Procesul prin care melanocitele normale se malignizează este mai puțin cunoscut; mutația la nivelul genelor CDKN2A și CDK4 care induce modificări la nivelul receptorului melanocortinei 1 a fost pusă în evidență la persoane cu piele de culoare deschisă, păr blond sau roșcat, fotosensibilitate și risc crescut de apariție a melanomului malign cutanat. Alți factori favorizanți asociați cu frecvența crescută a acestei neoplazii sunt: expunerea excesivă la radiații ultraviolete, prezența pe tegument a unui număr mare de nevi pigmentari cu aspect normal sau displazici, antecedente heredo-colaterale de melanom malign, etc.^{3,4,5}

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 64 ani din mediul rural, internat în Clinica Medicală I pentru inapetență, scădere ponderală importantă (10 kg în ultima lună), balonări postprandiale.

Pacientul neagă antecedente patologice semnificative și afirmă debutul bolii, în mod insidios, în urmă cu aproximativ o lună.

La examenul clinic se constată: pacient subponderal, cu discretă paloare tegumentară, fără leziuni sau formațiuni tumorale la nivelul tegumentelor și mucoaselor, fără adenopatii palpabile în periferie, abdomen sensibil la palpare în epigastru, cu matitate deplasabilă pe flancuri, ficat moderat mărit, splină în limite normale.

Explorarea biologică nu a evidențiat modificări sugestive pentru un proces malign: hemoglobină 13,4g%, leucocite 8.900/mm³, trombocite 200.000/mm³, VSH 3 mm la 1 oră, transaminaze, -GT, fosfatază alcalină și amilaze normale, alfa-fetoproteină absentă, CEA-absent.

Ecografia abdominală a pus în evidență hepatomegalie moderată, cu prezența în lobul drept hepatic a câtorva formațiuni hipocogene de 1 - 1,5 cm, situate în segmentele IV și V, aspect sugerând determinările secundare hepatice, abdomen cu lichid de ascită în cantitate mică, celelalte organe parenchimotoase abdominale fără modificări ecografice.

Pentru stabilirea etiologiei sindromului ascitic însoțit de scădere ponderală, având în vedere și prezența anamnestică a unui sindrom dispeptic nesistematizat, am orientat investigațiile către explorarea endoscopică a tubului digestiv.

Endoscopia digestivă superioară a pus în evidență, începând de la nivelul esofagului și până la nivelul duodenului, multiple leziuni hiperpigmentate, de dimensiuni variate (de la 6 mm la 1 cm), cu aspect polimorf (formațiuni nodulare și papule cu baza negricioasă), extrem de numeroase mai ales la nivel duodenal, ocupând aproape în întregime suprafața mucoasei (Figurile 1,2,3).



Figura 1. Aspect endoscopic al esofagului - multiple leziuni hiperpigmentate, de dimensiuni variate (6 mm - 1 cm), sugestive pentru melanom malign.



Figura 2. Aspect endoscopic al stomacului - multiple leziuni hiperpigmentate, de dimensiuni variate (8 mm - 1,2 cm).

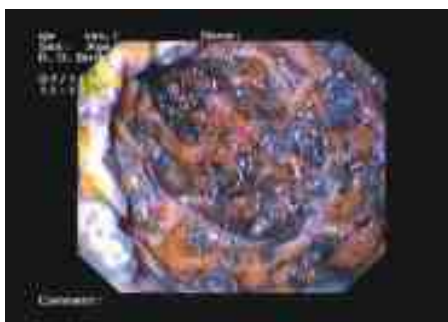


Figura 3. Endoscopie digestivă superioară - la nivelul duodenului se vizualizează multiple leziuni hiperpigmentate, de dimensiuni variate (10 mm - 1,5 cm) și aspect polimorf.

Leziuni cu aspect asemănător au fost evidențiate și prin colonoscopie la nivel rectal, sigmoidian și la nivelul colonului descendent (Figurile 4,5).



Figura 4. Aspect endoscopic al colonului transvers - multiple leziuni hiperpigmentate sugestive pentru melanomul malign.

