

5. Solomon S., Verme A., et al., *Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction*. Hypertens., 2010; 55:241-249.

6. Sebastiano Sciarreta., F. Paneni et al., *Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory process in the development and progression of diastolic dysfunction*. Clinical Science, 2009; 116: 467-477.

7. Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J. et al., *Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study*. Circulation, 2002; 105: 1928-1933.

8. Kowalska I., Prokop J. et al., *Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis*. Diabetes Care, 2001; 24:897-901.

9. Sower JR., *Insulin resistance and hypertension*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2004; 286: H1597-1602.

10. Müller-Brunotte R., Kahan T., Lopey B. *Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA)*. J. Hypertens., 2007; 25:1958-1966.

11. Solomon S.D., Janardhanan R. et al., *Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial*. Lancet, 2007; 2079-2087.

12. Wachtell K., Bella J. et al., *Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE). Study Circulation*, 2002; 105:1071-1076.

13. Ogihara T., Asono T., Ando K. et al., *Angiotensin II induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling*. Hypertension, 2002; 40: 872-879.

14. Theodore W. Kutz, Michael Pravenec., *Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system*. Journal of Hypertension, 2004; 22: 2253-2261.

Rezumat

Studiul a evaluat influența medicației de durată cu inhibitorul enzimei de conversie (ramipril) și antagonistul receptorilor de angiotensină II (Eprosartan) asupra funcției diastolice și insulinorezistenței. Au fost cercetați 91 de pacienți cu disfuncție diastolică (confirmată ecocardiografic) și hipertensiune arterială gr. II-III. După 12 luni de tratament, ambele remedii au îmbunătățit parametrii ecocardiografici ai fluxului transmitral și indicii insulinorezistenței (indicele HOMA_{IR}), dar mai concludent la administrarea eprosartanului.

Summary

The aim of the study was the influence of Ramipril and Eprosartan on diastolic function and insulin resistance. There were included 91 patients with diastolic dysfunction (confirmed by Echocardiography) and hypertension II-III

degree. After 12 months of treatment, both drugs improved transmitral flow parameters and HOMA_{IR} index, but Eprosartan had a superior efficacy.

Резюме

Целью исследования было изучение влияния длительной терапии рамиприлом и эпросартаном на диастолическую функцию и инсулинорезистентность. В исследование были включены 91 больной с диастолической дисфункцией (эхокардиографически документированной) и гипертонической болезнью II–III степени. После 12 месяцев лечения оба препарата улучшили эхокардиографические параметры трансмитрального потока и показатели инсулинорезистентности (индекса HOMA), но с большим преимуществом при приеме эпросартана.

EFACTELE CARDIOVASCULARE ALE INSULINEI

Svetlana Protopop, dr. în medicină, conf. univ.,

Leonid Lisîi, dr. hab. în medicină, prof. univ.,

Tatiana Cucu, studentă, *Doina Gangur*, studentă,

USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Una dintre cele mai importante și distincte acțiuni biologice ale insulinei este stimularea transportului de glucoză în mușchii scheletici și în țesutul adipos. Celulele endoteliului vascular posedă o sensibilitate redusă față de insulină în ceea ce privește asimilarea glucozei, deoarece ele nu exprimă transportorul de glucoză sensibil la insulină – GLUT4. Cu toate acestea, prin efectele vasodilatatoare dependente de oxidul nitric (NO), produs de endoteliul vascular, insulina poate contribui la asigurarea cu glucoză a mușchilor scheletici și a altor țesuturi cu cerințe metabolice înalte. Valorile fiziologice ale insulinei determină o creștere a fluxului de sânge în membre, comparabilă în timp cu asimilarea glucozei de țesuturile insulinodependente.

Este surprinzător faptul că medicamentele antidiabetice (de exemplu, troglitazonul), pe lângă ameliorarea sensibilității la insulină, micșorează și tensiunea arterială. În plus, șoarecii transgenici insulinorezistenți, datorită prezenței alelelor nule ale genei IRS-1 (insulin receptor substrate-1), sunt hipertensivi. Cele expuse susțin ipoteza că insulina reglează metabolismul glucozei și circulația sangvină într-un mod interdependent, iar endoteliul vascular reprezintă, un țesut-țintă important pentru insulină, contribuind la cuplarea homeostazei metabolice și hemodinamice

[7, 15]. În continuare vom relata date ale literaturii în domeniu, care demonstrează paralela dintre căile de semnalizare a insulinei în endoteliul vascular și în celulele adipoase. De asemenea, vom analiza cercetări recente ce vizează mecanismele moleculare, prin intermediul cărora insulina își exercită efectele hemodinamice și arată că disfuncția endotelială, determinată de modificări ale insulinemiei, poate influența patofiziologia hipertensiunii arteriale, a obezității și a diabetului.

