

Long duration dynamics of oxidative stress markers in patients with in-stent restenosis after target repetitive revascularization

L. Ciobanu

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: luciaciobanu001@gmail.com. Manuscript received December 16, 2013; accepted February 15, 2014

Background: The oxidative stress as a key mechanism of vascular injury and remodeling represents an important subject of in-stent restenosis (ISR) pathogenesis study.

Material and methods: This article is aimed at the evaluation of the circulating levels of oxidative stress markers in 68 patients with ISR, which are the following: malonic dialdehyde (MDA) advanced oxidized protein products (AOPP), glutathione peroxidase, glutathione reductase, catalase, superoxide dismutase, total antioxidant activity (TAA), advanced glycation end products (AGEPs) and arginase. These markers were assayed before the repetitive target revascularization and after 1, 3, 6 and 12 months (40 healthy persons served as a control group).

Results: The obtained outcomes indicate that the oxidative stress activity has been markedly increased in the patients with ISR and has remained raised after the revascularization what has been demonstrated by significantly increased MDA and AOPP levels compared to the control markers during all study period. Antioxidant enzymes have been decreased in restenosis, and the most conspicuous reduction has been found for TAA – by 56%. After the revascularization this marker practically has not been changed. The levels of AGEPs and arginase have had a similar dynamics whose main trait has been their rise by 20-28% after 3 months compared to pre-conditioning indices. The pathophysiological significance of the period concerning implication of both factors in free oxygen radicals release and endothelium dysfunction cannot be overestimated.

Conclusions: The results confirm the pathogenetic role of oxidative stress in the in-stent restenosis evolution, whose activity assay in practice may be supported by MDA, AOPP, TAA, AGEPs and arginase circulating levels estimation.

Key words: in-stent restenosis, oxidative stress, markers.

Dinamica de durată a markerilor stresului oxidativ la pacienții cu restenoză intra-stent după revascularizarea repetată țintă

Introducere

Există dovezi pertinente privind relația dintre activitatea stresului oxidativ (SO) și evoluția afecțiunilor cardiovasculare. Mecanisme patogenetice importante ale acestora sunt declanșate, susținute și potențate prin acțiunea excesului de radicali liberi de oxigen (RLO), cum ar fi leziunea și disfuncția endotelială, oxidarea moleculelor LDL și proaterogenitatea lor, expresia citokinelor proinflamatoare și moleculelor de adeziune intercelulară, apoptoza celulară și periclitarea hemostazei etc. [1, 2, 3, 4]. Sursele principale ale RLO, cât și ale speciilor agresive de azot sunt în conexiune cu respirația mitocondrială și deficiența coenzimei Q, xantinoxidaza și oxidarea catecolaminelor, degranularea neutrofilelor și monocitelor, activarea macrofagilor, enzimei de sinteză a oxidului nitric și lipooxygenazei. Activarea SO se estimează drept repercusiunea acumulării RLO, precum și incompetenței sistemului antioxidant, care include componente enzimatică și celulare (e.g. catalaza, superoxid-dismutaza, sistemul redox-glutation, tioredoxina etc.). Defensiva antioxidantă se realizează prin capturarea și neutralizarea RLO, metabolizarea produselor de peroxidare a lipidelor.

Evaluarea markerilor SO reprezintă un aspect oportun al diagnosticului și pronosticului patologiei cardiovasculare, precum și a monitorizării eficienței terapiei aplicate.

Într-o relatare anterioară am adus la apel devierile diferitor markeri circulanți care semnifică activarea stresului oxidativ în perioada incipientă (1, 24 și 48 de ore) după angioplastie cu implantare de stent (PCI) la pacienții cu afecțiuni coronariene severe (stenoza $\geq 70\%$, sindromul coronarian acut), fapt ce s-a asociat cu declinul cantitativ al oxidului nitric în ser [5].

Creșterea intensității SO în primele 48 de ore de la momentul angioplastiei este determinată în fond de impactul traumatic iminent implantării de stent asupra peretelui coronarian, de lezarea celulelor endoteliale și accesul structurilor subendoteliale la celulele sanguine (în primul rând monocite).

În acest context se anunță inteligibilă abordarea rolului stresului oxidativ în dezvoltarea la distanță a complicațiilor cardiovasculare majore după PCI, printre care restenoza intra-stent (RIS) este sechela cea mai dificilă: aceasta anihilează efectul revascularizării și necesită reabordarea segmentului coronarian. Evaluarea modificărilor indicilor SO la pacienții care au dezvoltat RIS nemijlocit înainte de reabordarea segmentului cu stentul restenozat, precum și la distanță de durată după manevra de angioplastie repetată este propice în vederea înțelegerii patogeniei formării și hiperplaziei neointimei coronariene, desemnării predictorilor de prognoză a riscului remodelării coronariene negative și a țintelor terapeutice de prevenire sau atenuare a acesteia.

