

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANTA

SCOALA DOCTORALA MEDICINA

DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINA

TEZA DE DOCTORAT

***Markerii fazei acute in infarctul miocardic
cu supradenivelare de segment ST***

- REZUMAT -

Conducator de doctorat

Prof.univ.dr. ELVIRA CRAIU

Student-doctorand

BOLMA ANCA MIHAELA

(cas. RADULESCU)

CONSTANTA, 2014

CUPRINS

CUVÂNT INTRODUCTIV	4
PARTEA GENERALĂ.....	5
1. ATEROSCLEROZA – NOTIUNI INTRODUCTIVE.....	5
1.1. ATEROSCLEROZA SI RASPUNSUL IMUN.....	5
1.2. MECANISME BIOCHIMICE SI CELULARE ALE ATEROSCLEROZEI.....	8
2. INFARCTUL MOCARDIC CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST	12
2.1. CONSIDERAȚII GENERALE.....	12
2.1.1. Incidența.....	12
2.1.2. Anatomie patologica.....	12
2.1.3. Consecințe și complicații.....	13
2.2. TABLOU CLINIC.....	13
2.3. DIAGNOSTIC PARACLINIC.....	14
2.3.1. Electrocardiograma.....	14
2.3.2. Biomarkeri serici.....	17
A. Markeri ai ischemiei / necrozei miocardice.....	17
A.1. Troponinele cardiace.....	17
A.2. Creatinkinaza MB.....	18
A.3. Lactat dehidrogenaza (LDH).....	19
A.4. Aspartataminotransferaza (TGO/ASAT/AST).....	20
B. Markeri ai sindromului inflamator.....	20
B.1. Proteina C reactivă – Proteina C reactivă înalt sensibilă.....	20
B.2. Factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α).....	21
B.3. Fibrinogen.....	21
C. Markerii instabilității plăcii de aterom.....	22
C.1. Homocisteina.....	22
C.2. Adiponectina.....	22
D. Markeri ai profilului lipidic.....	22
D.1. Colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol.....	22
D.2. Apolipoproteina B.....	23
2.3.3. Imagistica.....	24
CERCETARE PERSONALĂ.....	25
1. MATERIAL ȘI METODA.....	25
1.1. SELECȚIA LOTULUI DE STUDIU.....	25
1.2. STRUCTURA LOTULUI DE STUDIU.....	26
1.2.1. Distribuția pe sexe, grupe de vârstă.....	26
1.2.2. Distribuția pacienților în funcție de condițiile de viață și muncă.....	27

1.2.3.Distribuția pacienților cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în funcție de antecedentele cardiovasculare aterotrombotice, existența dislipidemiei și preexistența diabetului zaharat.....	28
1.3.CRITERII DE EXCLUDERE DIN STUDIU.....	28
1.4.RECOLTAREA MATERIALULUI BIOLOGIC DE STUDIU.....	28
2. REZULTATELE STUDIULUI.....	28
2.1.REZULTATELE PRIVIND MARKERII DE NECROZĂ MIOCARDICĂ....	28
2.2.REZULTATELE PRIVIND MARKERII SINDROMULUI INFLAMATOR SI RELATIA CU MARKERII DE NECROZA MIOCARDICA.....	30
2.2.1.Proteina C reactivă înalt sensibilă.....	30
2.2.2.Factorul de necroză tumorală alfa (TNF α).....	32
2.2.3.Fibrinogen.....	33
2.3.REZULTATELE PRIVIND MARKERII INSTABILITĂȚII PLĂCII DE ATEROM SI RELATIA CU MARKERII DE NECROZA MIOCARDICA.....	34
2.3.1.Homocisteina.....	34
2.3.2.Adiponectina.....	35
2.4.REZULTATELE PRIVIND MARKERII PROFILULUI LIPIDIC SI RELATIA CU MARKERII DE NECROZA MIOCARDICA.....	37
2.4.1.Colesterol total.....	37
2.4.2.LDL-Colesterol.....	38
2.4.3.HDL-Colesterol.....	39
2.4.4.Trigliceride.....	40
2.4.5.Apolipoproteina B.....	42
2.5.CORELATII INTRE MARKERII STUDIATI.....	43
3.CONCLUZII.....	45
4. BIBLIOGRAFIE SELECTIVA.....	47

CUVANT INTRODUCATIV

Bolile cardiovasculare reprezinta o problema majora de sanatate publica in intreaga lume. In timp ce mortalitatea prin boli cardiovasculare a inregistrat in ultimii 20 de ani o tendinta la scadere in tarile Europei Centrale si de Vest, in Romania se inregistreaza inca un trend ascendent.

Cardiopatia ischemica detine primul loc in randul bolilor cardiovasculare, in Romania numarul pacientilor cu aceasta maladie fiind in crestere. Una din schimbarile majore ale ultimilor ani vis-a-vis de epidemiologia acestei boli este scaderea varstei la care apar primele semne si simptome, inregistrandu-se o crestere a numarului de pacienti tineri, cu varste < 50 ani.

Infarctul miocardic acut este principala cauza de deces a pacientilor cu cardiopatie ischemica. Riscul de deces este maxim in primele ore de la debutul bolii, multe din acestea producandu-se inainte ca pacientul sa ajunga la spital.

Una din marile provocari ale ultimilor ani a fost descoperirea si perfectionarea unor markeri ce pot ajuta clinicianul sa diagnosticheze infarctul miocardic acut inca de la debut, pentru a usura diagnosticul diferential al acestuia cu celelalte fatete ale bolii cardiace ischemice.

Lucrarea de fata se vrea o punere la punct al markerilor serici ce pot fi detectati in primele 12 ore de la debutul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, precum si a corelatiilor ce exista intre acestia.

O asigur de întreaga mea recunoștință și îi mulțumesc d-nei Prof. Univ. Dr. Elvira Craiu, care mi-a fost mai mult decat mentor si mi-a indrumat pasii inca de la debutul carierei mele, avand un rol esential in formarea mea ca medic cardiolog, cat si in plan didactic.

În final, mulțumesc familiei mele, fără sprijinul căreia elaborarea acestei teze de doctorat nu ar fi fost posibilă.

PARTEA GENERALĂ

1. ATEROSCLEROZA – NOTIUNI INTRODUCTIVE

Ateroscleroza continuă să fie unul dintre principalele subiecte de cercetare. Complexitatea patogenezei acesteia, precum și importanța sechelelor sale clinice ofera o justificare pentru aceasta. Ateroscleroza este o boală metabolică, cronică, a cărei cauză principală este tulburarea metabolismului lipidic, iar consecința anatomopatologică, îngroșarea peretelui arterial ce duce la stenozarea lumenului și, în consecință, tulburări de irigație.

Boala este foarte frecventă în cadrul populației adulte și afectează în special bărbații, femeile prezentând până la menopauză o relativă imunitate. Ateroscleroza prezintă o evoluție îndelungată (15-20 de ani) și de aceea manifestările clinice apar după 30-40 de ani (1).

Dacă ne referim la factorii de risc ai acestei boli, aceștia se pot împărți în nemodificabili și modificabili, cei din urmă reprezentând țintele terapeutice. Factorii de risc nemodificabili sunt reprezentați de vârsta (> 55 ani pentru femei, > 45 ani pentru bărbați), sexul, ereditatea (boala cardiovasculară la rude de gradul I – părinți, frați, surori – la vârste tinere, sub 55 ani la bărbați și sub 65 de ani la femei). Factorii de risc modificabili sunt dislipidemia, hipertensiunea arterială, fumatul, diabetul zaharat / insulinorezistența, obezitatea, sedentarismul, alimentația aterogenă (2). La aceștia, considerați "clasici", se adaugă factori de risc "noi", a căror participare la patogeneza aterosclerozei este încă larg dezbătută în numeroase studii: markerii serici de inflamație / tromboză (proteina C reactivă înalt sensibilă, TNF α , IL6, IL1, VSH, fibrinogen) (3), homocisteina (3), lipoproteina (a) (3), lipoproteinele de tip LDL mici și dense, infecții (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*), boli autoimune (LES), boala parodontală.

1.1. ATEROSCLEROZA ȘI RĂSPUNSUL IMUN

Cu doar 3 decenii în urmă ateroscleroza era văzută ca o colecție arterială de colesterol, complicată prin acumularea de celule musculare netede. Potrivit acestui concept, prejudiciul denudării endoteliale duce la agregarea plachetară și eliberarea de factori de creștere derivați din trombocite, care declanșează proliferarea celulelor musculare netede în intima arterială. Aceste celule elaborează apoi o matrice extracelulară care reține lipoproteine, formând nidus-ul plăcii aterosclerotice. Acest model celular al aterosclerozei a actualizat conceptele lui Virchow privind ateroscleroza formulate în mijlocul secolului al 19-lea.

Apariția "erei biologiei celulare" a înlocuit conceptul simplist de placă de aterom văzută ca o depunere pasivă de resturi lipidice pe peretele arterial. Dincolo de rolul celulelor musculare netede vasculare recunoscut de mult timp în leziunile aterosclerotice, investigațiile ulterioare au

identificat celule ale sistemului imunitar și mediatori implicați în ateroscleroza, aducând în prim plan rolul inflamației în patogeniza acesteia (4).

Apariția tehnologiilor ce permit detectarea diferitelor gene a dus la testarea rolurilor moleculelor specifice în dezvoltarea aterosclerozei experimentale la șoareci. Aceste date au demonstrat un rol critic pentru hipercolesterolemie și a sprijinit, de asemenea, participarea mecanismelor imune în patogenia aterosclerozei (5). Această revoluție în gândirea noastră despre fiziopatologia aterosclerozei a început să ofere o perspectivă clinică și instrumente practice care pot ajuta în managementul pacientului.

Odată cu evoluția speciei umane răspunsul inflamator a crescut în complexitate și a oferit mecanisme complexe de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și a diferitelor tipuri de injurii.

Brațul ”primitiv” al imunității, cunoscut sub numele de **imunitatea înnăscută**, își are originile în căile imunității existente în eucariotele timpurii (6). Imunitatea înnăscută este moștenită de la părinți și nu mai poate fi influențată până la sfârșitul vieții, este antigen independentă și nu prezintă memorie imunologică (figura 6).

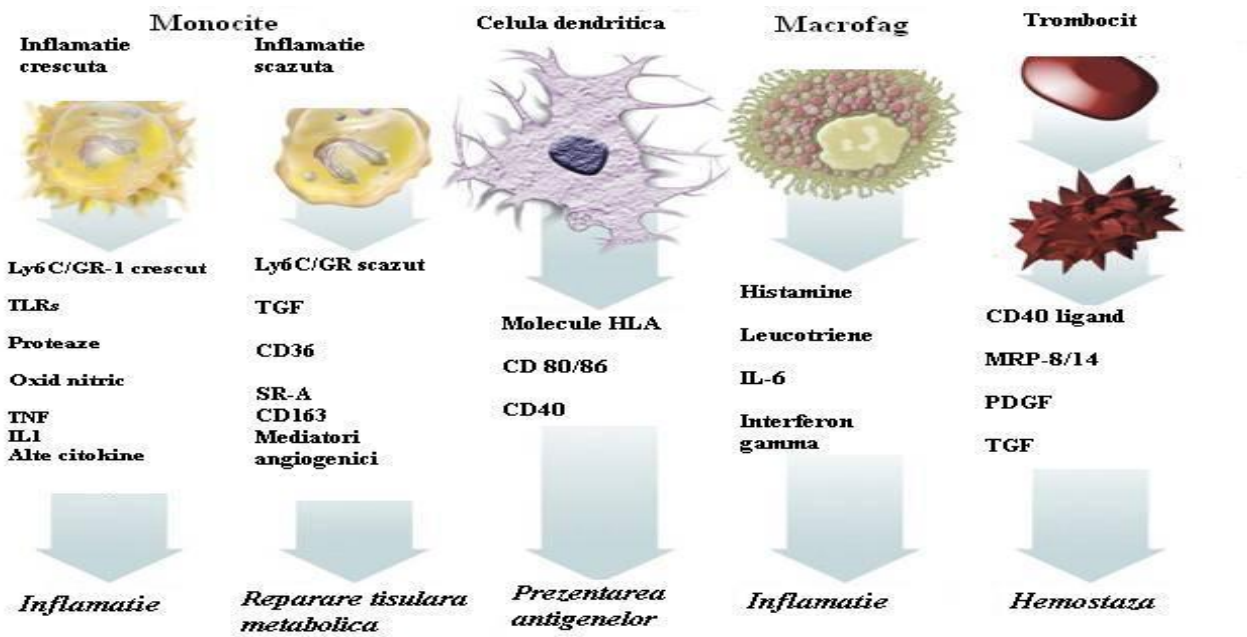


Figura 1 : Elemente ale imunității înnăscute (modificat după Libby, 2009)

Răspunsul imun adaptativ a apărut mai recent în evoluția speciei (figura 2). Acest braț al sistemului de apărare al gazdei, în contrast cu răspunsul imun înnăscut, cere "educație" precedentă a sistemului imunitar.