Căile de semnalizare insulinică din endoteliul vascular

Semnalizarea insulinică responsabilă de producerea oxidului nitric. Una dintre cele mai importante acțiuni vasculare ale insulinei este stimularea producerii oxidului nitric (NO), cu efect puternic vasodilatator asupra endoteliului vascular. Nitricoxid-sintaza endotelială (NOSe) catalizează reacția de conversie a substratului L-arginină în NO și L-citrulină. Vasodilatatorii clasici, inclusiv acetilcolina, măresc concentrația intracelulară de calciu, ceea ce duce la formarea complexului calciu-calmodulină și fixarea lui la NOSe. Aceasta se soldează cu disocierea NOSe de la caveolina-1, ceea ce favorizează dimerizarea și activarea ulterioară a enzimei [7].

Calea de semnalizare insulinică din endoteliul vascular responsabilă de activarea NOSe utilizează un mecanism dependent de fosforilare, care se deosebește esențial de mecanismele calciu-dependente clasice, caracteristice receptorilor cuplați cu proteinele G [11]. Această cale implică activarea subunității tirozinkinazice a receptorului insulinic, care, la rândul său, fosforilează IRS-1 (insulin receptor substrate-1). IRS-1 activează alosteric fosfatidilinozitol-3-kinaza

(PI3K), sub acțiunea căreia are loc sinteza fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfaților (PIP₃). PIP₃ activează PDK-1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1), care fosforilează proteinkinaza B (PKB). PKB activează prin fosforilare NOSe, iar ultima catalizează reacția de sinteză a oxidului nitric. Menționăm că stimularea endoteliului vascular de alți factori de creștere, de felul PDGF (plateled-derived growth factors), se soldează cu fosforilarea și activarea PKB, fără a duce la activarea NOSe. Studii recente au stabilit că pentru reglarea activității NOSe sunt necesare modificări posttranslaționale ale enzimei, de felul O-GlcN-acilării, nitrozilării și palmitoilării [13] (figura 1).

Semnalizarea insulinică responsabilă de producerea endotelinei-1 și a moleculelor de adeziune.

Endotelina-1 (ET-1) este un vasoconstrictor secretat de celulele endoteliale, ce contracarează efectele vasodilatatoare ale oxidului nitric. Studii recente pe celule endoteliale aortice ale bovinelor au demonstrat că insulina stimulează acut secreția de ET-1, utilizând căi de semnalizare MAPK-dependente (MAPK – mitogen-activated protein kinase). Această cale debutează cu fosforilarea tirozinică a proteinei Shc, care se leagă la proteina Grb-2. Grb-2 activează factorul Sos, iar acesta activează proteina fixatoare de GTP Ras (activarea are loc prin înlocuirea GDP-lui cu GTP). Ras inițiază o cascadă de fosforilări kinazice, inclusiv a proteinelor Raf, MEK și MAPK. Calea de semnalizare insulinică MAPK-dependență reglează creșterea, mitogeneza și diferențierea celulară [16].

Expresia endotelială a moleculelor de adeziune celulară, inclusiv a moleculei de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), a moleculei de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1) și a E-selectinei, este crucială pentru modularea interacțiunii dintre celulele in-