Scopul studiului: evaluarea markerilor stresului oxidativ la pacienții cu restenoză intra-stent, precum și a dinamicii lor pe o perioadă de 12 luni după reabordarea segmentului coronarian restenozat.

Material și metode

În lotul de studiu au fost incluși 68 de pacienți, care au dezvoltat RIS confirmată coronaroangiografic după revascularizarea coronariană prin implantarea stentului bar-metalic sau activ farmacologic: 51 de bărbați (75%) și 17 femei (vârsta medie $55,8 \pm 2,7$ ani). La 36 de pacienți (52,9%) s-a constatat diabet zaharat. Printre alți factori de risc cardiovascular de-

cedați se anunță dislipidemiile (68,8%), tabagismul (62,3%) și hipertensiunea arterială (85%).

Prezentările clinice vizavi de revascularizarea repetată țintă s-au manifestat prin: angină pectorală instabilă (18,04%) și stabilă (71,5%).

Markerii stresului oxidativ s-au determinat în probele sanguine preluate:

- Nemijlocit înainte de manevra de reabordare a RIS, deci în perioada de precondiționare (PRC).

- După manevra de reabordare a RIS, deci în perioada de postcondiționare (POC), la distanța de 1, 3, 6 și 12 luni.

În scopul aprecierii activității stresului oxidativ au fost estimați următorii markeri:

1. Produsele de oxidare a proteinelor și lipidelor:
 - produse proteice avansat oxidate (PPAO);
 - dialdehida malonică (DAM).
2. Indicii sistemului antioxidant:
 - glutathion reductaza (GR) și glutathion peroxidaza (GPO);
 - superoxidismutaza (SOD) și catalaza;
 - activitatea antioxidantă totală (AAT);
 - ceruloplasmina (CRP).

Întrucât rata diabetului zaharat la pacienții cu restenoză

intra-stent a fost înaltă s-a determinat și concentrația serică a produselor finale ale glicării (PFG), formarea căroră este, după cum se știe, de asemenea, accentuată de RLO.

Totodată, a fost apreciată și concentrația arginazei în ser, dat fiind rolul acesteia în sinteza oxidului nitric (NO), nivelul căruia este un indicator al activității stresului oxidativ și un factor de control al formării PFG.

40 de persoane sănătoase au format lotul martor, la care s-au apreciat aceiași markeri ai SO și cu care s-au comparat evidențele lotului de studiu.

Diferența datelor dintre loturi, precum și privind compararea valorilor PRC cu cele POC în cadrul aceluiași lot au fost analizate statistic, semnificația discrepantei fiind evaluată, utilizând criteriul t-Student pentru selecții coerente. Marja erorii < 5% a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate și discuții

Modificările la distanță a nivelurilor circulante ale produselor de oxidare a lipidelor (DAM) și proteinelor (PPAO) după revascularizarea repetată țintă sunt prezentate în tabelul 1.

Rezultatele obținute indică valori PRC semnificativ crescute ale produselor de peroxidare a lipidelor și a produselor

Tabelul 1

Dinamica concentrațiilor serice ale PPAO și DAM la pacienții expuși reabordării RIS

Lot	Indice	
	DAM, μM/L	PPAO, μM/L
Martor	4,26 ± 0,2	45,28 ± 2,44
PRC	8,24 ± 1,09; p < 0,01	63,66 ± 3,74; p < 0,05
POC, 1 lună	7,23 ± 0,50; p < 0,01	66,49 ± 8,52
POC -PCI, 3 luni	7,42 ± 0,54; p < 0,01	65,15 ± 6,06; p < 0,05
POC, 6 luni	7,18 ± 0,56; p < 0,01	70,58 ± 5,48; p < 0,05
POC, 12 luni	5,82 ± 0,51; p < 0,05 p1 < 0,01	58,4 ± 4,78 p < 0,05 p1 > 0,05

Legendă: p – semnificația discrepantei versus indicele martor; p1 – semnificația discrepantei versus indicele PRC.

proteice la pacienții care au dezvoltat RIS, față de indicii lotului martor. Astfel, concentrația sanguină a DAM se estimează majorată în medie cu 93,4% (p < 0,01), iar PPAO este elevată în medie cu 41% (p < 0,05).