Răspunsul inflamator din ateroscleroza implica elemente din ambele brațe ale imunității : cel înnăscut și cel adaptativ.

Rolul imunității înnăscute în ateroscleroză. Dovezi considerabile sprijină implicarea timpurie a monocitelor/macrofagelor, componentele celulare cele mai importante ale răspunsului imun înnăscut, în timpul aterogenezei. Probele arteriale umane, precum și mai multe modele

experimentale ale aterosclerozei, au identificat recrutarea monocitelor ca un eveniment precoce în aterogeneză. Dovezi recente au subliniat, de asemenea, participarea potențială a celulelor mastocitare în ateroscleroză. Identificate ca o populație minoritară a leucocitelor în adventicea arterială și intima aterosclerotică, celulele mastocitare expun numeroase funcții implicate în aterogeneză (7,8). Exista multiple legături între lipoproteine și imunitatea înăscută. Lipoproteinele modificate interacționează cu receptorii "scavenger", și, astfel, pot trimite semnale proinflamatorii. Fosfolipidele oxidate derivate din lipoproteine modificate pot conduce, de asemenea, la inflamație.

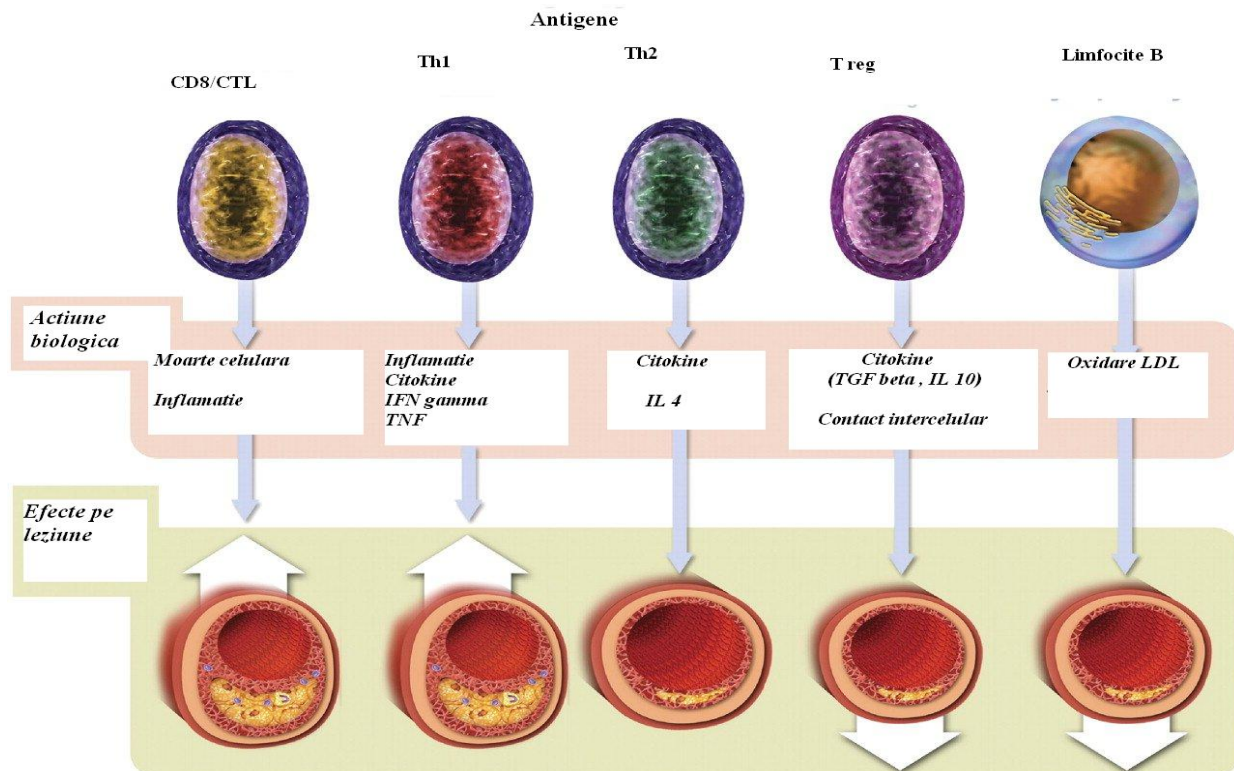


Figura 2 : Rolul funcțional al celor 5 clase de limfocite descrise în ateroscleroza (modificat după Libby, 2008)

O altă legătură cercetată recent, privind rolul răspunsului imun înăscut în aterogeneză, este aceea dintre tromboză și inflamație. Considerate anterior ca fiind căi independente în domeniul apărării gazdei, dovezile actuale arată o activitate încrucișată considerabilă (9). De exemplu, prostaglandinele produse pe calea ciclooxygenazei controlează inflamația, cât și procesul trombogenic.

Rolul imunității adaptative în ateroscleroză. Dovezile acumulate de-a lungul timpului susțin un rol-cheie regulator pentru imunitatea adaptivă în ateroscleroză și complicațiile sale. Interacționând cu un subset special al fagocitelor mononucleare specializate în prezentarea antigenului - celulele dendritice (Fig. 1), limfocitele T vor iniția un răspuns imun celular. Celulele dendritice populează plăcile aterosclerotice și ganglionii limfatici regionali, unde pot

prezenta antigene celulelor T. Antigene presupuse că stimulează celulele T în contextul de ateroscleroză includ anumite proteine de șoc termic, componente ale lipoproteinelor plasmatice, și, posibil, anumite structuri microbiene.

1.2. MECANISME BIOCHIMICE SI CELULARE ALE ATEROSCLEROZEI

Primele ipoteze privitoare la aterogeneza îi aparțin lui Rudolf Virchow (1852) care considera că o leziune minimă a peretelui arterial produce o reacție inflamatorie ce va determina acumularea constituenților plasmiei în intima arterială. În 1856 von Rokitansky emite o nouă teorie, completată ulterior de Duguid (1946), ce susține că "leziunile arteriale sunt acoperite de mici trombi, ce se vor organiza prin creșterea celulelor musculare în interiorul lor, incorporandu-i în leziune" (figura 3).

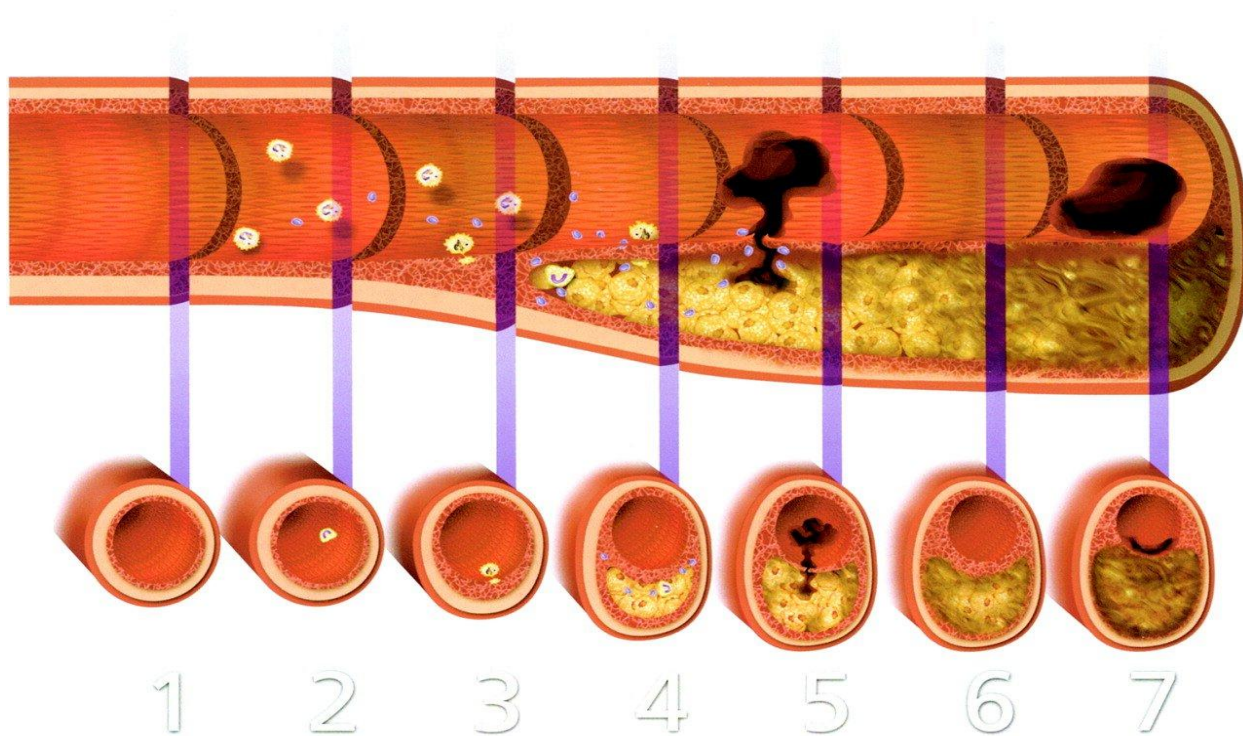


Figura 3 : Progresia leziunii ateromatoase (modificat după Libby, 2001)

În prezent trei ipoteze sunt în curs de investigare activă. Aceste ipoteze nu se exclud reciproc, ci subliniază mai degrabă concepte diferite ale evenimentelor necesare și suficiente pentru dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. Aceste ipoteze sunt : ipoteza "răspunsului la injurie", ipoteza "răspunsului la retenție", ipoteza modificării oxidative .

A. *Ipoteza "răspunsului la injurie"*. Ipoteza "răspunsului la injurie" afirmă că "evenimentul inițial în patogeneza aterosclerozei este reprezentat de lezarea endoteliului" (10). Această teorie le aparține lui Ross și Glomset și a fost publicată pentru prima dată în 1973. O întreagă varietate de agenți (hiperlipemia, agenți mecanici, toxici, virali, imunologici) pot produce un răspuns

inflamator în care leucocitele, în principal monocite, migrează în zona lezată (11). Rezultatul este sechestrarea și oxidarea lipoproteinelor și transformarea monocitelor în macrofage, care vor ingera lipide oxidate, în special LDL. Interacțiunile electrostatice dintre particulele de lipoproteine, glicozaminoglicanii și proteinele matricei intercelulare sunt considerate drept factor primar răspunzător de acumularea și reținerea LDL în peretele arterial. Celulele musculare netede, macrofagele și celulele endoteliale generează în intima vasului radicali liberi de oxigen, ce vor determina modificări oxidative ale lipoproteinelor. Monocitele diferențiate în macrofage generează o gama largă de produși : specii reactive ale oxigenului și azotului, proteaze, lipaze. Înglobarea LDL oxidate în macrofage (recunoscute de către receptorii "scavenger") va duce la formarea celulelor spumoase. Acumularea treptată a celulelor spumoase va determina apariția striurilor lipidice, prima modificare morfologică vizibilă la microscopul optic. Procesul de acumulare de lipide și formarea celulelor spumoase perpetuează un răspuns inflamator ce duce la recrutarea continuă de macrofage și limfocite (12). Inflamația continuă duce la necroza celulară cu eliberare concomitentă de citokine, factori de creștere și enzime proteolitice .