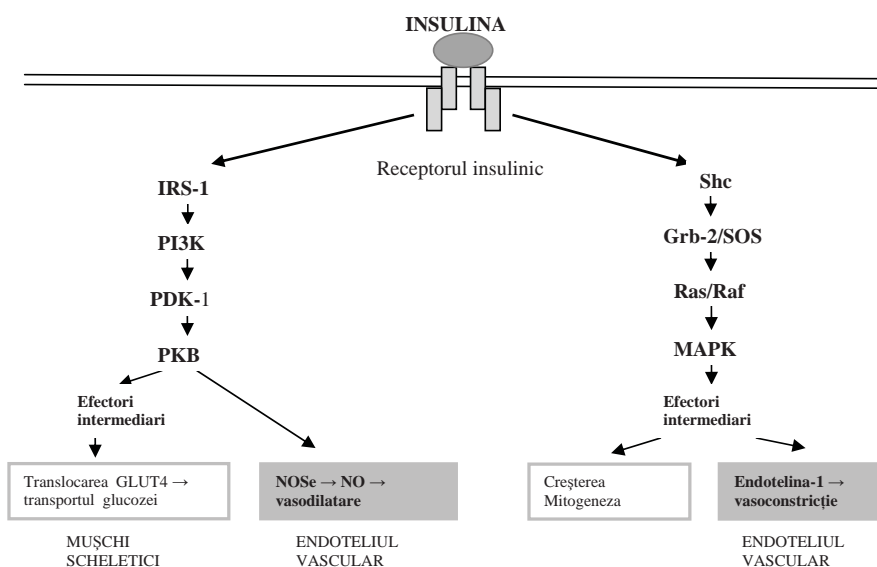


Figura 1. Căile de semnalizare insulinică responsabile de efectele vasculare.

flamatorii circulante și cele ale endoteliului vascular. Insulina stimulează expresia VCAM-1 și a E-selecinei în endoteliu prin calea de semnalizare MAPK-dependență. Blocarea căilor PI3K-dependente intensifică efectele insulinei și ale factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF), fapt ce se soldează cu sporirea expresiei moleculelor de adeziune [10].

Cele expuse anterior dovedesc că calea de semnalizare insulinică PI3K-dependență este responsabilă de efectele vasodilatatoare ale insulinei, iar cea MAPK-dependență tinde să susțină acțiunile prohipertensive ale insulinei. În condiții normale aceste efecte se află în stare de echilibru, ceea ce contribuie la homeostazia cardiovasculară (figura 1).

Efectele cardiovasculare ale insulinei

Restabilirea capilarelor și a circulației sangvine. Infuzia intravenoasă de insulină stimulează dilatarea vaselor și crește fluxul sangvin într-un mod NO-dependență. Cercetări recente au constatat că la ingerarea unor rații alimentare mixte sau glucidice augmentarea concentrației plasmatică de insulină este însoțită de mărirea circulației sangvine în membre, de micșorarea rezistenței vasculare și de sporirea activității simpatică. Efectele menționate au loc la valori fiziologice ale insulinei și la intervale de timp relativ mici (30-60 min.).

Acțiunea vasodilatatoare a insulinei este un proces eterogen atât în spațiu, cât și în timp, ce se petrece în etape distincte [20]. Inițial, în primele minute, datorită dilatării arteriolelor terminale, are loc mărirea numărului de capilare funcționale (restabilirea capilarelor), fără modificări concomitente în circulația sangvină sistemică a membrilor. Această etapă este urmată de relaxarea vaselor de rezistență înaltă, ceea ce duce la mărirea circulației sangvine în membre (fluxul maximal de sânge este atins la aproximativ două ore). Prin urmare, răspunsul vasodilatator net al insulinei este determinat de restabilirea capilarelor și de creșterea fluxului sangvin.

Acțiunea vasoconstrictoare a insulinei. Suplimentar la efectele vasodilatatoare descrise mai sus, insulina posedă și acțiune vasoconstrictoare, care poate fi explicată prin activarea sistemului nervos simpatic și stimularea secreției de endotelină-1.

La persoanele normoponderale insulina în concentrații fiziologice mărește conținutul intravenos de catecolamine și activitatea simpatică. Menționăm că în condiții de activitate simpatică crescută, răspunsul sistemului vascular la acțiunea insulinei este selectiv: arteriolele distale se dilată, iar cele proximale suportă vasoconstricție [1].

Efectele insulinei asupra tensiunii arteriale

La persoanele sănătoase, vasodilatarea determinată de oxidul nitric este atenuată de endotelina-1, astfel încât efectul hemodinamic net al insulinei asupra tensiunii arteriale este minimal. Într-adevăr, administrarea de scurtă durată a insulinei în condiții izoglicemice micșorează neînsemnat [2] sau nu are nici un efect asupra tensiunii arteriale [12, 14]. Cercetările efectuate demonstrează că infuzia intravenoasă de insulină mărește semnificativ ritmul și capacitatea cardiacă și scade rezistența periferică totală. Cu toate acestea, micșorarea rezistenței vasculare sistemice este neînsemnată (~15%), comparativ cu reducerea rezistenței vasculare la nivelul piciorului (~40%), sugerând un efect distinct și specific al insulinei asupra vaselor sangvine ale mușchilor scheletici [2]. Este notabil faptul că infuzia intraarterială de insulină nu modifică [5] sau mărește minimal fluxul sangvin în membre [3].