Evaluarea dinamicii DAM și PPAO după reabordarea segmentului coronarian cu stentul restenozat indică menținerea valorilor notabil elevate ale markerilor în cadrul estimărilor efectuate în luna 1, 3 și 6, comparativ cu indicii martor. Nivelul circulant al DAM, corespunzător acestor 3 măsurări, depășește markerul lotului martor cu 68-74%. Nivelul PPAO este chiar în creștere, comparativ cu nivelul PRC, decalajul crescând până la 55,9% la luna 6 din momentul revascularizării repetate țintă.

La luna a 12, se constată un declin al produselor de peroxidare a lipidelor și proteinelor față de valoarea inerentă lunii 6, astfel încât: 1) DAM are un recul semnificativ (29,37%) față de nivelul PRC, dar rămâne semnificativ superior indicelui martor (36,6%); 2) PPAO are un recul de până la 9% față de nivelul PRC și nu diferă semnificativ versus indicele martor.

Așadar, potrivit dinamicii DAM și PPAO, activitatea

SO considerabil elevată la pacienții cu restenoză intra-stent rămâne semnificativ majorată și pentru o perioadă de 6 luni după reabordarea segmentului cu RIS.

În acest context, sunt conceptual importante modificările componentelor enzimatică ale sistemului antioxidant, atât în perioada de precondiționare, cât și postcondiționare (tab. 2, tab. 3).

Tabelul 2

Dinamica concentrațiilor serice ale GPO și GR la pacienții expuși reabordării RIS

Lot	Indice	
	GPO, nM/s.L	GR, nM/s.L
Martor	242,6 ± 5,86	112,5 ± 10,3
PRC	194,7 ± 19,53	72,9 ± 7,43; p < 0,05
POC, 1 lună	184,5 ± 15,93	71,9 ± 3,86; p < 0,05
POC, 3 luni	178,6 ± 14,76	76,2 ± 11,98
POC, 6 luni	209 ± 14,02	83 ± 10,31
POC, 12 luni	209 ± 18,11	88,6 ± 8,36; p < 0,05

Legendă: p – semnificația discrepantei versus indicele martor.

Tabelul 3

Dinamica concentrațiilor serice ale SOD și catalazei la pacienții expuși reabordării RIS

Lot	Indice	
	SOD, u/c	Catalaza, μM/L
Martor	1147,4 ± 16,6	26,1 ± 0,9
PRC	918,99 ± 63,7; p < 0,05	19,6 ± 2,17; p < 0,05
POC, 1 lună	945,5 ± 40,26	20,3 ± 1,32
POC, 3 luni	1003,5 ± 79,32	22,9 ± 1,38
POC, 6 luni	966,6 ± 82,93	26,6 ± 1,66
POC, 12 luni	914,5 ± 63,46	23,3 ± 2,06

Legendă: p – semnificația discrepantei versus indicele martor.

Nivelurile circulante ale GPO și GR la pacienții cu RIS sunt decelate reduse la momentul reabordării stentului restenozat, comparativ cu valoarea markerilor martor cu 17,9% (p > 0,05) și, respectiv, 35,2% (p < 0,05). Markerul GPO descrește încă cu circa 8,2% în primele 3 luni după revascularizarea repetată țintă, dar se redresează la luna 6 și 12, depășind în medie doar cu 7-8% nivelul PRC și rămâne depreciat cu 13,6% (p > 0,05) față de indicele martor.

O dinamică similară s-a decelat și pentru GR, aceasta urmând o majorare neînsemnată pe perioada 6-12 luni după reabordarea RIS, atingând 78,75% din nivelul martor (p < 0,05).

Nivelurile serice ale SOD și catalazei la pacienții cu RIS, de asemenea, sunt depreciate comparativ cu markerii lotului martor: cu 17% (p > 0,05) și, respectiv, 25% (p < 0,05). Revascularizarea repetată țintă nu s-a impus prin redresarea notabilă a acestor enzime antioxidante. Incrementul maxim al SOD s-a constatat la luna 3 (9%), iar al catalazei la luna 6 (35%). Ultima a atins, în această perioadă, valoarea martor.

Valorile serice ale GPO, GR și SOD rămân pe perioada de 12 luni de supraveghere depreciate vs patternul martor și numai catalaza atinge valoarea normală la luna 6. Totodată, datele obținute evidențiază restabilirea mai limitată a glutathionreductazei vs GPO și SOD.

Prin urmare, capacitatea antioxidantă la pacienții cu RIS este compromisă, iar ameliorarea acesteia după revascularizarea repetată țintă este incompletă.