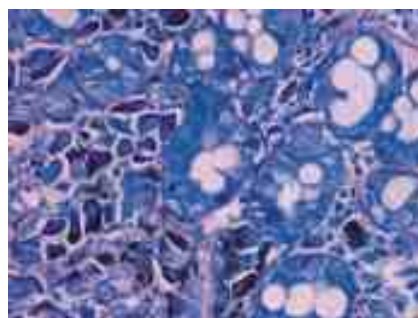


Figura 5. Colonoscopie la același pacient, cu vizualizarea leziunilor protruzive, hiperpigmentate la nivelul colonului descendent.

Examenul histopatologic al pieselor de biopsie recoltate de la nivelul leziunilor descrise a confirmat aspectul sugerat macroscopic, de melanom malign impunând lărgirea planului de explorări în scopul stabilirii caracterului primitiv sau metastatic al acestuia (Figurile 6,7).

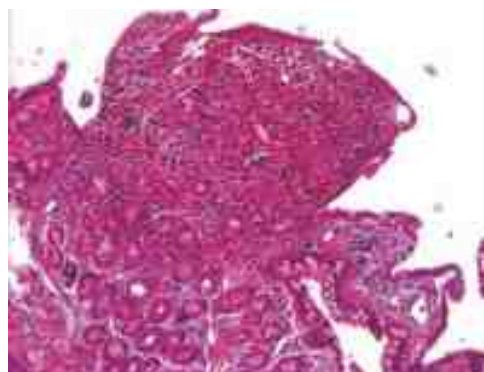


Figura 6. Mucoasă gastrică - aspect histopatologic de melanom malign, col.Giemsă, ob.20x.



Figura 7. Mucoasă duodenală - aspect histopatologic de melanom malign, col. HE, ob.10.

Examenul dermatologic repetat nu a identificat la nivelul tegumentelor și mucoaslor leziuni sugestive de melanom malign sau leziuni hiperpigmentare cu potențial de malignizare.

Examenul oftalmologic coroborat cu examinarea fundului de ochi a exclus o eventuală localizare retiniană a unui melanom malign.

Având în vedere că prin explorarea efectuată am exclus toate localizările extramucoase ale unei neoplazii melanocitare care să determine metastaze la nivelul tubului digestiv, am considerat leziunile descrise endoscopic ca fiind un melanom malign primitiv al mucoasei tubului digestiv.

Pentru aprecierea extensiei bolii s-a efectuat tomografie computerizată abdominală, care a evidențiat la nivel hepatic multiple imagini nodulare, hipodense, între 5 și 7 mm, localizate în segmentele IV, V și VI, cu iodofilie redusă, sugestive pentru determinări secundare, revărsat lichidian în cantitate mare în cavitatea peritoneală, peritoneu cu aspect infiltrat ce sugerează carcinomatoză peritoneală (**Figura 8**).

Radiografia pulmonară și examenul CT au fost în limite normale.



Figura 8. Aspect CT - imagini nodulare, hipodense, de 5-7 mm, în segmentele IV, V și VI la nivel hepatic, peritoneu cu aspect infiltrat, revărsat lichidian în cantitate medie în cavitatea peritoneală.

Discuții

Melanomul malign se poate dezvolta oriunde la nivelul tegumentelor și mucoaselor. Localizările primare la nivelul mucoasei digestive sunt extrem de rare, iar diferențierea între acestea și metastazele unei leziuni cutanate este dificilă, chiar în prezența unei explorări paraclinice complete și a unui examen anatomopatologic atent efectuat.^{3,6,7}

Din punct de vedere histopatologic, celulele tumorale pot avea mai multe aspecte microscopice: cel mai adesea sunt voluminoase, cu citoplasmă clară și nucleu mare (celule cuboide), altele sunt fuziforme, cu nuclei mari, sau celule nevoide, pleomorfe cu numeroase mitoze. Pigmentul melanic este întotdeauna prezent, sub formă de grunji de culoare maronie sau neagră, dispuși intra sau intercelular; uneori poate fi în cantitate mică sau greu vizualizabil la examenul microscopic în colorații uzuale (melanom acromic), dar imunohistochimia evidențiază reacție pozitivă pentru proteina S 100 și anticorpul HMB45. Infiltratul inflamator este sărac sau absent intratumoral, dar întotdeauna prezent peritumoral (semn de malignizare).^{8,9}