Studii efectuate pe persoane sănătoase și insulino-rezistente au demonstrat că infuzia de insulină promovează retenția de sodiu prin intensificarea reabsorbției distal-tubulare a natriului [17]. Totuși, hiperinsulinemia prelungită în timpul „clamp”-lui euglicemic este însoțită de natriurie compensatoare datorită diminuării reabsorbției proximal-tubulare a sodiului, intensificării fluxului renal de sânge și filtrării glomerulare [18]. Cele expuse sugerează ideea că este puțin probabil ca efectele renale ale insulinei să joace un rol important în modularea tensiunii arteriale.

Rolul insulinei în cuplarea fiziologiei hemodinamice și a celei metabolice

Cercetări umane și pe animale dovedesc că restabilirea capilarelor și creșterea fluxului de sânge în mușchii scheletici joacă un rol important în sporirea transportului de insulină și de glucoză spre acești mușchi scheletici. Ultimul este dependent de fluxul de sânge în mușchi și de suprafața și permeabilitatea capilarelor vasculare. Când suprafața și permeabilitatea capilarelor sunt mici, fluxul sporit de sânge are un efect minimal asupra asimilării glucozei în mușchi. Totuși, după o masă mixtă sau o încărcare cu glucoză pe cale orală, restabilirea capilarelor mărește suprafața capilarelor și fluxul sangvin în mușchi. Aceste efecte, în ansamblu, sporesc substanțial transportul de glucoză și insulină [6].

Este notabil faptul că în mușchii scheletici timpul necesar pentru restabilirea capilarelor sub acțiunea insulinei este aproximativ egal cu timpul utilizat pentru asimilarea glucozei. Mai mult, inhibitorii NOS, care blochează restabilirea capilarelor mediată de insulină, cauzează o reducere cu 40% a disponibilității de glucoză [19].

Datele expuse demonstrează că suplimentar efec-

telor directe metabolice de promovare a transportului de glucoză prin translocarea GLUT4 pe suprafața membranei celulare, acțiunea vasculară a insulinei (mărirea fluxului sangvin și restabilirea capilarelor) influențează substanțial disponibilitatea glucozei în mușchii scheletici și contribuie la cuplarea homeostazei metabolice și celei hemodinamice.

Relațiile reciproce dintre rezistența la insulină și disfuncția endotelială

Atât insulinorezistența, cât și disfuncția endotelială sunt declanșate și menținute de o multitudine de factori genetici și ambianți. Este important faptul că unele dintre mecanismele patochimice ce stau la baza insulinorezistenței contribuie substanțial și la instalarea disfuncției endoteliale. De exemplu, hiperglicemia din diabetul zaharat este însoțită de **glucotoxicitate**, care cauzează rezistență la insulină și disfuncție endotelială. Similar, creșterea concentrației de acizi grași liberi din diabetul zaharat, obezitate și dislipidemii provoacă **lipotoxicitate**, care stă la baza unor mecanisme comune ale insulinorezistenței și disfuncției endoteliale. **Starea proinflamatoare** asociată cu patologiile metabolice și cardiovasculare reprezintă a treia categorie de mecanisme ce cuplează dereglările endoteliale cu rezistența la insulină [8] (figura 2).

Glucotoxicitatea și:

– **insulinorezistența:** hiperglicemia asociată diabetului zaharat contribuie la stabilirea insulinorezistenței prin exacerbarea stresului oxidativ, creșterea ratei de glicare a proteinelor și prin stimularea căii de sinteză a hexozaminelor [8];

– **disfuncția endotelială:** creșterea concentrației de glucoză induce expresia proteinelor matricei extracelulare și a factorilor coagulării, provoacă apoptoza celulelor endoteliale, diminuează proliferarea celule-

lor endoteliale și inhibă fibrinoliza. Aceste mecanisme explică, în mare măsură, complicațiile vasculare ale diabetului zaharat [4].