Ceruloplasmina, o alfa2-globulină cu acțiune antioxidantă s-a depistat micșorată semnificativ în ser cu 18% la pacienții care au dezvoltat după PCI restenoză intra-stent. Nivelul acesteia a crescut ne semnificativ pentru perioada de 12 luni după reabordarea segmentului cu RIS, valorile POC fiind cuprinse la cele 4 măsurări între 314,6 ± 75 și 351,2 ± 70 mg/L (versus 313,1 ± 56 PRC).

Pentru a estima în manieră complexă potențialul antioxidant la pacienții cu restenoză intra-stent, cât și după revascularizarea repetată țintă am apreciat dinamica activității antioxidante totale (fig. 1).

Activitatea antioxidantă totală este cu 56% sub nivelul martor la pacienții, care au dezvoltat RIS după angioplastie (3,6 ± 0,34 vs 8,23 ± 0,09%; p < 0,01). Corecția restenozei prin reabordare practic n-a influențat valoarea AAT, aceasta rămânând pe perioada postcondiționare de 12 luni redusă semnificativ, în medie cu 50% față de markerul martor.

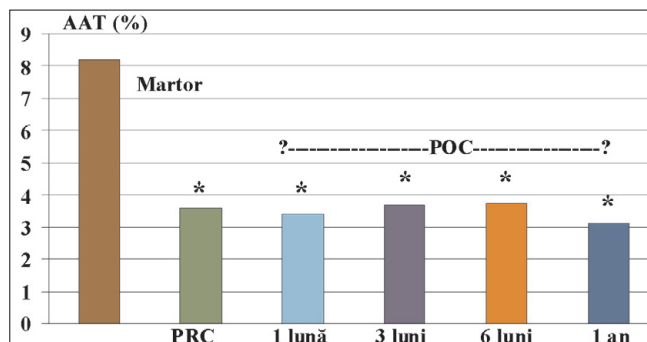


Fig. 1. Dinamica (1, 3, 6 și 12 luni) AAT la pacienții expuși reabordării RIS.

Legendă: * - p < 0,01 versus indicele martor.

Așadar, menținerea nivelurilor circulante elevate ale DAM și PPOA după revascularizarea repetată țintă este asociată de menținerea valorii dedublate a activității antioxidante totale față de markerul martor pe o perioadă de durată (12 luni).

Dinamica sanguină a PFG, rata de formare a căroră este influențată în raport direct de cantitatea radicalilor liberi de oxigen, a fost la pacienții cu RIS expuși revascularizării repetate țintă caracterizată prin creșterea markerului pe perioada POC de 3 luni, comparativ cu nivelul PCR (fig. 2).

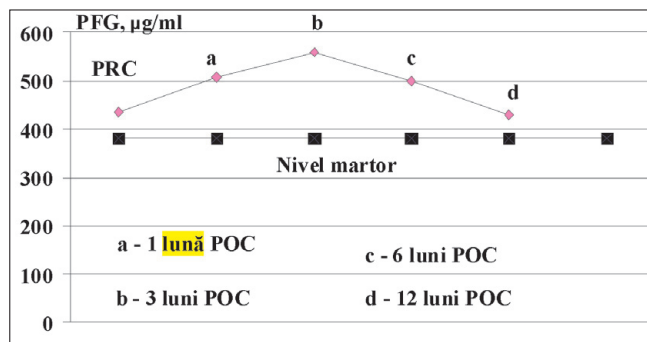


Fig. 2. Dinamica (1, 3, 6 și 12 luni) PFG la pacienții expuși reabordării RIS.

Conținutul seric al PFG apreciat la pacienții cu RIS nemijlocit înainte de reabordarea segmentului coronarian este cu 14,5% peste nivelul martor (435,76 ± 80,98 vs 380,59 ± 15,64 μg/ml). După corecția restenozei valoarea PFG are un spor maxim de 28,3% (p > 0,05) atestat la luna 3, ulterior fiind

urmărit declinul markerului aproximativ până la nivelul PRC la distanța de 12 luni.

Similară dinamicii PFG este și evoluția conținutului sanguin al arginazei pe perioada de 12 luni după corecția restenozei (fig. 3).

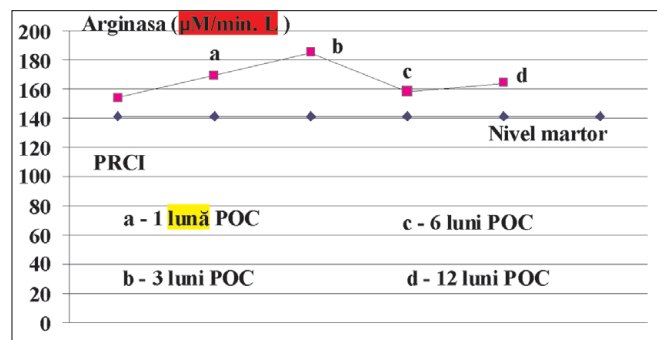


Fig. 3. Dinamica (1, 3, 6 și 12 luni) a arginazei la pacienții expuși reabordării RIS.