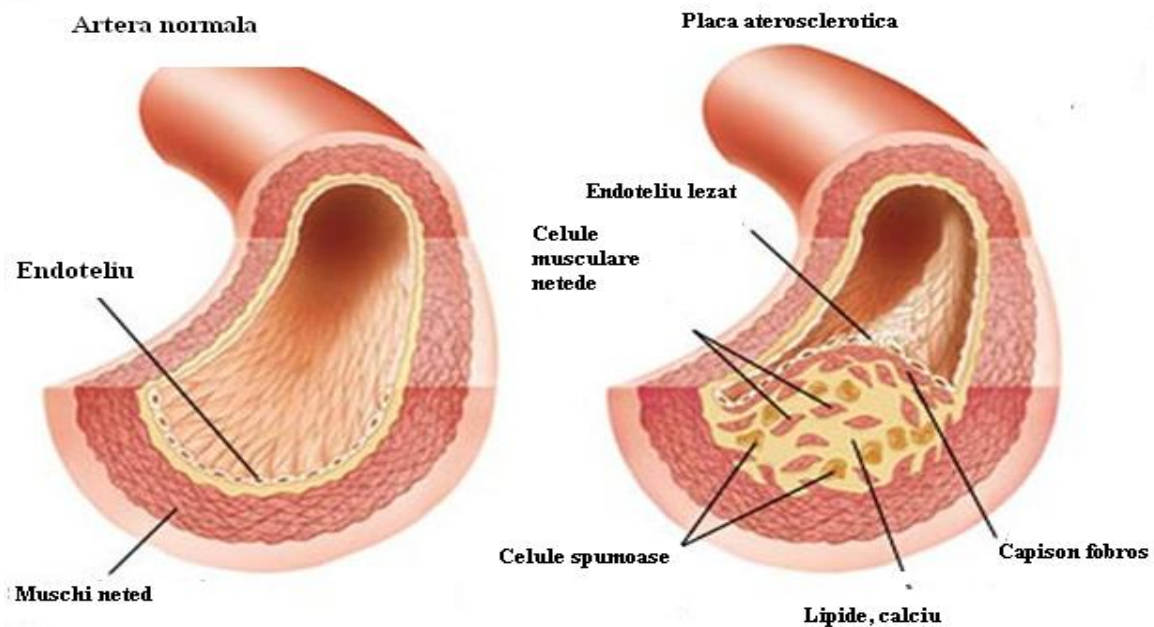


Figura 4 : Placă de aterom (modificat după Rohde si Lee, 2003)

Necroza celulelor spumoase are drept consecință eliberarea lipidelor în spațiul extracelular. Factorii implicați sunt reprezentați de citotoxicitatea LDL oxidate și hipoxia secundară infiltrării masive cu macrofage (13). Migrarea și proliferarea celulelor musculare netede în intimă sunt induse de factori chemotactici și factori de creștere care pot fi sintetizați de toate tipurile celulare implicate în aterogeneză. Principalii factori chemotactici și mitogeni sunt PDGF (platelet derived growth factor), IL1, IL6, trombina, TNF α , IFN γ . Celulele musculare proliferate dobândesc proprietăți asemănătoare macrofagelor, înglobând LDL și proprietăți

secretorii producând fibre de collagen și proteoglicani care realizează o capsula fibroasă ce include material lipidic extracelular și detritusuri celulare. Necroza celulelor spumoase și migrarea celulelor musculare netede determină caracterul ireversibil al leziunilor aterosclerotice.

Ateroscleroza avansată se asociază cu ruperea plăcilor aterosclerotice, în special a celor cu depozit lipidic mai mare și caracterizate de un raport celule musculare netede/celule spumoase redus. Ruptura plăcii poate fi superficială, cand are loc numai denudarea endoteliului sau profundă, cand ruptura cuprinde tot stratul de collagen, extinzându-se până în depozitul ateromatos (figura 5).

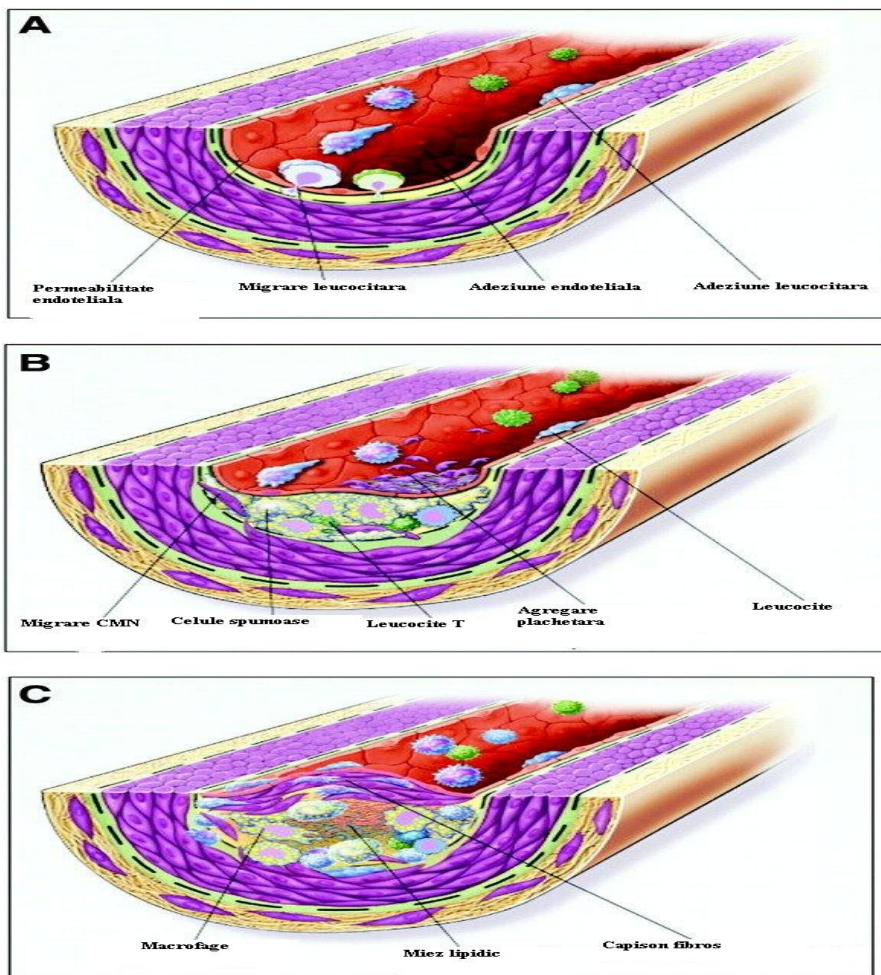


Figura 5 : Ipoteza " răspunsului la injurie " (modificat după Ross, 1999)

În cazul rupturilor profunde se declanșează activarea trombocitelor și a sistemului coagulării, formându-se inițial un microtromb intramural, acesta putându-se propaga descendent sau ascendent. În ateroscleroza avansată se pune în evidență, de asemenea, un infiltrat limfocitar abundent în adventice. Influxul de limfocite debutează într-o fază anterioară, dar este evident doar în ultimele stadii de evoluție ale leziunilor aterosclerotice. Hemoragia este urmarea ruperii unor vase din țesutul de granulație al plăcii de aterom. Când acest accident duce la creșterea bruscă în volum al ateromului, acesta poate deveni obstructiv, producând infarct.

B.Ipoteza "răspunsului la retenție". Această ipoteză susține că "reținerea lipoproteinelor este un eveniment inițiator al aterosclerozei" (14). Studii pe iepuri au arătat că la 2 ore de la injectarea LDL a putut fi observată sechestrarea arterială, precum și prezența microagregatelor (15). Se estimează că ~85% din lipoproteinele subendoteliale trec prin transcitoză și acest proces este limitat la particule <70 nm în diametru. Această restricție de dimensiune este importantă deoarece sugerează că activitatea lipoprotein-lipazei este necesară pentru trecerea lipoproteinelor bogate în triacilglicerol în spațiul subendotelial. Retenția lipoproteinelor în cadrul peretelui arterial pare strâns legată și de componente ale matricei extracelulare. Apolipoproteina B-100, singura proteină asociată cu LDL, este păstrată în peretele arterial în strânsă asocieră cu proteoglicanii arteriali (16). Aceste date susțin un rol important al proteoglicanilor în etapele timpurii ale aterosclerozei.

C.Ipoteza "modificării oxidative". Ipoteza "modificării oxidative" a fost afirmată de către Josef L. Witztum în 1994 și este concentrată pe conceptul că LDL nativ nu este aterogen. Componenta centrală a procesului aterogenic este reprezentată de LDL modificat oxidativ, care acționează ca un stimul imunogenic pentru recrutarea de monocite la peretele vascular și captarea fagocitică a LDL oxidat de către macrofage .

2. INFARCTUL MIOCARDIC CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

2.1. CONSIDERAȚII GENERALE

2.1.1. Incidența

Infarctul miocardic este definit ca moartea celulelor miocardice datorată unei ischemii acute prelungite depășind 20 minute. Este o cauză frecventă de deces în țările cu nivel economic ridicat. Din punct de vedere al **incidenței**, infarctul apare după 40 de ani, în special după 50 de ani, frecvența sa crescând după 60-70 de ani, 45% din cazuri aparând însă sub 65 de ani. Prezintă predilecție pentru sexul masculin, în general de 2:1. Femeile aflate în perioada fertilă prezintă o oarecare protecție, reprezentată de factori hormonal ovarieni.(17)

Factorii de risc prezenți în etiopatologia aterosclerozei se regasesc la persoanele ce au suferit un infarct miocardic. Prezența unui factor produce un risc dublu de infarct, asocierea a 2 factori crește de 4 ori acest risc, a 3 din ei de 7 ori. În cazul persoanelor sub 40 de ani incidența infarctului miocardic este de aproximativ 5%, în cazul acestora regăsindu-se frecvent tulburări ale metabolismului lipidelor, peste care se suprapun hipertensiunea, fumatul sau diabetul.

Frecvent, leziunea se datorează obstruării unei ramuri importante din sistemul coronarian, ce duce la privarea de sange a unei anumite zone a mușchiului cardiac. Arterele coronare își au originea din aorta ascendentă, de la nivelul a două din cele trei sinusuri aortice, fiind reprezentate de trunchiul comun al arterei coronare stangi ce se bifurcă în artera circumflexă și artera interventriculară anterioară (artera descendentă anterioară, LAD), și de artera coronară dreaptă. Dominanța cardiacă dreaptă sau stângă este definită de originea din coronara dreaptă sau, respectiv, stângă a arterei interventriculare posterioare. Frecvent (70-80%) se întâlnește situația de dominanță dreaptă.

Cea mai frecventă cauză a ocluziei lumenului arterial este reprezentată de tromboza completă sau aproape completă. În 15-20% din cazuri infarctul se datorează spasmului prelungit la nivelul plăcii de aterom. Foarte rar arterele coronare sunt obliterate de leziuni reumatismale, sifilitice, embolii, arterite imunologice.