Lipotoxicitatea și:

– **insulinorezistența:** similar hiperglicemiei, creșterea concentrației de acizi grași liberi din stările insulinorezistente (diabet zaharat, obezitate, dislipidemii) induce stresul oxidativ și stimulează producerea factorilor proinflamatori. Acil-CoA și diacilglicerolii, intermediari ai metabolismului acizilor grași, activează proteinkinazele C care sunt responsabile de fosforilarea serinică a IRS-1, ceea ce duce la diminuarea căii metabolice de semnalizare insulinică. Un alt mecanism prin care acizii grași liberi influențează sensibilitatea la insulină este dereglarea secreției unor adipokine (adiponectina, PAI-1, interleukina-6), cu implicare directă în geneza insulinorezistenței [8];

– **disfuncția endotelială:** acizii grași decuplează fosforilarea oxidativă, ceea ce stimulează producerea de specii reactive ale oxigenului și de peroxinitrit cu acțiune distructivă asupra endoteliului vascular. Ceramidele, metaboliți ai acizilor grași cu catenă lungă, de asemenea măresc formarea radicalilor liberi ai oxigenului și, corespunzător, sinteza peroxinitritului din NO, ceea ce diminuează concentrația lui și accentuează disfuncția endotelială [9].

Inflamația și:

– **insulinorezistența:** actualmente este recunoscut faptul că mai mulți factori proinflamatori sunt implicați în geneza diabetului zaharat. Un exemplu elocvent este TNF-α (tumor necrosis factor-α), care activează un șir de kinaze serinice (JNK, IKKβ). Fosforilarea serinică a IRS-1/2 sub acțiunea acestor enzime diminuează activitatea PKB și translocarea GLUT4 [8];

– **disfuncția endotelială:** citokinele proinflama-

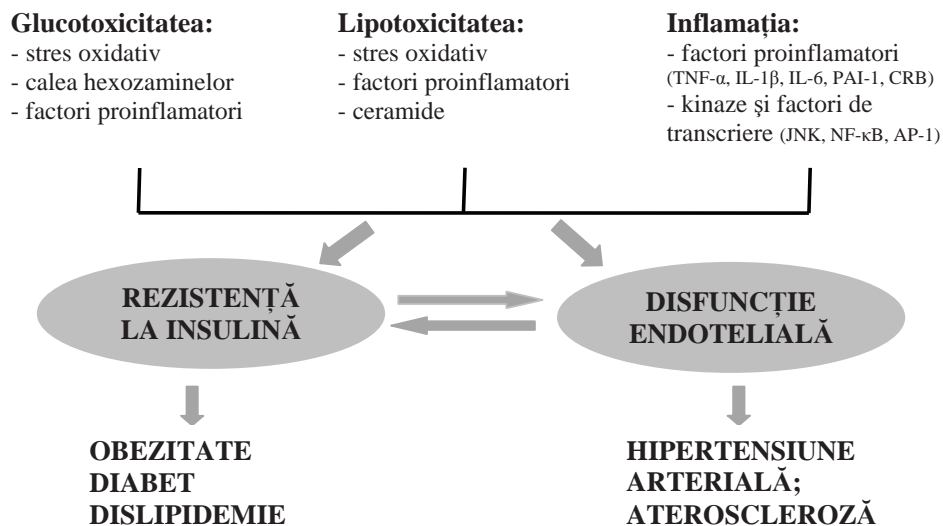


Figura 2. Interdependențele dintre rezistența la insulină și disfuncția endotelială.

toare, de felul TNF- α și a interleukinei-1 β , activează factorul nuclear- κ B, care inhibă expresia și activarea insulinodependentă a NOSe. În plus, factorul nuclear- κ B stimulează expresia moleculelor de adeziune ICAM, VCAM și a E-selectinei, ceea ce contribuie la patologia vasculară. Proteina C reactivă, marker important al inflamației vasculare, inhibă expresia NOSe, a receptorilor de tipul I pentru angiotensină, stimulează expresia ICAM, VCAM, E-selectinei, mărește secreția endotelinei-1 [7].

Concluzii

Funcția vasomotorie endotelială este influențată de o multitudine de factori secretați de celulele endoteliale vasculare, inclusiv de oxidul nitric, prostaciclina, endotelina-1, tromboxani etc. Insulina are un rol important în reglarea sintezei oxidului nitric și a endotelinei-1. În condiții normale, acțiunile vasculare ale insulinei contribuie la cuplarea homeostazei metabolice și celei hemodinamice.