De menționat, că nivelul PRC al acesteia, majorat cu 9,9% față de indicele martor (141 ± 10 versus $155 \pm 7,9$ μM/min. L; $p > 0,05$), continuă să eleveze încă cu 20,1% ($p > 0,05$) până la luna 3 după reabordarea restenozei intra-stent, depășind semnificativ în această perioadă markerul martor: $185,2 \pm 27,11$ versus 141 ± 10 μM/min. L; $p < 0,05$.

Pentru perioada POC, cuprinsă între 3 și 12 luni, arginaza descrește și la sfârșitul primului an are valoarea medie apropiată dar, totuși, superioară valorii PRC: 164 ± 18 versus $155 \pm 7,9$ μM/min. L; $p > 0,05$.

Obiectivul de fond al studiului realizat a constat în evaluarea activității stresului oxidativ la pacienții, care au dezvoltat restenoză intra-stent după angioplastie, precum și a dinamicii markerilor acestuia pe o perioadă de 12 luni după reabordarea segmentului coronarian restenozat. Sub acest aspect se anunță oportuna elucidarea rolului SO în patogenia remodelării coronariene negative iminente RIS, al condiționării asupra evoluției acestuia după revascularizarea repetată țintă, precum și evidențierea markerilor cu valoarea predictivă superioară privind riscul RIS.

Majorarea notabilă a indicatorilor de bază, care reflectă gradul de peroxidare a lipidelor și proteinelor, DAM și PPAO, cu 93,4 și, respectiv, 41% decelată la pacienții cu RIS nemijlocit, înainte de manevra de reabordare față de markerii martor denotă implicarea SO în procesul de hiperplazie a neointimei, substratul RIS. Această activare a SO caracterizează condiționarea RIS, care poate să influențeze și evoluția revascularizării repetate, iar evaluarea markerilor specifici este propice în plan de prognoză a riscului remodelării coronariene negative și a complicațiilor cardiovasculare majore legate de aceasta.

O rată comparativă de creștere a DAM este relatată de mai mulți autori la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare. Astfel, H. Rani (2005) indică o majorare a conținutului seric al DAM cu 164% la pacienții cu cardiopatie ischemică și diabet zaharat [6], iar S. Ramakrishna și W. Jaikhani (2010) semnaleză o elevare a markerului cu 285% la pacienții cu diabet zaharat

insulinodependent [7]. Un increment al DAM de 152% a fost identificat de C. Grigore și colab. (2010) la pacienții cu sindrom metabolic [8].

M. Skvarilova și colab. (2005) au stabilit o creștere cu 52% a PPAO la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST [9].

Majorarea marcată a DAM și PPAO la pacienții cu RIS s-a urmărit pe fundalul deprecierei semnificative cu până la 56% a diferitor componente iminente sistemului antioxidant endogen: GPO, GR, SOD, catalaza și AAT. Evidența dată indică asupra compromiterii potențialului sistemului antioxidant drept un factor determinant al activării SO.

Modificări similare ale defensivei antioxidante au fost decelate și de alți autori la pacienții cu injurii ischemice și diabetogene cardiace și periferice [10, 11, 12, 13]. Astfel, se aduce la apel reducerea nivelului circulant al catalazei cu 29-64% în diabet zaharat și sindromul metabolic, micșorarea AAT cu 24% în cardiopatia ischemică, precum și declinul SOD, GR și GPO cu până la 79%, îndeosebi, atunci când leziunile coronariene și cardiace evoluează pe fundalul dereglărilor glucidice.

În lotul nostru de studiu, mai mult de jumătate dintre pacienți au avut diabet zaharat, fapt care ar impune acestui factor de risc cardiovascular un rol de periclitare a sistemului de reglare a excesului radicalilor liberi de oxigen și de promovare a remodelării coronariene negative.

Incompetența sistemului antioxidant și activarea SO este influențată de impactul mecanic al angioplastiei, modificarea indicilor fiind, după cum s-a menționat anterior [5], îndeosebi, accentuate în primele 48 de ore. Fenomenul dat se datorează, în primul rând, alterării mecanice a peretelui arterei coronariene abordate (presiunea de expandare a stentului ≥ 15 atm), care angrenează infiltrarea celulelor proinflamatoare circulante, surse de eliberare a RLO.