2.1.2. Anatomie patologică.

Ocluzia interesează de cele mai multe ori artera descendentă anterioară, ram al coronarei stângi (40-50%), artera coronară dreaptă (30-40%) și mai puțin artera circumflexă (15-20%), ocluzia fiind în majoritatea cazurilor la 5-6 cm de la originea acestora. Indiferent de artera obstruată, leziunile necrotice interesează cu predilecție peretele ventriculului stâng și septul interventricular. Infarctul ventriculului drept sau cel atrial sunt rare (5% din cazuri). Explicația

acestui fapt ar fi aceea că ventriculul drept, cu pereți mai subțiri, primește oxigen pe calea suplimentară a sistemului lui Thebesius sau prin imbibitiie din endocard.

Anatomopatologic pot fi descrise două tipuri de leziune, cu semnificație clinică, imagistică și morfologică diferită. În *infarctul transmural* necroza interesează peretele ventricular în totalitate sau aproape în totalitate, și apare, de obicei, în teritoriul irigat de o anumită arteră. În *infarctul subendocardic* necroza interesează treimea sau jumătatea grosimii peretelui, fără a coincide însă cu teritoriul unei artere, aceste modificări putând reprezenta, de asemenea, faza timpurie a unui infarct transmural în care liza precoce a trombului a dus la remedierea ocluziei. Locul obstrucției arterei coronare joacă un rol important, influențând dimensiunea infarctului.

2.1.3. Consecințe și complicații.

Debutul infarctului miocardic acut poate fi reprezentat în 10-15% din cazuri de moarte subită cardiacă sau de șoc cardiogen. Chiar din primele zile de evoluție a infarctului se poate dezvolta pericardita fibroasă sau fibrinohemoragică. Pot apărea, de asemenea, ruptura peretelui miocardic (cu evoluție spre tamponadă cardiacă), rupturi de sept interventricular sau ale aparatului valvular, tromboze ale ventriculului stâng, formarea de anevrism ventricular. Infarctele întinse sau repetate, ce duc la prezența extinsă de țesut fibros, pot duce la insuficiență cardiacă cronică.

2.2. TABLOU CLINIC

Infarctul miocardic acut poate avea manifestări unice la nivel individual. Simptomele pot varia de la absența lor (infarct miocardic " silențios ") până la moarte subită cardiacă. Până la 20% din cazuri sunt infarctele " silențioase ", acestea apărând mai ales la vârstnici și diabetici .

Simptomele " clasice " ale infarctului miocardic acut includ:

- durere toracică anterioară (retrosternală sau precordială) ce poate fi descrisă sub următoarele forme: constricție, presiune, greutate, apăsare, arsură, discomfort, durere ascuțită (mai rar), durere confuză, ce poate iradia în toracele posterior, umăr stâng, braț, mandibulă, uni sau bilateral, cu durata de peste 30 minute. Uneori, durerea poate fi localizată în epigastru (frecvent în infarctul miocardic acut inferior)
- transpirații profuze
- dispnee
- sincopa
- anxietate, palpitații
- manifestări digestive : greață, vărsături, diaree, sughiț (simptome vagale, mai ales în infarctul miocardic acut inferior)

Din punct de vedere al sexelor, femeile prezintă relativ frecvent simptome atipice, de cele mai multe ori fiind vorba de dispnee, slăbiciune, indigestie, fatigabilitate. Există o variație circadiană în infarctul miocardic acut : frecvența mare de apariție în primele ore ale dimineții (6-12 AM), datorită creșterii tonusului simpatic și a tendinței spre tromboza. Aproximativ 50% din pacienții cu infarct miocardic acut prezintă simptome prodromale, ce constau, de obicei, în angină pectorală sau echivalențe anginoase, apărute cu o luna, câteva zile sau ore înaintea episodului acut .

Examenul fizic are un rol important, mai ales în excluderea altor boli acute potențial amenințătoare de viață : disecția de aorta, pericardita acuta, embolia pulmonară, pneumotorax, pneumonia, ulcer perforat, pancreatita acută, etc.

Examenul obiectiv poate decela: tahicardie sinusală, bradicardie sinusală (apare în infarctul miocardic acut inferior, prin creșterea stimulării vagale), reacție hipertensivă (prin stimulare adrenergică sau ca răspuns la durere), reacție hipotensivă (ca răspuns la medicație - nitroglicerină, morfină- și/sau datorită reflexului Bezold-Jarisch), pulsații precordiale anormale (suprasolicitare de ventricul drept, ventricul stâng diskinetic, hipertrofie ventriculară stânga), auscultator - decelare zgomot III, zgomot IV, suflu sistolic de insuficiența mitrală, frecătură pericardică, etc

2.3. DIAGNOSTIC PARACLINIC

2.3.1. Electrocardiograma

Electrocardiograma standard în 12 derivații reprezintă principala ”unealtă” folosită pentru decelarea ischemiei miocardice. În funcție de tipul și extinderea modificărilor electrocardiografice se poate stabili profilul de risc imediat, precum și împărțirea sindroamelor coronariene acute în sindroame coronariene acute cu sau fără supradenivelare de segment ST, ideal fiind ca înregistrarea electrocardiografică să se facă în timpul episodului dureros sau cât mai aproape, ca timp, de acesta (figura 6)

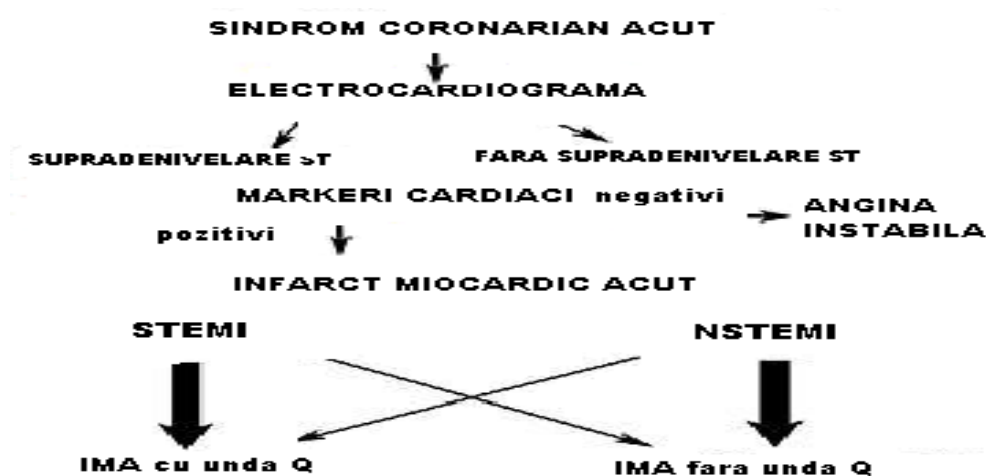


Figura 6 : Clasificarea sindroamelor coronariene acute

Necroza ischemică afectează cel mai frecvent miocardul ventricular și de aceea modificările de pe electrocardiogramă interesează complexul ORST. Raportul incidenței IMA de ventricul stâng și ventricul drept este de 40 la 1. Infarctele atriale sunt rare și produc modificări, de cele mai multe ori nesemnificative, ale undei P și segmentului PQ. Necroza ischemică din infarctul miocardic acut este segmentară (interesează o porțiune limitată din miocard), transmurală și majoră (suprafața/masa segmentului miocardic este relativ mare) (figura 7)

Înregistrările EKG în dinamică sunt de o reală importanță în stabilirea diagnosticului de infarct miocardic acut. Semnele clasice de ischemie-leziune-necroză sunt modificările directe din infarct miocardic acut: *ischemie* (unda T amplă, simetrică, ascuțită = leziune subendocardică, unda T negativă, amplă, simetrică = leziune subepicardică), *leziune* (supradenivelare de segment ST = leziune subepicardică, subdenivelare de segment ST = leziune subendocardică), *necroză* – unda Q patologica : durată > 0,04" și amplitudine peste 25% din unda R însoțitoare, fără a se modifica în inspir. Unda Q nu apare din primele ore de evoluție, iar uneori poate lipsi. Cordul pulmonar cronic și acut, HVS, HBAS, sindromul WPW, miocarditele pot mima unda Q.

Pentru determinarea mărimii supradenivelării segmentului ST se utilizează punctul J, existând anumite diferențe din punct de vedere al sexelor. La bărbați denivelarea punctului J scade odată cu vârsta, lucru care nu se observă în cazul femeilor (18) (tabel 1).

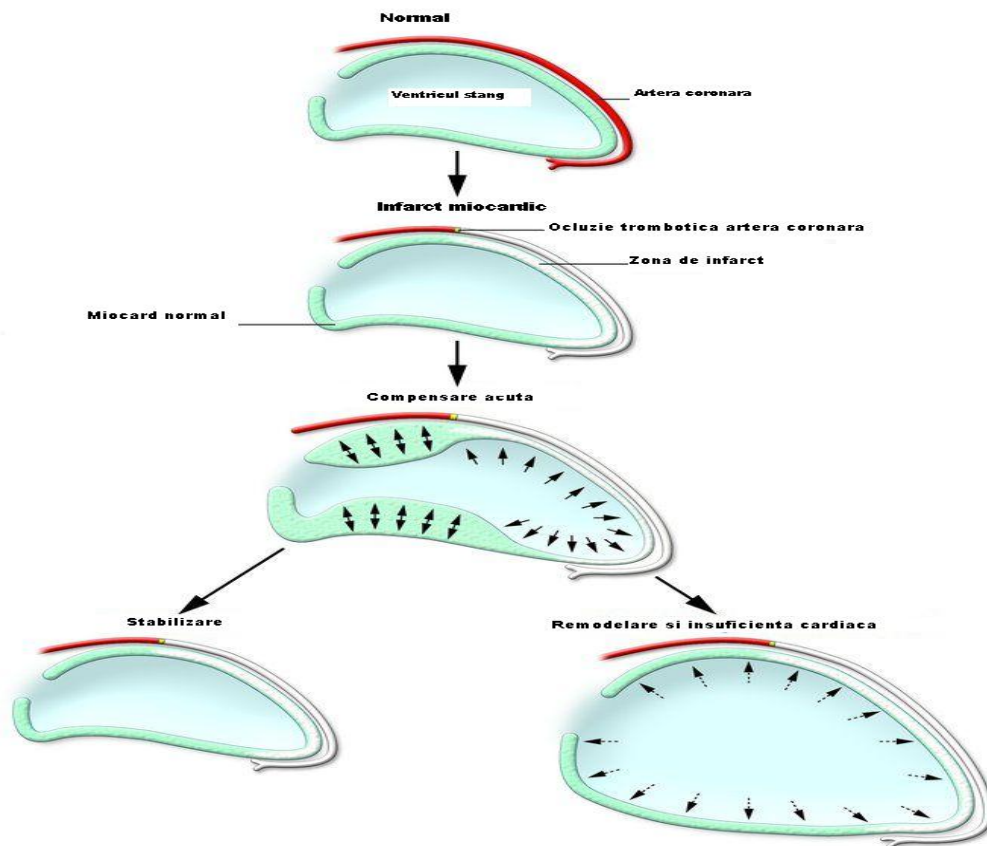


Figura 7 : Evoluție postinfarct (modificat după Russel, 2007)

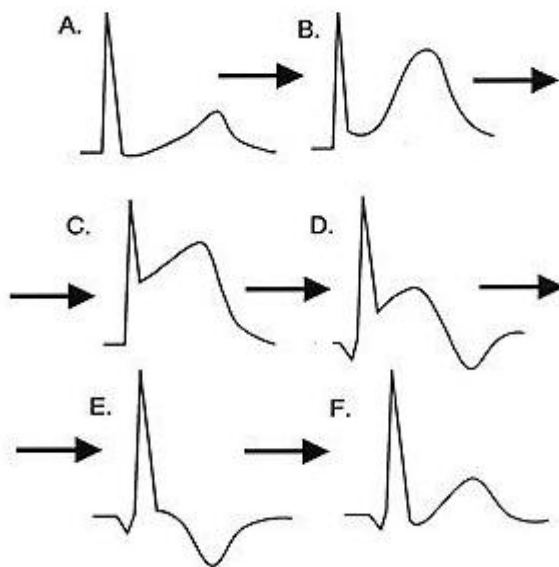


Figura 8 : Evoluția infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

Supradenivelarea segmentului ST

Supradenivelare nouă de segment ST la punctul J în două derivații concordante : > 2 mV la bărbați sau $> 0,15$ mV la femei în derivațiile V2-V3 și/sau $> 0,1$ mV în alte derivații