Din punct de vedere anatomoclinic au fost descrise mai multe forme de melanom malign:^{5,10}

- melanomul malign extensiv în suprafață (*superficial spreading melanoma*) - este cea mai frecventă formă (60%), cu dezvoltare inițial pe orizontală, cu aspect de pată brună, neomogenă care, la un moment dat, începe să invadeze în profunzime dermul;
- melanomul malign nodular, mult mai agresiv din cauza dezvoltării rapide și, de la început, pe verticală, cu invazia precoce a dermului;
- melanomul malign lentiginos acral (2-8%), dezvoltat la nivelul extremităților (palme, plante, pat unghial), cu localizare profundă în derm și dezvoltare pe verticală către suprafață.

Forme particulare de melanom malign dificil de diagnosticat, fie din cauza localizării neobișnuite, fie din cauza aspectului necaracteristic, sunt melanomul malign acromic și melanomul malign al mucoaselor.^{11,12}

Melanomul malign al mucoaselor este mult mai rar decât cel cutanat (10-15% din cazuri), cel mai frecvent interesând mucoasa tractului digestiv (esofagiană, gastrică, anorectală) și, mult mai rar, pe cea nazală, sinusală, urogenitală.^{13,14,15}

Identificarea unor leziuni sugestive de melanom malign la nivelul tubului digestiv pune probleme importante de diagnostic diferențial cu determinările secundare digestive ale melanomului cutanat.^{16,17}

În cazul prezentat, extinderea impresionantă a leziunilor care au fost evidențiate aproape pe toată suprafața mucoasei digestive și prezența metastazelor hepatice și peritoneale demonstrează agresivitatea acestui tip de tumoră malignă. Deși examinarea endoscopică și computer tomografică a demonstrat prezența determinărilor secundare tumorale, pacientul a răspuns favorabil la primele cure de chimioterapie și interferon.

Bibliografie

1. Suzuki Y, Aoyama N, Minamide J, Takata K, Ogata T. Amelanotic malignant melanoma of the esophagus: report of a patient with recurrence successfully treated with chemoendocrine therapy. *Int J Clin Oncol*. 2005.10:204-207
2. Dabrowski A, Zinkiewicz K, Szumilo J, Zgodzinski W, Cwik G, Skoczylas T, Wallner G. Unusual clinical course of metachronous melanomas of the upper digestive system. *World J Gastroenterol*. 2005. 11:2197-2199.
3. Thielke A, Willrodt S, Hauschild A, Schadendorf D. Primary extracutaneous malignant melanoma: a comprehensive review with emphasis on treatment. *Onkologie* 2004. 27:492-499
4. Rutter JL, Bromley CM, Goldstein AM, Elder DE, Holly EA, Guerry D 4th, Hartge P, Struwing JP, Hogg D, Halpern A, Sagebiel RW, Tucker MA. Heterogeneity of risk for melanoma and pancreatic and digestive malignancies: a melanoma case-control study. *Cancer* 2004. 101:2809-2816
5. Oktay MF, Askar I, Kilinc N, Topcu I. Mucosal malignant melanoma in upper aerodigestive tract: report of two cases. *Acta Chir Plast*. 2004. 46:16-18
6. Grasso RF, Bonomo G, Chiappa A, Orsi F, Zbar AP, Mazzarol G, Bellomi M. Malignant metastatic melanoma of common bile duct: virtual CT cholangioscopy findings. *Hepatogastroenterology*. 2003. 50:1333-1335.
7. Volpin E, Sauvanet A, Couvelard A, Belghiti J. Primary malignant melanoma of the esophagus: a case report and review of the literature. *Dis Esophagus* 2002. 15:244-249
8. Khoury-Helou A, Lozac'h C, Vandenbrouke F, Lozac'h P. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Ann Chir*. 2001. 126:557-560
9. Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 1999. 94:3427-3433
10. Hao XS, Li Q, Chen H. Small bowel metastases of malignant melanoma: palliative effect of surgical resection. *Jpn J Clin Oncol*. 1999. 29:442-444
11. Taal BG, Westerman H, Boot H, Rankin EM. Clinical and endoscopic features of melanoma metastases in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc*. 1999. 50:261-263
12. Pandey M, Abraham EK, Mathew A, Ahamed IM. Primary malignant melanoma of the upper aero-digestive tract. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999. 28:45-49
13. Kamel IR, Kruskal JB, Gramm HF. Imaging of abdominal manifestations of melanoma. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1998. 39:447-486
14. DeMatos P, Tyler DS, Seigler HF. Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases. *Ann Surg Oncol*. 1998. 5:733-742
15. Horowitz M, Nobrega MM. Primary anal melanoma associated with melanosis of the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 1998. 30:662-665
16. Pandey M, Mathew A, Abraham EK, Ahamed IM, Nair KM. Primary malignant melanoma of the mucous membranes. *Eur J Surg Oncol*. 1998. 24:303-307
17. Vijuk G, Coates AS. Survival of patients with visceral metastatic melanoma from an occult primary lesion: a retrospective matched cohort study. *Ann Oncol*. 1998. 9:419-422.