Important de menționat, că la pacienții care au dezvoltat RIS nu se constată atenuarea notabilă a stresului oxidativ chiar pe o perioadă de până la 6 luni după reabordarea segmentului restenozat, drept dovadă certă fiind micșorarea nesemnificativă a nivelurilor circulante ale DAM și chiar elevarea PPAO.

Remarcabil, că PPAO se impune prin valoare predictivă notabilă nu numai asupra activității stresului oxidativ, dar și răspunsului inflamator, fibrinogenul fiind modificat în urma impactului oxidativ reprezintă componenta-cheie, fapt care face PPAO substanțe mai stabile decât lipidele peroxidate. Acest marker este găsit semnificativ crescut în ateroscleroză, sindromul coronarian acut, insuficiență cardiacă NYHA III-IV, microalbuminurie, disfuncție endotelială asociată de creșterea nivelului circulant al cistatinei C, o altă proteină-marker a disfuncției endoteliale și inflamației. Sunt evidențe privind rolul PPAO în apoptoza celulară, inclusiv a cardiomicoitelor [14].

Y. Feng și colab. (2010) au demonstrat corelarea veritabilă între nivelul plasmatic crescut al PPAO și pronosticul pentru o perioadă de supraveghere de 6 luni a pacienților cu STEMI (infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST) expuși angioplastiei [15].

Mai mult ca atât, PPAO sunt tratate nu numai ca markeri ai stresului oxidativ, dar și drept un factor capabil să activeze procesele oxidative în neutrofile și monocite, fapt ce rezultă în eliberarea excesivă a radicalilor liberi. Deci, elevarea PPAO poate fi un mecanism de eliberare excesivă a radicalilor liberi de oxigen. Totodată, PPAO induce expresia factorului chemoattractant al monocitelor (MAP-1), declanșând răspunsul inflamator și, respectiv, recrutarea celulelor proinflamatoare [16].

Se anunță pertinentă dinamica PPAO în contextul diabetului zaharat, luând în considerație relația acestora cu mesagerii de bază ai promovării injuriilor vasculare diabetogene, formării și hiperplaziei neointimei, PFG [17].

Concentrația PFG crescută la pacienții cu RIS a elevat în continuare în primele 6 luni după reabordarea segmentului coronarian restenozat, incrementul maxim corespunzător lunii 3 constituind în medie 28%.

Datorită stimulării expresiei receptorilor RAGE, PPAO sunt, în acest context, o manetă de augmentare a impactului diabetogen asupra vasului întrucât, prin intermediul acestor receptori, PFG condiționează formarea legăturilor rigide dintre moleculele de colagen și elastină din matricea extracelulară, drept consecință urmând periclitarea complianței peretelui arterelor sistemice, coronariene și cerebrale. Cercetările clinico-experimentale demonstrează că PFG activează stresul oxidativ grație potențării sintezei speciilor reactive de oxigen, stimulează expresia citokinelor proinflamatoare și induc apoptoza celulară (efecte mediate prin receptorii RAGE cantonați pe monocite, macrofagi și cardiomiocite), augmentează rigiditatea diastolică a miocardului și compromite funcția cardiacă, determinând exacerbarea evoluției insuficienței cardiace, iar nivelurile circulante ale PFG și receptorilor lor se estimează drept predictor al mortalității cardiovasculare. PFG induc fosforilarea moezinei, radixinei și ezrinei (proteinele citoscheletului endoteliului vascular, care asigură legătura F-actinei cu proteinele membranare), ce rezultă în disfuncția și alterarea celulei endoteliale. Blocarea receptorilor specifici RAGE, cât și inhibiția factorilor p21 și p38 atenuează acest proces. Rata metabolizării PFG este foarte joasă, eliminarea lor din organism fiind realizată prin intermediul endocitozei la nivelul celulelor sinusoidale hepatice sinusoidale Kupffer. Elevarea nivelurilor circulante ale PFG în primele 6 luni după PCI, asociată de majorarea PPAO poate fi o pârgie de influențare a remodelării coronariene negative și RSI, mecanismul relevant constând, în primul rând, în activarea endoteliocitelor, miocitelor netede vasculare și macrofagilor. Mediatorii eliberați în cadrul acestui proces conduc la reorganizarea matricei extracelulare, creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară (e.g. selectinele P și E), chemokinelor și citokinelor. Acțiunea de stimulare a sintezei matricei intercelulare inerentă PFG se consideră a fi în conexiune cu creșterea expresiei TGF-beta (factorului de transformare a creșterii celulare beta), precum și a factorului nuclear (NF-kappa). Activarea migrării și proliferării celulare se anunță un alt mecanism fiabil al PFG în vederea hiperplaziei neointimei.