Supradenivelarea segmentului ST și modificări ale undei T

Supradenivelare nouă, orizontală sau descendentă de segment ST $> 0,05$ mV în două derivații concordante, și/sau inversarea undei T $> 0,1$ mV în două derivații concordante cu unda R proeminentă sau raport R/S > 1

Tabel 1 : Manifestările EKG ale ischemiei miocardice acute (în absența HVS sau BRS)

Zona topografică a infarctului acut se stabilește în funcție de derivațiile EKG cu modificările cele mai bine exprimate (figura 9)

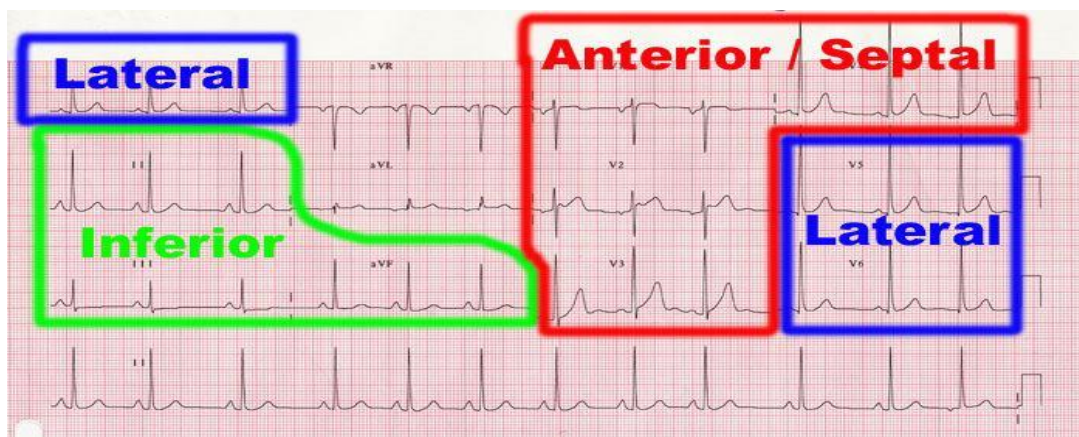


Figura 9 : Topografia IMA

2.3.2. Biomarkeri serici

În afecțiunile cardiovasculare putem întâlni următoarele clase de biomarkeri :

- A. Markeri ai ischemiei / necrozei miocardice : mioglobina, troponina T și I, creatinkinaza izoenzima MB, lactat dehidrogenaza (LDH), enzime de citoliză hepatică (AST/TGO)
- B. Markeri ai sindromului inflamator : proteina C reactivă, proteina C reactivă înalt sensibilă, TNF alfa, fibrinogen, VSH, număr leucocite
- C. Markerii instabilității plăcii de aterom : homocisteina, adiponectina, mieloperoxidaze, metaloproteine matriceale, ligand CD40 solubil
- D. Markeri ai profilului lipidic : colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, VLDL colesterol, trigliceride, apolipoproteine
- E. Markeri ai insuficienței cardiace : peptidul natriuretic tip B (Brain Natriuretic Peptide), N-terminal pro BNP

A. Markeri ai ischemiei / necrozei miocardice

A.1. Troponinele cardiace

Troponina este un complex de trei proteine reglatoare (troponina C, troponina I și troponina T), care sunt parte integrantă a contracției musculare, în mușchiul scheletic și cardiac, dar nu în musculatura netedă. Troponina se găsește atât în mușchiul cardiac cât și în cel scheletic, însă tipurile specifice diferă în cele două tipuri musculare. Diferența majoră este că troponina C a mușchiului scheletal are patru locuri de legare a calciului spre deosebire de cea a mușchiului cardiac ce are doar trei. Subunitățile individuale au funcții diferite: troponina C se leagă de ioni de calciu pentru a produce schimbări conformaționale ale troponinei I, troponina T se leagă de tropomiozină, blocând-o în complexul troponină-tropomiozină, troponina I se leagă de actină pentru a stabiliza complexul troponină-tropomiozină (19)

Determinarea prin tehnici cantitative a troponinelor T și I este aprobată în prezent de FDA pentru utilizarea în clinică. Nu este necesar să se testeze concomitent ambele proteine. Troponinele I și T sunt eliberate în circulație în situațiile în care este pierdută integritatea membranei celulare sau atunci când apare necroza miocitelor, indiferent de cauză. Măsurătorile repetate ale troponinei T sau I au devenit un instrument important în stratificarea pacienților cu sindroame coronariene acute.

Troponina T este eliberată mai precoce în infarctul miocardic acut, respectiv la o oră, cu valori semnificative la 3-4 ore de la apariția simptomelor clinice și cu persistența valorilor ridicate timp de 6-8 zile, eventual până la 14 zile. Persistența valorilor ridicate pe o perioadă lungă de timp este posibilă datorită eliberării lente a complexului troponinic din aparatul contractil al miocitelor și este folosită în diagnosticul infarctului miocardic acut mai vechi de 48 ore, dar până la 14 zile. Este important de menționat faptul că persistența creșterii TnT nu este influențată de tratamentul trombolitic (20). Producători diferiți oferă diferite teste imunologice, cu valori diferite de cut-off și sensibilități diferite pentru detectarea troponinelor. În contrast cu

teste diferite ale troponinei I, care nu sunt standardizate, troponina T este evaluată prin utilizarea unui singur test. Prin urmare, rezultatele sunt direct comparabile între laboratoare diferite din întreaga lume .

Cel mai frecvent, creșterea troponinelor este datorată ischemiei miocardice din infarctul miocardic acut sau sindroame coronariene acute. Cu toate acestea și alte mecanisme ce duc la creșterea concentrației serice a troponinelor pot fi relevante. Unul din aceste mecanisme este reprezentat de "scurgerea" troponinelor prin membrana celulelor miocitare. A fost demonstrat că factorul de necroză tumorală alfa crește permeabilitatea monostraturilor endoteliale pentru macromolecule (21). Dovezi experimentale pentru această ipoteză au fost furnizate de către Piper et al. (22), care a arătat "formarea reversibilă a unor bule membranoase în cardiomiocitele de șobolan în timpul unor perioade limitate de hipoxie, urmate de o eliberare de enzime miocardice în supernatantul de celule. În cardiomiocitele de șobolan, numai 15 minute de ischemie ușoară s-au dovedit a fi suficiente pentru a determina eliberarea de troponina I, la un interval prea scurt pentru a induce moartea celulelor". Un alt mecanism al creșterii troponinelor poate fi legat de coagularea în patul capilar din timpul sepsisului, ceea ce duce la hipoxie miocardică reversibilă și apoptoză, asociate cu "scurgerile" troponinelor cardiace în ser. Din păcate, dovezi experimentale care să susțină această ipoteză nu există până în prezent. Alte condiții asociate cu creșteri ale troponinelor cardiace: Boli cardiace și intervenții (amiloidoză cardiacă, contuzie cardiacă, chirurgie cardiacă, cardioversia și shock-ul eliberat de cardiodefibrilatorul implantabil, închiderea defectelor atriale, vasospasmul coronarian, cardiomiopatia dilatativă , insuficiența cardiacă cronică, cardiomiopatia hipertrofică, miocardită, pericardită, intervenții coronariene percutane, post transplant cardiac, ablație cu radiofrecvență, tahicardie supraventriculară); Boli non-cardiace (pacienți cu boli critice, chimioterapie în doze mari, hipertensiune pulmonară primară, embolie pulmonară, insuficiență renală, hemoragie subarahnoidiană, înțepătură de scorpion, sepsis și șocul septic, accident vascular cerebral, exercițiu fizic intens)

A.2.Creatinkinaza MB

Creatinkinaza este o enzima dimerică. Această enzimă catalizează conversia creatinei și a adenozintrifosfatului (ATP) în fosfocreatină și adenozindifosfat (ADP). Această reacție este reversibilă . CK-ul citoplasmatic constă din două subunități, cu o masă moleculară combinată de 86000 daltoni. Greutatea moleculară a subunităților individuale este jumătate din cea a moleculei intacte. Fiecare subunitate este fie de tip M sau tip B. Combinațiile celor două subunități M și B vor produce cele trei izoenzime diferite ale CK : CK-MM (mușchi scheletici), CK-MB (mușchiul cardiac) și CK-BB (creier și intestin). Izoenzimele au aceeași greutate moleculară și catalizează aceeași reacție, diferind din punct de vedere al structurii moleculare și al sursei.

Creatinkinaza MB este una din cele trei forme distincte ale creatinkinazei. CK-MB se găsește în principal în mușchiul cardiac și, de aceea, valori serice crescute apar atunci când există deteriorări ale celulelor musculare cardiace. CK-MB, împreună cu CK total, sunt testate la pacienții cu simptomatologie anginoasă, fiind utile în diagnosticul infarctului miocardic acut. Un nivel seric crescut de creatinkinaza poate fi expresia daunelor din alte teritorii musculare decât mușchiul cardiac și, de aceea, calcularea indicelui relativ dintre CK total și CK-MB poate fi de ajutor în stabilirea etiologiei cardiace.

$$\text{Indice Relativ (IR)} = \frac{\text{CK-MB (micrograms/L)}}{\text{CK total (U/L)}} \times 100$$

În cazul în care indicele relativ este mai mare de 2,5-3, mușchiul cardiac este probabil sursa serică. Un CK mare, cu un indice relativ foarte mic sugerează alte surse musculare.

În cazul pacienților cu infarct miocardic acut creșteri ale CK-MB pot fi detectate la 3-4 ore de la debutul simptomelor, având concentrația maximă la 18-24 de ore și revenind la normal în 72 de ore. Valori crescute ale izoenzimelor CK se pot întâlni în diferite afecțiuni : CK-MB : infarct miocardic acut, miocardită, pericardită, chirurgie cardiacă, aritmii ventriculare, cardiomiopatii, conversie electrică; CK-MM : traumatisme, injecții intramusculare, rabdomioliză, distrofie musculară, sindrom de strivire, dermatomiozită, hipotiroidie, efort fizic intens, hipokaliemie, convulsii, șoc, hipertermie malignă; CK-BB : accident vascular cerebral, tumori cerebrale, hemoragie subarahnoidiană, intervenții neurochirurgicale, convulsii, neoplasme (ovarian, digestiv, prostată, sân, testicular, pulmonar), infarct intestinal sau pulmonar, postpartum, insuficiența renală.

A.3.Lactat dehidrogenaza (LDH)

Celulele umane produc două tipuri majore de lactat hidrogenaza : forma M și forma H (există și o a treia forma ce se găsește exclusiv în spermă). Aceste forme sunt foarte asemănătoare ca mărime și formă, dar posedă proprietăți catalitice diferite. Forma M, forma majoră din mușchii scheletici de mari dimensiuni, este implicată mai ales în transformarea piruvatului în lactat și intervine în special atunci când mușchii efectuează exercițiul anaerob. Forma H intervine în reacția opusă, de conversie a lactatului în piruvat. Aceasta este forma majoră la nivelul inimii, care are o sursă constantă de oxigen și poate folosi cu ușurință lactatul ca sursă aerobă de energie. Cele două forme sunt asemănătoare ca structură și pot forma complexe. Astfel diferite celule își pot adapta lactat dehidrogenazele pentru a se potrivi nevoilor de moment.