Rezistența la insulină se caracterizează prin diminuarea căii metabolice de semnalizare insulinică și accentuarea celei mitogene, ceea ce cauzează un dezechilibru între producerea de oxid nitric și secreția de endotelină-1. Consecințele sunt dereglările endoteliale și micșorarea fluxului sangvin, care exacerbează insulinorezistența. Modificările semnalizării celulare și ale factorilor secretați contribuie la creșterea riscului complicațiilor vasotrombotice în diabetul zaharat.

Bibliografie

1. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W., et al., *Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans*. J. Clin. Invest., 1991; 87:2246–2252.
2. Baron A.D., Brechtel-Hook G., Johnson A., Hardin D., *Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure*. Hypertension, 1993; 21:129–135.
3. Bonadonna R.C., Saccomani M.P., Del Prato S., et al., *Role of tissue-specific blood flow and tissue recruitment in insulin-mediated glucose uptake of human skeletal muscle*. Circulation, 1998; 98:234–241.
4. Brownlee M., *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. Diabetes, 2005; 54:1615–1625.
5. Cardillo C., Nambi S.S., Kilcoyne C.M., et al., *Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm*. Circulation, 1999; 100:820–825.
6. Gudbjornsdottir S., Sjostrand M., Strindberg L., et al., *Direct measurements of the permeability surface area for insulin and glucose in human skeletal muscle*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003; 88:4559–4564.
7. Kim J., Montagnani M., Koh K.K., et al., *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. Molecular and pathophysiological mechanisms*. Circulation, 2006; 113:1888–1904.
8. Kim J.A., Yeh D.C., Ver M., et al., *Phosphorylation of Ser24 in the pleckstrin homology domain of insulin receptor substrate-1 by Mouse Pelle-like kinase/interleukin-1 receptor-associated kinase: cross-talk between inflammatory signaling and insulin signaling that may contribute to insulin resistance*. J. Biol. Chem., 2005; 280:23173–23183.
9. Li H., Junk P., Huwiler A., et al., *Dual effect of ceramide on human endothelial cells: induction of oxidative stress and transcriptional upregulation of endothelial nitric oxide synthase*. Circulation, 2002; 106:2250–2256.
10. Montagnani M., Golovchenko I., Kim I., et al., *Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells*. J. Biol. Chem., 2002; 277:1794–1799.
11. Montagnani M., Ravichandran L.V., Chen H., et al., *Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells*. Mol. Endocrinol., 2002; 16:1931–1942.
12. Muscelli E., Emdin M., Natali A. et al., *Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998; 83:2084–2090.
13. Nystrom F.H., Quon M.J., *Insulin signalling: metabolic pathways and mechanisms for specificity*. Cell Signal, 1999; 11:563–574.
14. O'Callaghan C.J., Komersova K., Krum H., Louis W. J., *'Physiological' hyperinsulinaemia increases distal artery systolic blood pressure without changing proximal blood pressure*. Clin. Sci. (Lond.), 1997; 93:535–540.
15. Potenza M.A., Addabbo F., and Montagnani M., *Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2009; 297(3):E568 - E577.
16. Potenza M.A., Marasciulo F.L., Tarquinio M. et al., *Treatment of spontaneously hypertensive rats with rosiglitazone and/or enalapril restores balance between vasodilator and vasoconstrictor actions of insulin with simultaneous improvement in hypertension and insulin resistance*. Diabetes, 2006; 55:3594–3603.
17. Rocchini A.P., Katch V., Kveselis D. et al., *Insulin and renal sodium retention in obese adolescents*. Hypertension, 1989; 14:367–374.
18. ter Maaten J.C., Bakker S.J., Serne E.H. et al., *Insulin's acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity whereas insulin's acute effects on proximal tubular sodium reabsorption correlate with salt sensitivity in normal subjects*. Nephrol. Dial. Transplant, 1999; 14:2357–2363.
19. Vincent M.A., Clerk L.H., Lindner J.R. et al.,

Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. Diabetes, 2004; 53:1418–1423.

20. Vincent M.A., Dawson D., Clark A.D. et al., *Skeletal muscle microvascular recruitment by physiological hyperinsulinemia precedes increases in total blood flow.* Diabetes, 2002; 51:42–48.