E. McNair și colab. (2010) au relatat că creșterea conțin-

tului seric al PFG are valoare predictivă asupra evoluției RIS și se corelează cu niveluri majorate ale TNF-alpha (citokină proinflamatoare potentă și factor de inducere a apoptozei) și VCAM-1 (molecula de adeziune a celulelor la structurile vasculare) [18].

Pe de altă parte, H. Park și colab. (2011) au demonstrat prin analiza regresiei liniare multivariate valoarea predictivă a nivelurilor elevate ale receptorilor solubili RAGE asupra riscului RIS, îndeosebi la pacienții cu diabet zaharat tip II [19]. Autorii au stabilit de asemenea majorarea cu peste 47% a concentrației serice a proteinei C reactive la pacienții diabetici, care au dezvoltat RIS comparativ cu pacienții cu statut diabetic, dar fără RIS.

Astfel, impactul coronarian al PFG este în parte mediat prin accentuarea răspunsului inflamator nespecific și susținut prin activarea stresului oxidativ, precum și prin compromiterea sistemului de sinteză a oxidului nitric, ultima evidență având drept suport majorarea sanguină a arginazei. Arginaza hidrolizează L-arginina, substratul pentru sinteză a NO, determinând formarea ornitinei și, totodată, reduce expresia enzimei constitutive endoteliale de sinteză a NO (NOSec). Rata L-argininei expusă metabolizării prin intermediul NO-Sec, care rezultă în eliberarea NO, este de circa 10% (restul reprezintă substratul pentru arginază), deaceia elevarea arginazei poate periclita concludent formarea oxidului nitric.

De remarcat faptul, că creșterea maximă a PFG, cât și a arginazei după revascularizarea repetată țintă se constată la distanța de 3 luni (20-28%), fapt ce indică asupra semnificației fiziopatologice a acestei perioade de postcondiționare. Produsele finale ale glicării sunt nu numai un factor trigger de sinteză a radicalilor liberi de oxigen, dar influențează și concurența substratului L-arginină față de NOSec și arginază în favoarea ultimei enzime. Astfel, carența de NO devine și mai profundă, iar deficitul cantitativ se accentuează în plan funcțional și prin interacțiunea NO cu anionul superoxid eliberat în exces.

Menținerea nivelurilor circulante înalte ale DAM și PPAO după corecția restenozei are loc în condițiile unei ameliorări neînsemnate a defensivei antioxidante. Valoarea AAT rămâne pe întreaga perioadă de supraveghere practic dedublă față de patternul martor și practic nu diferă de indicele PRC.

Activitatea antioxidantă totală este un indice care semnifică capacitatea antioxidantă sumară, angrenând la această conotație activitatea componentelor enzimatică și celulare ale sistemului antioxidant și poate, deci, fi calificată drept un marker fiabil privind estimarea repercusiunilor excesului de RLO asupra remodelării coronariene negative. Absența unei dinamici de redresare a AAT după revascularizarea repetată țintă este asociată cu menținerea valorilor crescute ale DAM, PPAO și reprezintă un mecanism de susținere a activității crescute a stresului oxidativ.

Prin urmare, datorită modificărilor concludente la pacienții cu restenoză intra-stent, DAM, PPAO și AAT se anunță indici fezabili de estimare a intensității stresului oxidativ și pot fi angrenați în aprecierea riscului dezvoltării remodelării coronariene negative.

Rolul stresului oxidativ în evoluția complicațiilor cardio-vasculare majore (inclusiv RIS) după angioplastie este accentuat în mod deosebit în relatarea recentă a lui R. Juni și colab. (2013) [20]. Autorii subliniază importanța monitorizării markerilor SO în vederea predicției evoluției RIS, abordează utilitatea terapiei de prevenire a formării și hiperplaziei neointime prin remedii cu acțiune antioxidantă.

Cauza principală de activare a stresului oxidativ, care influențează evoluția restenozei intra-stent rămâne un obiectiv insuficient elucidat și un obiectiv actual al cardiologiei intervenționale. Se pot admite în acest context 2 oportunități care sunt, de altfel, și punctele-cheie ale apanajului conceptual: 1. Rolul trigger al impactului traumatic asupra disfuncției endoteliale și răspunsului inflamator în cadrul implantării stentului [5] sau reabordării segmentului restenozat [20]; 2. Leziunile coronariene severe preprocedurale (deci de precondiționare) compromit defensiva antioxidantă în postcondiționare (i.e. statutul cordului după revascularizarea primară sau repetată țintă), mai ales în cazul diabetului zaharat.