În infarctul miocardic acut nivelul seric crescut de LDH prezintă un vârf la 3-4 zile de la debut, rămânând ridicat până la 10 zile .

A.4. Aspartataminotransferaza (TGO/ASAT/AST)

Aspartataminotransferaza este o enzimă ce face parte din clasa transaminazelor, ea catalizând transferul reversibil al unei grupări α -amino între aspartat și glutamat. Spre deosebire de alaninaminotransferaza care se găsește în principal la nivelul ficatului, AST este întâlnită în mai multe țesuturi : miocard, ficat, mușchi scheletici, rinichi, pancreas, țesut cerebral, splina. Există două izoenzime ale aspartataminotransferazei : TGO1/ASTc, izoenzima citosolică, derivă în principal din celulele roșii și inima și TGO2/ASTm, izoenzima mitocondrială, prezentă în principal în ficat.

Încă din 1954, aspartataminotransferaza a fost considerată un marker biochimic folosit în diagnosticul infarctului miocardic acut. Nivelul seric al AST crește în primele 6-9 ore de la debutul simptomelor și poate rămâne crescut până 6 zile de la debutul infarctului. Odată cu trecerea anilor AST a fost înlocuită, în diagnosticul infarctului miocardic acut, de către troponinele cardiace.

B. Markerii ai sindromului inflamator

B. 1. Proteina C reactivă – Proteina C reactivă înalt sensibilă

Proteina C reactivă a fost descrisă pentru prima dată în 1930 de către Tillet și Frances, ca "o componentă serică prezentă la pacienții cu afecțiuni acute, ce reacționează cu un extract specific de Streptococcus Pneumoniae pe care l-au numit Frațiunea C" (23). În anii ce au urmat proteina C reactivă a fost îndelung studiată. Proteina C reactivă este prototipul proteinei de fază acută la om și un important mediator al apărării gazdei. Nivelurile circulante normale ale PCR sunt mici, însă cresc de până la 10 000 de ori în primele ore de la debutul inflamației de orice cauză.

Infarctul miocardic se însoțește de răspuns acut major al proteinei C reactive. Peak-ul seric al PCR se produce la aproximativ 50 de ore de la debutul durerii în infarctul miocardic și se corelează strâns ca magnitudine, deși nu ca timp, cu nivelul seric maxim de izoenzime cardiace. La pacienții ce se recuperează după infarct fără evenimente majore, nivelul PCR scade rapid spre normal, în modul normal, exponențial. Apariția complicațiilor, cum ar fi reinfarctizare, formarea de anevrism, infecții intercurente, sunt asociate cu niveluri constant crescute ale PCR sau cu creștere secundară, după scădere inițială. Angina pectorală, fără infarct și investigațiile invazive, cum ar fi coronarografia, nu stimulează producția de PCR, în timp ce alte cauze de durere toracică, cum ar fi tromboembolismul pulmonar, pleurezia sau pericardita sunt de obicei asociate

cu niveluri ridicate de PCR. Testarea de rutină a PCR, după infarct sau la pacienții cu dureri toracice, poate ajuta, astfel, în diagnosticul, recunoașterea și gestionarea complicațiilor.

Studiul lui Ridker PM et al (2000) (24) a arătat că adăugarea măsurării proteinei C-reactive la screening-ul bazat pe nivelul seric de lipide poate oferi o metodă mai bună de identificare a femeilor aflate la risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare, acestea fiind definite ca moartea datorată bolilor cardiovasculare, infarctul miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral, sau nevoia de proceduri de revascularizare coronariană. Studiul efectuat de ES Kitpatrick et al (2000) sugerează că nivelul seric ridicat de PCR este un factor de risc independent în cazul pacienților cu diabet zaharat tip I. (25)

B.2. Factorul de necroză tumorală alfa (TNF α)

Gena pentru TNF a fost clonată în 1985, este localizată pe cromozomul 6 și conține 4 exoni, ultimul exon fiind responsabil de codarea a peste 80% din proteina secretată. Nivelului seric de TNF- α poate constitui un marker al răspunsului inflamator sistemic asociat cu sepsis, traumatisme, insuficiența cardiacă. La persoanele sănătoase, concentrația de TNF- α la nivel cardiac este scăzută, TNF- α fiind localizat, în principal, în endoteliu și mastocitele rezidente. Receptorii TNF- α (TNF-R1 și TNF-R2) sunt exprimați pe majoritatea celulelor cardiace, inclusiv cardiomiocite (26). Încă din primele minute de ischemie miocardică, TNF- α preformat este eliberat din macrofage și celulele mastocitare rezidente. Dacă ischemia persistă, TNF- α va fi eliberat și de la nivelul cardiomiocitelor. În studiile efectuate pe șoarecii ce au suferit un infarct miocardic, s-a observat că densitatea receptorilor TNF-R1 este crescută timp de 10 zile, în timp ce densitatea TNF-R2 rămâne neschimbată (27).

B.3. Fibrinogen

Fibrinogenul este sintetizat în ficat de către hepatocite, sub forma unei glicoproteine plasmatică solubile, cu o greutate moleculară de 340 kDa. Numeroase studii au identificat fibrinogenul ca fiind un factor de risc cardiovascular independent. A fost asociat, de asemenea, cu factorii de risc tradiționali, studiile sugerând că nivelul crescut de fibrinogen poate fi o cale prin care acești factori de risc își exercită efectul. Sunt incriminate mai multe mecanisme prin care fibrinogenul poate crește riscul cardiovascular: se leagă de trombocitele activate prin intermediul glicoproteinei IIb/IIIa, contribuind astfel la agregarea plachetară, nivelurile crescute de fibrinogen promovează formarea de fibrin, fibrinogenul este un contributor important la vâscozitatea plasmei, este un reactant de fază acută, fiind crescut în reacțiile inflamatorii.

C.Markerii instabilității plăcii de aterom

C.1.Homocisteina

Homocisteina este un amino-acid non-proteic, sintetizat în cursul metabolizării metioninei, prin eliminarea grupului său terminal C-metil. Homocisteina plasmatică este în mare parte legată de proteine, existând însă și forme libere oxidate. Hiperhomocisteinemia atrage după sine un risc crescut de afecțiuni cardiovasculare (este un factor de risc independent atât pentru femei - chiar și în premenopauză, cât și pentru bărbați), risc crescut de tromboze venoase sau de complicații ale sarcinii și defecte de tub neural. Modul în care hiperhomocisteinemia favorizează dezvoltarea aterosclerozei a făcut obiectul multor teorii. Unele dintre ele susțin rolul grupării sulfhidril din molecula homocisteinei în acest proces, datorită ușurinței cu care această grupare poate fi oxidată. Altele pun accent pe mecanismele prin care homocisteina favorizează agregarea plachetară, dezvoltarea leziunilor endoteliale, alterarea proliferării celulelor musculare netede și producția crescută de specii reactive de oxigen, ce duce la creșterea stresului oxidativ.

C.2.Adiponectina

Adiponectina este o adipocitokină circulantă ce prezintă proprietăți antiinflamatorii. Este o proteină hormon formată din 244 aminoacizi, dispuși în patru regiuni distincte, implicată în reglarea nivelului glucozei, precum și în catabolismul acizilor grași. Adiponectina este secretată exclusiv de către țesutul adipos, existând însă și o mică cantitate produsă de placentă în timpul sarcinii. Raportat la marea majoritate a celorlalți hormoni, nivelul plasmatic al adiponectinei este foarte mare. Nivelul său plasmatic este invers corelat cu procentul de grăsime corporeală în cazul adulților, corelația aceasta fiind mai puțin clară în cazul sugarilor și copiilor mici. Secreția de adiponectină prezintă un ritm circadian, existând o scădere nocturnă a nivelului plasmatic și un vârf dimineața devreme. Au existat numeroase studii – in vitro, pe modele animale, clinice – care au pus în evidență relația dintre nivelul seric al adiponectinei și bolile cardiovasculare.

D.Markerii ai profilului lipidic

D.1.Colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol

Toate celulele corpului conțin colesterol, acesta găsimu-se în cantitate mare la nivelul membranei, unde are rol de a menține integritatea acestora și de a facilita semnalizarea intercelulară. Circa 20-25% din colesterolul total zilnic este produs în ficat, alte surse fiind reprezentate de intestin, glandele adrenale, organele reproductive.

Totuși colesterolul nu este solubil în apă îndeajuns încât să se dizolve în sânge, astfel încât este transportat prin torentul sangvin de către lipoproteine, cum ar fi LDL și HDL. Lipoproteinele sunt, de fapt, "cărăuși" pentru colesterol, grăsimi și alți nutrienți solubili în grăsimi, cum ar fi vitaminele A, D, E, K și coenzima Q10. Lipoproteinele sunt formate din următoarele părți: - un nucleu de grăsimi (trigliceride), esteri de colesterol (colesterol legat de acizi grași), vitamine liposolubile; - o membrană de fosfolipide și mici cantități de colesterol; - o proteină (apoproteina), care "țese" prin membrana fosfolipidică.

Particulele LDL variază în dimensiune și densitate. Studiile au aratat că particulele LDL mici și dense (model B) sunt un factor de risc mai mare pentru boala coronariană, decât cele mari și mai puțin dense (model A), acest lucru datorându-se faptului că particulele mai mici sunt mult mai ușor capabile să penetreze endoteliul. Particulele LDL reprezintă un factor de risc pentru boli cardiovasculare atunci când invadează endoteliul și se oxidează, deoarece formele oxidate sunt mai ușor de reținut de către proteoglicani. Oxidarea LDL este stimulată de prezența celulelor necrotice și a radicalilor liberi din endoteliu. Lipoproteina a (Lp(a)) este un subset al LDL. Apo(a) leagă particulele de LDL, care conțin, de asemenea, ApoB-100. Lp(a) poate fi găsită la nivelul plăcii de aterom, fiind un factor de risc independent pentru ateroscleroză. Cercetări recente au arătat că, în mod virtual, toate particulele de LDL oxidate sunt asociate cu Lp(a), mai mult chiar, acestea transferă fosfolipide oxidate direct din membrană lipoproteinei a.

Ficatul produce și particule de HDL, ce conțin ApoA-I. Particulele de HDL pot extrage colesterol liber din membrana celulară, pe care îl atașează acizilor grași, producând esteri de colesterol. Aceștia sunt cedați moleculelor de LDL și altor proteine ce conțin apo-B, la schimb cu grăsimi (trigliceride) și vitamine liposolubile (cum ar fi vitamina E). Astfel, particula de HDL tinde a fi bogată în grăsimi și vitamina E, în timp ce alte lipoproteine, cum ar fi LDL, sunt bogate în colesterol. La indivizii sănătoși, 30% din colesterolul sangvin este transportat de către HDL. Particulele de HDL sunt capabile de a extrage colesterolul de la nivelul plăcii arteriale și a îl transporta la ficat pentru excreție sau reutilizare. Din punct de vedere al sexelor, bărbații par a avea niveluri mai scăzute ale HDL decât femeile, particulele fiind mai mici și mai puțin încărcate cu colesterol. Date provenite din "Framingham Heart Study" au arătat că pentru un nivel dat al LDL, riscul de a dezvolta boală cardiacă crește de 10 ori odată cu variația HDL de la mare la mic. Invers, pentru un nivel dat al HDL, riscul crește de 3 ori cu variația LDL de la mic la mare.