Al VII-lea Congres Național de Medicină Internă cu participare internațională 18-21 aprilie 2007, Călimănești - Căciulata

FORMULAR DE ÎNSCRIERE

Nume: Prenume: Funcția:

Adresă corespondență: Str., nr., bl., sc., ap., sector, localitatea
....., jud., cod postal.....

Adresă serviciu: Spital str., nr., localitate
....., secția sef secție

tel: mobil: e-mail:

cod parafa:

Pentru acceptarea înscrierii și acordarea diplomei (cu punctele EMC aferente) este obligatorie completarea TUTUROR câmpurilor din formularul de mai sus!!!

NOU!!! In data de 18.04.2007, Societatea Română de Medicină Internă organizează cursuri :

Taxa de înscriere cursuri	Taxa	Doresc înscrierea (bifați mai jos)
Medici	50	
Medici rezidenți	25	

Pachetele de servicii includ:	Înscriere pentru:	Pana la 27.03	28.03 - 10.04	11.04 - 18.04
Participarea la congres, acces la lucrări, la expoziție, mapa și materialele congresului, acces la cursuri, servicii de masă (dejun, cină, pauze de cafea și cină festivă), diploma de participare cu credite EMC	Membrii	400 RON	450 RON	500 RON
	Nemembrii	550 RON	600 RON	800 RON
	Medici rezidenți	100 RON	150 RON	200 RON
Servicii de masă și acces la expoziție	Însoțitori	250 RON	250 RON	300 RON

Înscrierile pentru cazări se fac pînă la data de 03 aprilie 2006. Vă rugăm contactați-ne pentru a verifica disponibilitatea locurilor de cazare!

Cotizația de membru pentru medicii specialiști și primari în anul 2007 este de **200 RON** și va fi achitată pînă la data de **01 februarie 2007**. Cotizația pentru rezidenți este de **100 RON**. În cotizația de membru al Societății de Medicină Internă sunt cuprinse abonamentul la revista

"Medicina Internă" și cotizația de membru al EFIM. Plata se face în contul IBAN RO73 BRMA 0700 0707 6340 0000, deschis la Banca Românească SA Sucursala București, *beneficiar* Societatea Română de Medicină Internă, Cod fiscal 14367920 pentru cotizația de membru al Societății de Medicină Internă, specificând numele întreg al titularului și adresa completă. Secretariat organizatoric: Ella Traveland Tel: 021 315 65 11, tel/fax: 021 315 65 37, E-mail : office@ella.ro, congres@ella.ro Web site : www.srmi.ro. Persoană de contact: Mihaela Dragomir (mobil: 0742 355 771).