Concluzii

1. Activitatea stresului oxidativ este majorată la pacienții cu restenoză intra-stent, elevarea nivelurilor circulante ale markerilor de bază, DAM și PPAO nemijlocit înainte de reabordarea segmentului restenozat, atinge cote de 41 și respectiv 93,4%. Creșterea produselor de peroxidare a lipidelor și proteinelor se asociază cu reducerea capacității sistemului antioxidant, manifestate prin diminuarea semnificativă a componentelor enzimatică (GR, SOD, catalazei) și AAO.

2. După revascularizarea repetată țintă, activitatea SO rămâne crescută pe o perioadă de durată (12 luni), fapt care se manifestă prin menținerea nivelurilor semnificativ înalte ale DAM și PPAO, iar activitatea antioxidantă totală se estimează depreciată cu 55-62% față de valoarea indicelui martor.

3. Nivelurile PFG și arginazei au o dinamică postcondiționară similară, aspectul oportun constând în majorarea lor cu 20-28% după 3 luni de la manevra de reabordare a segmentului coronarian restenozat, comparativ cu valoarea precondiționară, semnificația fiziopatologică a fenomenului fiind tratată în contextul cooperării acestor 2 factori vizavi de eliberarea radicalilor liberi de oxigen și exacerbarea disfuncției endoteliale.

4. Pentru evaluarea activității stresului oxidativ drept un factor de risc al restenozei intra-stent la pacienții expuși angioplastiei este fiabilă aprecierea următorilor markeri: DAM, PPAO, PFG, arginaza și AAT.

References

- Madamanchi N, Vendrov A, Runge M. Oxidative stress and vascular disease. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2005;25:29-38.
- Higashi Y, Noma K, Yoshizumu M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J*. 2009;73:411-418.
- Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411:1875-1882.
- Hutcheson R, Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment and cardiovascular disease: the heart exploration. *Exp. Diab. Res.* 2012; doi:10.1155/2012/271028.
- Ciobanu Lucia. Evaluarea markerilor stresului oxidativ în perioada timpurie după angioplastie coronariană [Evaluation of the oxidative stress markers in the early period after coronary angioplasty]. *Curierul Medical*. 2013;5(56):104-109.
- Rani H. Risk factors for coronary heart disease in type II diabetes mellitus. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2005;20(2):75-80.
- Ramakrishna S, Jaikhani W, Ramakrishna, et al. Evaluation of oxidative stress in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) patients. *Diagnostic Pathology*. 2007;2:22-29.
- Grigore C, Stoian I, Grigore O, et al. Oxidative stress, uric acid, vascular inflammation in non-smoking metabolic syndrome patients. *Intern. J. Biology and Biomedical Engineering*. 2010;4(3):61-69.
- Skvarilova M, Bulava A, Stejskal D, et al. Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed. Papers*. 2005;149(1):83-87.
- Băcanu E. Correlations for cardiac hypertrophy with oxidative stress and insulin resistance markers in type 2 diabetic patients. *Proc Rom Acad. Series B*. 2011;3:243-249.
- Bhatnagar R, Tandon R, Meena L, et al. Study of the status of oxidative stress markers and trace elements related to the antioxidative system in type 2 diabetes. *As J Med Research*. 2013;2(1):24-26.
- Kasznicki J, Kosmalski M, Sliwinska A, et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Mol. Boil. Rep.* 2012;39:8669-8678.
- Li J, Sun YM, Wang LF, et al. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress in patients with coronary heart disease. *Clin. Cardiol.* 2010;33(4):222-227.
- Valente V, Yoshida T, Clar R. Advanced oxidation protein products induce cardiomyocyte death via Nox2/Rac1/superoxide-dependent TRAF3IP2/JNK signaling. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;60:125-135.
- Feng Y, Shen C, Ma G, et al. Prolonged pain to hospital time is associated with increased plasma advanced protein products and poor prognosis in patients with PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2010;25:374-378.
- Peng KF, Wu XF, Zhao HW, et al. Advanced oxidation protein products induce monocyte chemoattractant protein-1 expression via p38 mitogen-activated protein kinase activation in vascular smooth muscle cells. *Chin. Med. J.* 2006;119:1088-1093.
- Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, et al. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J. Cardiol.* 2012;4(4):90-102.
- McNair ED, Wells CR, Mabood Qureshi A, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictor of restenosis following percutaneous coronary intervention. *Clin. Cardiol.* 2010;33(11):678-685.
- Park H, Seo S, Shin W, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products is associated with in-stent restenosis in patients with type 2 diabetes with drug-eluting coronary stents. *Coronary Artery Dis.* 2011;22(1):12-17.
- Juni R, Duckers H, Vanhoutte P, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(14):1471-1481.