D.2.Apolipoproteina B

Apolipoproteinele sunt proteine ce leaga lipide pentru a forma lipoproteine. Ele transporta lipidele prin sistemele limfatic și circulator, funcționând ca elemente structurale ale particulelor

de lipoproteine, cofactori pentru enzime și liganzi pentru receptorii de suprafață celulară. Sinteza apolipoproteinelor are loc la nivelul intestinului (reglata în principal de conținutul de grăsimi al dietei) și la nivelul ficatului (controlată de hormoni – insulină, glucagon, tiroxina, estrogeni, androgeni-, de consumul de alcool și diferite medicamente). Apolipoproteina A este componentul principal al HDL (90%), iar apolipoproteina B este componentul principal al LDL-ului. Apolipoproteina B intră în component chilomicronilor (apo B - 48), LDL (apo B - 100) și VLDL (apo B - 100). Studii observaționale și intervenționale au demonstrat că apolipoproteina B este mai strâns asociată cu riscul cardiovascular decât lipidele plasmatice, riscul pentru boala coronariană ischemică indus de nivelul plasmatic al apolipoproteinei B fiind de 4-5 ori mai ridicat față de nivelul colesterolului total .

2.3.3 Imagistica

Ecocardiografia este investigația standard pentru diagnosticarea tulburărilor de cinetică parietală, a valvulopatiilor, a complicațiilor aparute, etc.

CERCETARE PERSONALA

1. MATERIAL ȘI METODA

1.1. SELECTIA LOTULUI DE STUDIU

Determinările care fac obiectul acestui studiu au fost realizate pe un lot format din 30 de pacienți înrolați consecutiv în perioada iunie 2012 – noiembrie 2012, cu vârsta cuprinsă între 39 și 82 de ani, internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța cu diagnosticul de infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Toți pacienții au fost informați cu privire la înrolarea lor în acest studiu.

Diagnosticul s-a bazat pe : istoric de durere precordială ischemică prelungită, modificări ale electrocardiogramei în dinamică, modificări ale markerilor de necroză miocardică.

Pentru pacienții incluși în acest studiu s-au efectuat:

1. Anamneza
2. Examen clinic
3. Examene paraclinice

1. Anamneza a cuprins : vârsta, gen, motivele internării (data și ora la care a debutat durerea, caracteristicile durerii), antecedentele personale patologice și istoricul bolii actuale, condițiile de viață și de muncă (mediul de domiciliu – rural sau urban; nivelul de studii – școala generală, liceu, studii superioare; statusul de fumător), antecedente heredo-colaterale, tratamentul urmat în perioada anterioară internării.

2. Examenul clinic al pacientului a cuprins:

➤ **Aprecierea stării generale și a stării de conștiență**

➤ Măsurarea înălțimii și a greutății pentru a putea calcula indicele de masă corporală (IMC). Pe baza acestui indice se determină starea de nutriție și gradul de obezitate : subponderal : $IMC < 20$, normoponderal : $IMC = 20 - 25$, supraponderal : $IMC = 25 - 30$, obezitate grad I : $IMC = 30 - 35$, obezitate grad II : $IMC = 35 - 40$, obezitate grad III : $IMC > 40$

➤ **Examenul clinic pe aparate și sisteme**

3. Examene paraclinice :

➤ Electrocardiograma : s-a efectuat în condiții de repaus, utilizându-se un electrocardiograf cu 12 derivații – derivații unipolare ale membrelor, derivații precordiale. Pentru obiectivarea infarctelor posterioare și de ventricul drept s-au efectuat derivații extreme drepte și stângi.

➤ Ecocardiografia : în condiții de repaus, transtoracic

➤ Determinări biochimice

1.2.STRUCTURA LOTULUI DE STUDIU

1.2.1. Distribuția pe sexe, grupe de vârstă

Din cei 30 de pacienți ai lotului, 11 pacienți au fost de sex feminine, iar 19 de sex masculin. Repartiția pe sexe este redată în figura 10. Din punct de vedere al vârstei, majoritatea pacienților s-au încadrat în intervalul 50 – 70 ani. Distribuția pe vârste este prezentată în figura 11.

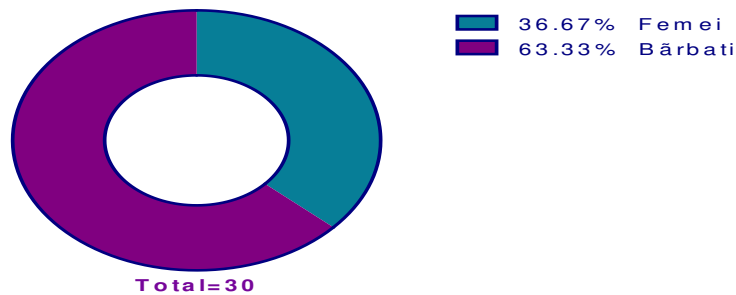


Figura 10: Distribuția pe sexe

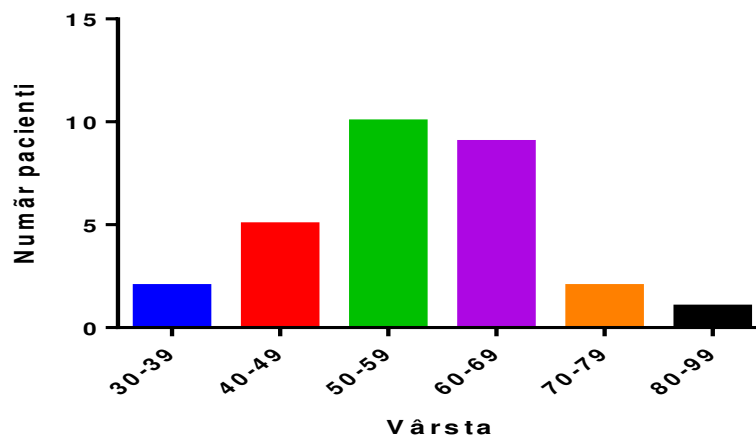


Figura 11 : Distribuția pacienților pe grupe de vârstă

1.2.2. Distribuția pacienților în funcție de condițiile de viață și muncă

Majoritatea pacienților au provenit din mediul urban (60% vs. 40%), iar fumatul s-a regăsit ca factor de risc la peste jumătate din pacienții incluși în studiu (figura 12 și 13).

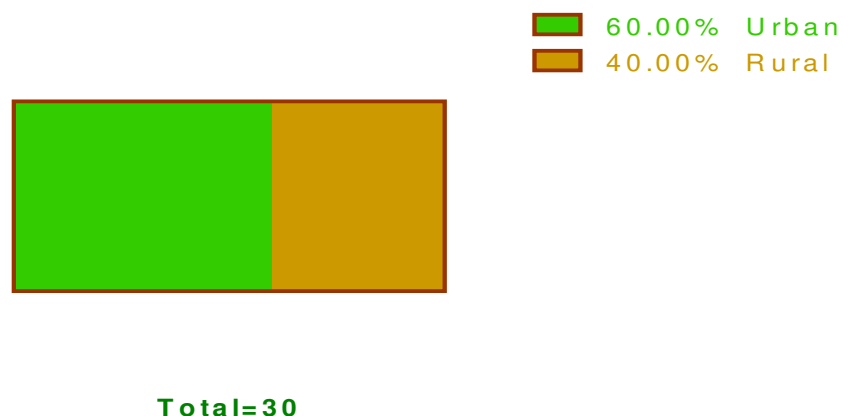


Figura12 : Distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență

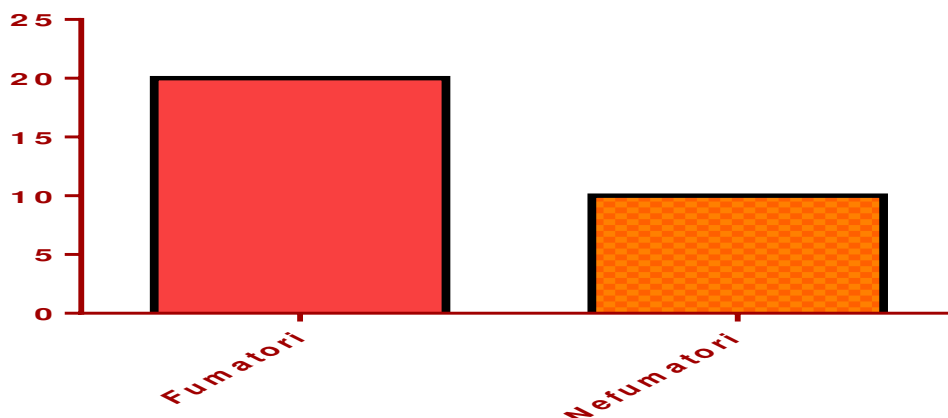


Figura 13 : Distribuția pacienților în funcție de statusul de fumător

1.2.3. Distribuția pacienților cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în funcție de antecedentele cardiovasculare aterotrombotice, existența dislipidemiei și preexistența diabetului zaharat.

Din totalul de 30 de pacienți incluși în studiu, 20 pacienți, adică 66 % din cei înrolați, au fost diagnosticați cu dislipidemie. Profilul lipidic normal a fost definit astfel : HDL-colesterol > 40 mg/dl, LDL-colesterol < 100 mg/dl, colesterol total < 200 mg/dl și trigliceride < 150 mg/dl.

10 pacienți (33,3%) prezentau diabet zaharat de tip 2 preexistent, fiind în tratament ambulator cu antidiabetice orale și/sau insulină.

Tabel nr. 2: Vârsta pacienților cu antecedente cardiovasculare aterotrombotice, dislipidemie și diabet zaharat tip 2

		Varsta
APP	med. art.	62.6
	dev. Std	9.8
DLP	med. art.	56.58
	dev. Std	11.48
DZ tip 2	med. art.	62.1
	dev. Std	8.8

1.3. CRITERII DE EXCLUDERE DIN STUDIU

Criteriile de excludere din studiu a pacienților au fost:

- Boli inflamatorii intercurrente, neoplazii active, intervenții chirurgicale sau traume recente (< 3 luni), sepsis, arsuri extinse, lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă – condiții care pot modifica reacția de fază acută
- Pacienții care nu și-au dat acordul pentru participarea la acest studiu

1.4.RECOLTAREA MATERIALULUI BIOLOGIC DE STUDIU

Toate determinările s-au efectuat din sângele recoltat prin puncție venoasă la momentul internării pe Secția de Cardiologie, pe analizoarele existente din cadrul Laboratorului Synevo, Constanta.

2. REZULTATELE STUDIULUI

2.1.REZULTATELE PRIVIND MARKERII DE NECROZĂ MIOCARDICĂ

Un numar de markeri biochimici au fost studiat in vederea diagnosticului precoce al pacientilor cu infarct miocardic acut. Studiile ultimilor ani au cautat a identifica noi markeri celulari ce sa permita un diagnostic rapid al ischemiei miocardice, permitand astfel un tratament mai precoce . Troponina a fost si este biomarker-ul preferat in diagnosticul infarctului miocardic acut. Dezvoltarea recentă a testelor pentru masurarea troponinei T inalt sensibile (high-sensitive) a permis detectarea unor niveluri foarte reduse de troponina T. Studiile ultimelor ani au aratat un castig din punct de vedere al rapiditatii diagnosticarii infarctului miocardic acut in special la pacientii ce se prezinta intr-un timp scurt de la debutul simptomelor. Totusi testarea seriata, precum si contextul clinic si comorbiditatile existente, sunt elemente importante in interpretarea rezultatelor acestui test.

Pana nu demult, nivelul seric al CK MB a fost considerat testul standard traditional pentru diagnosticarea infarctului miocardic acut. Studiile efectuate au aratat o crestere initiala a CK MB seric in primele 4 – 9 ore de la debutul durerii toracice, cu un peak seric la 24 ore si revenirea la valoarea initiala la 48 – 72 de ore, avantajul acestui marker fiind acela ca poate ajuta la detectia reinfarctizarii precoce prin masuratori seriate.

In studiul nostru, pacienții diagnosticați cu infarct mocardic acut cu supradenivelare de segment ST au prezentat de la internare o creștere semnificativ statistic a tuturor markerilor de necroză miocardică (tabel nr.3,4,5) comparativ cu lotul martor $p < 0,05$, rezultate ce confirmă datele din literatura de specialitate.