DEAR MEMBERS OF THE EFIM ADMINISTRATION COUNCIL,

Following the recent **EFIM** Administrative Council in Katowice, I am contacting you with regard to Elsevier's resolution to bring the *European Journal of Internal Medicine* to all members of **EFIM**.

The *European Journal of Internal Medicine* is the flagship of **EFIM** and Elsevier would like to ensure that all members of **EFIM** have the best possible opportunity to gain access to this journal. This journal should not be perceived as competition to your local/national journal if you have one, but rather as the journal that provides the European perspective of Internal Medicine.

To facilitate this, Elsevier is offering all member National Societies the opportunity to adopt the journal by taking a bulk subscription on behalf of their members. For 2007 we are offering print and online subscription to *European Journal of Internal Medicine* volume 18 (8 issues) at the special price to member Societies of € 30. If the number of members is higher than 200 then Elsevier is able to provide the following discounts:

Number of Individual Member Subscribers	Price per member (EURO)
1 - 200	30
201 - 400	27
401 - 600	22
601 - 800	19
801 - 1000 >	17

Alternatively if, as a National Society, you are unable to adopt *European Journal of Internal Medicine* then Elsevier is still happy to offer the members of your National Society the opportunity to subscribe in 2007 at the special rate of € 30 for print and online. On behalf of **EFIM** Elsevier would ask if you could promote and encourage the individual subscription by your members to this journal.

If you have any queries or need additional information, please do not hesitate to contact me.

With kind regards,
 Ms Karena P Grundy
 Publishing Editor
 Elsevier Health Sciences
 Tel +31 20 4853370 | Fax +31 20 4853378
 Email k.grundy@elsevier.com
 Web www.elsevier.com

Revista Medicina Interna publica:

- Referate generale
- Articole originale (rezultate ale cercetarii originale)
- Probleme de terapeutica
- Prezentrari de cazuri clinice
- Puncte de vedere (pe probleme medicale, dar si de etica sau politica medicala)
- Scrisori ale cititorilor

Materialele trimise spre publicare trebuie sa respecte urmatoarele;

- Prima pagina va cuprinde titlul, numele si prenumele autorilor, afilierea acestora, precizarea autorului cu care se va purta corespondenta si adresa pentru corespondenta;
- Rezumatul va fi redactat in limba romana si in limba engleza si nu va depasi pentru fiecare din forme 250 cuvinte (NU este necesar la referate generale si puncte de vedere);
- Se vor preciza dupa fiecare rezumat cel mult 5 cuvinte cheie privind continutul;
- Textul manuscrisului nu va depasi 12 pagini si va urmari in general urmatoarea schema: introducere scurta, obiectivele studiului; material si metoda; rezultate; discutii; concluzii.
- Figurile (in functie de calitate vor putea fi reproduse cit mai fidel) si tabelele vor fi prezentate pe coli separate, numerotate in ordinea aparitiei in text [in acesta precizindu-se intre paranteze locul in care se face referinta la ele (ex.: Fig 3)] si vor fi insotite de titlu si legenda.
- Bibliografia va fi prezentata pe coli separate, numerotata in ordinea aparitiei in text si cuprinzind pentru articole: autorii (in caz de mai mult de 5, numai primii 3 si colab); titlul complet, revista, anul aparitiei, volumul,

paginile; iar pentru carti (capitole): autorii, titlul, editura, anul aparitiei, paginile.

Intra in responsabilitatea exclusiva a autorilor :

- Originalitatea continutului materialelor trimise (orice acuzatie de plagiat se adreseaza autorilor si nu implica raspunderea editorilor).
- Materialele trimise sa nu fi fost publicate sau trimise spre publicare in alte reviste sau publicatii.

Autorii pot folosi parti din articolele proprii publicate in revista "Medicina Interna" (inclusiv figuri si tabele) in alte lucrari proprii sau ca material didactic cu conditia mentionarii locului de publicare.

Materialele vor fi trimise in doua exemplare, dactilografiate la doua rinduri cu litera marimea 12 si pe suport electronic (de preferinta CD).