Rezumat

Actualmente este recunoscut faptul că semnalizarea prin receptorii insulinici endoteliali stimulează producerea de oxid nitric, endotelină și de alte substanțe vasoactive. Căile de semnalizare insulinică legate de producerea oxidului nitric în celulele endoteliale posedă asemănări surprinzătoare cu cele implicate în reglarea transportului de glucoză în țesutul adipos. Studii recente *in vivo* și *in vitro* susțin ipoteza că reglarea circulației sangvine și reglarea metabolismului glucozei sunt legate între ele. Conexiunea dintre homeostazia hemodinamică și cea metabolică ar asigura o explicație a asocierilor dintre hipertensiune și stările insulinorezistente, cum ar fi obezitatea și diabetul zaharat de tipul II.

Summary

It is now recognized that signaling by endothelial insulin receptors stimulates production of nitric oxide, endothelin and other vasoactive substances. Insulin signaling pathways related to production of nitric oxide in endothelial cells contain surprising similarities to insulin signaling pathways involved in regulation of glucose transport in adipose tissue. Recent *in vitro* and *in vivo* studies support the hypothesis that regulation of blood flow and regulation of glucose metabolism are coupled. This interdependence between hemodynamic and metabolic homeostasis may help to explain the associations between hypertension and insulin resistant states, such as obesity and type II diabetes mellitus.

Резюме

В настоящее время признано, что сигнализация посредством эндотелиальных инсулиновых рецепторов стимулирует выработку окиси азота, эндотелина и других вазоактивных веществ. Сигнальные пути инсулина, связанные с производством окиси азота в эндотелиальных клетках, обладают удивительным сходством с сигнальными путями инсулина, участвующими в регуляции транспорта глюкозы в жировой ткани. Последние *in vitro* и *in vivo* исследования подтверждают гипотезу о том, что регулирование кровообращения и метаболизма глюкозы связаны между собой. Взаимозависимость между гемодинамическим и метаболическим гомеостазом обеспечивает объяснение связи между гипертонией и инсулинорезистентными состояниями, такими как ожирение и сахарный диабет второго типа.

ANEMIA BOLII CRONICE ÎN LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Elena Samohvalov, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Problema anemiilor în cadrul lupusului eritematos sistemic – maladie autoimună cu afectare multisistemică, de etiologie necunoscută, cu manifestări clinice și paraclinice variate, asociate cu hiperproducție de autoanticorpi și cu un potențial fatal major reies din motivul modificărilor hematologice incluse în criteriile de diagnostic (Hochberg, 1997) și în criteriile mai noi (SLICC, 2009). Anemiile rămân un domeniu de interes științific susținut și o problemă cu importante valențe medico-sociale. În cadrul lupusului depistarea anemiei este de 18-80%, date cu dacalaj mare afișat în literatură. În literatura de specialitate s-a relatat că cele mai caracteristice forme de anemie sunt: anemia fierodeficientă (AF), anemia bolii cronice (ABC), anemia hemolitică autoimună (AHA), anemia din insuficiența renală cronică, alte tipuri de anemie, cum ar fi aplazia pură de celule roșii, anemia B12 deficitară, mielofibroza, anemia sideroblastică, sindromul hemofagocitic și microangiopatia trombotică sunt rareori diagnosticate. Anemiile din bolile cronice sunt, de obicei, procese hipoproliferative. În opinia savanților, activitatea redusă a eritropoietinei (Epo) este rezultatul producției reduse și rezistenței la Epo-acțiune a celulelor eritroide. În plus, studiile recente au demonstrat că rezistența la Epo-acțiune în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv poate fi atribuită autoanticorpilor împotriva Epo (anti-Epo). Reieșind din cele relatate, invocând atât gradul de producere redusă, cât și rezistența la eritropoietină la pacienții cu LES, anemia bolii cronice rămâne incomplet cunoscută. În studiile existente nu este analizată anemia bolii cronice în concordare cu manifestările clinice ale acestor pacienți, iar studiile și datele prezentate au fost efectuate pe loturi mici și sunt controversate [7].

Patternul anemiilor în lupus

Una dintre cele mai frecvente patologii hematologice este anemia, care afectează aproximativ jumătate dintre persoanele cu lupus eritematos sistemic cu activitate. Anemia poate fi stabilită și monitorizată în mai multe moduri, incluzând numărarea celulelor roșii care relevă un număr redus, nivel scăzut al hemoglobinei sau/și a hematocritului prin modificări ale dimensiunilor și formelor eritrocitelor, precum și umplerea cu hemoglobină a eritrocitelor. Tabloul clinic este determinat de manifestări generale, oboseala