		Troponina T hs	CK MB	LDH	TGO
MARTOR	med. Art.	8.294	17	183.2	22.9
	dev. Std.	2.99222	4.47214	26.7781	7.86624
PACIENT	med. Art.	1211.15467	86.6	244.2667	95.43333
	dev. Std.	1941.61086	74.3916	61.76704	74.92234
P		0.029882	0.002843	0.002294	0.002193

Tabel 3: Valoarea plasmatică a markerilor de necroză miocardică

Aceeași creștere semnificativă statistic ($p < 0,05$) rămâne valabilă și în cazul defalcării grupului de studiat pe sexe (tabel 4 și tabel 5).

		Troponina T hs	CK-MB	LDH	TGO
Femei Martor	Med. Art	8.94	16.6	177.6	27.4
	Dev. Std.	3.01214	4.39318	26.44428	7.30068
Femei Pacient	Med. Art.	725.45455	86.63636	255.63636	79.18182
	Dev. Std.	740.42857	59.96878	80.16018	35.62532
P		0.026039	0.011352	0.027643	0.003461

Tabel 4: Valoarea plasmatică a markerilor de necroză miocardică la sexul feminin

		Troponina T hs	CK-MB	LDH	TGO
Barbati Martor	Med. Art	9.648	17.4	188.8	18.4
	Dev. Std.	3.04775	5.02991	28.90848	5.94138
Barbati Pacient	Med. Art.	1492.34947	97.10526	237.68421	104.84211
	Dev. Std.	2354.02839	93.03219	49.51885	89.90999
P		0.089906	0.036436	0.024023	0.023057

Tabel 5: Valoarea plasmatică a markerilor de necroză miocardică la sexul masculin

Din punct de vedere al corelațiilor dintre timpul scurs de la debutul simptomelor și valoarea markerilor de necroză miocardică, rezultatele sunt prezentate în tabelul nr. 6

	Femei Pacient	Barbati Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	-0.1282	0.5141	0.4231
CK MB	0.1916	0.6595	0.5513
LDH	-0.4236	0.4836	0.12
TGO	-0.0519	0.7351	0.6857

Tabel nr. 6: Corelații între timpul scurs de la debutul simptomelor și valoarea markerilor de necroză miocardică

Conform tabelului nr.7 există o corelație pozitivă între Troponina T hs și CK MB, LDH și TGO în cazul grupului Bărbați Pacient și Total Pacient. În cazul grupului Femei Pacient s-a demonstrat o corelație pozitivă doar între troponina T hs și LDH (Tabel nr. 7)

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
CK MB	-0.0926	0.4021	0.3284
LDH	0.8104	0.3706	0.3343
TGO	-0.1293	0.6963	0.6532

Tabel 7 : Corelații între troponina T hs și CK MB, LDH și TGO

2.2.REZULTATELE PRIVIND MARKERII SINDROMULUI INFLAMATOR SI RELATIA CU MARKERII DE NECROZA MIOCARDICA

Deoarece în procesul de ateroscleroză și ruptură a plăcii de aterom, inflamația joacă un rol important, studiul de față a dorit a releva importanța câtorva markeri ai sindromului inflamator în primele ore ale infarctului miocardic cu supradenivelare de segmenr ST. Infiltratele inflamatorii prezente la nivelul placilor coronariene instabile sugereaza faptul ca procesele inflamatorii contribuie la patogeneza infarctului miocardic acut.

2.2.1.Proteina C reactivă înalt sensibilă

Proteina C reactiva este unul din cei mai studiatii markeri ai sindromului inflamator vis-a-vis de implicarea acesteia în sindroamele coronariene acute. PCR pare a fi implicata în diferitele stadii ale aterosclerozei, incepand de la primele etape pana la aparitia evenimentelor clinice (infarctul miocardic acut). În ultimii ani s-a pus accent pe determinarea proteinei C reactive înalt sensibile în vederea evaluării riscului cardiovascular. Acest lucru se datoreaza faptului ca testele mai vechi pentru PCR, care sunt adecvate pentru controlul conditiilor inflamatorii severe, nu au capacitatea de a masura cu precizie nivelul necesar pentru detectarea riscului cardiac.

În tabelele 8, 9, 10 sunt redate valorile proteinei C reactive înalt sensibile obținute la înrolarea în studiu a pacienților diagnosticați cu infarct miocardic acu cu supradenivelare de segment ST.

PROTEINA C REACTIVĂ ÎNALT SENSIBILĂ		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	0.921	3.37833
dev. Std.	0.30701	2.28336
p		0.000901

Tabel 8 : Valoarea plasmatică a Proteinei C Reactive înalt sensibile

PROTEINA C REACTIVĂ ÎNALT SENSIBILĂ		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	0.852	3.11182
dev. Std.	0.26864	1.18199
p		0.000489

Tabel 9: Valoarea plasmatică a Proteinei C Reactive înalt sensibile la sexul feminin

PROTEINA C REACTIVĂ ÎNALT SENSIBILĂ		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	1.002	3.54211
dev. Std.	0.33767	2.74712
p		0.027289

Tabel 10 : Valoarea plasmatică a Proteinei C Reactive înalt sensibile la sexul masculin

Conform tabelor de mai sus, se înregistrează la internare o creștere semnificativ statistic a proteinei C reactive înalt sensibilă, indiferent de sex .

Studiul a dovedit, din punctul de vedere al Proteinei C Reactive înalt sensibile : - o corelație moderat pozitivă cu Troponina T înalt sensibilă în grupul Bărbați Pacient și Total Pacient; - o corelație slab pozitivă cu CK-MB în grupul Femei Pacient, Bărbați Pacient, Total Pacient, cu LDH în grupul Bărbați Pacient și Total Pacient și cu TGO în grupul Femei Pacient, Bărbați Pacient și Total Pacient; - o corelație slab negativă cu Troponina T înalt sensibilă și LDH în grupul Femei Pacient (tabel 11)

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	-0.3601	0.6804	0.6101
CK-MB	0.111	0.4864	0.416
LDH	-0.0682	0.2224	0.104
TGO	0.3741	0.4997	0.494

Tabel 11: Corelații între Proteina C Reactivă înalt sensibilă și Troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO

2.2.2.Factorul de necroză tumorală alfa (TNF α)

Evaluarea factorului de necroză tumorală alfa (TNF α) în faza acută a infarctului miocardic a făcut obiectul multor studii din ultimii ani. Raspunsul inflamator si eliberarea de citokine sunt deosebit de active in faza acuta a infarctului miocardic si contribuie la remodelarea cardiaca. Triggerii ce declanseaza eliberarea de citokine sunt reprezentati de stimulii ischemici, deformarea mecanica, speciile reactive de oxigen, precum si cai proprii de autoamplificare. Citokine, cum ar fi TNF- α si IL-6, sunt eliberate rapid in zona centrala a infarctului, avand inalta expresia maxima in zona de granita a leziunii necrozate. Destinderea mecanica a peretelui infarctat este un regulator puternic al producerii de citokine, Kapadia si colab. aratand ca aceasta poate declansa productia miocardica de TNF- α de novo in 30 de minute de la debutul infarctului acut.

Din datele studiului s-a constatat că, în cazul pacienților diagnosticați cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, se înregistrează o creștere semnificativa statistic ($p < 0,05$) a TNF- α comparativ cu lotul martor, indiferent de sex (tabel nr.12, 13, 14).

TNF α		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	6.59	8.90667
dev. Std.	0.93029	1.06639
p		< 0.00001

Tabel 12: Valoarea plasmatică a TNF α

TNF α		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	7	9.03636
dev. Std.	1.03682	0.95002
p		0.00085

Tabel 13: Valoarea plasmatică a TNF α la sexul feminin

TNF α		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	6.18	8.83158
dev. Std.	0.67231	1.14652
p		0.00305

Tabel14 : Valoarea plasmatică a TNF α la sexul masculin

Analiza comparativă a TNF α cu markerii de necroză miocardică a evidențiat o corelație slabă pozitivă între TNF α și troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO, indiferent de sex (r cuprins între 0,0853 și 0,487) (tabel nr.15)

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	0.0853	0.4022	0.3172
CK-MB	0.371	0.4488	0.4268
LDH	0.3916	0.1746	0.2629
TGO	0.487	0.4555	0.4201

Tabel nr. 15: Corelații între TNF α și Troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO

2.2.3.Fibrinogen

Numeroase studii ale ultimilor ani au identificat fibrinogenul ca fiind un factor de risc cardiovascular independent, fiind descrise mai multe mecanisme prin care acesta poate crește riscul cardiovascular. Legătura dintre inflamație și fiziopatologia aterosclerozei și a infarctului miocardic acut a devenit tot mai evidentă. Leziunile de la nivelul peretelui vascular duc la aderarea monocitelor și limfocitelor T la suprafața endotelială și, pe de altă parte, la eliberarea diferitelor citokine atât de către celulele endoteliale cât și de către leucocite. Citokinele, și în special interleukina 6, stimulează sinteza hepatică a proteinelor reactive de fază acută (cum ar fi fibrinogenul).

La pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, în momentul internării se constată o creștere semnificativă statistic a nivelului fibrinogenului în grupul Total Pacient și Femei Pacient, în timp ce nivelul acestuia în grupul Bărbați Pacient, chiar dacă prezintă o creștere moderată față de lotul martor, nu atinge semnificație statistică.

FIBRINOGEN		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	343.9	412.4
dev. Std.	40.50363	64.49785
p		0.00162

Tabel nr.16 : Valoarea plasmatică a fibrinogenului

FIBRINOGEN		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	328.4	424.36364
dev. Std.	43.47758	53.37091
p		0.001745

Tabel nr. 17: Valoarea plasmatică a fibrinogenului la sexul feminin

FIBRINOGEN		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	359.4	405.47368
dev. Std.	34.64535	70.58043
p		0.087898

Tabel nr.18 : Valoarea plasmatică a fibrinogenului la sexul masculin

În raport cu markerii de necroză miocardică, la momentul internării, din punct de vedere al valorii plasmatice a fibrinogenului se constată : - o corelație pozitivă puternică cu LDH în grupul Bărbați Pacient și Total Pacient; - o corelație pozitivă moderată cu LDH în grupul Femei Pacient; - o corelație slab pozitivă cu Troponina T înalt sensibilă în toate grupurile de studiu, cu CK-MB în grupul Bărbați Pacient și Total Pacient și cu TGO în toate grupurile de studiu; - o corelație slab negativă cu CK-MB în grupul Femei Pacient (tabel nr.19)

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	0.2568	0.3372	0.2779
CK-MB	-0.0384	0.2514	0.1821
LDH	0.5949	0.9272	0.7456
TGO	0.0047	0.372	0.2798

Tabel nr.19 : Corelații între fibrinogen și Troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH, TGO

2.3.REZULTATELE PRIVIND MARKERII INSTABILITĂȚII PLĂCII DE ATEROM SI RELATIA CU MARKERII DE NECROZA MIOCARDICA

2.3.1.Homocisteina

Studii ale ultimilor ani au aratat ca nivelele serice crescute de homocisteina sunt un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolii coronariene. Multe din efectele homocisteinei sunt considerate a fi datorate proprietatilor sale aterogene si protrombotice.

In cazul pacientilor cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST datele studiului nostru au aratat o crestere semnificativ statistica a nivelului seric de homocisteina comparativ cu lotul martor in cazul grupului Femei Pacient si Total Pacient. In grupul Barbatii Pacient s-a inregistrat o crestere a nivelului seric de homocisteina, dar fara a atinge semnificatie statistica .

HOMOCISTEINA		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	10.83	14.14
dev. Std.	1.35241	3.83357
p		0.005748

Tabel nr.20 : Valoarea plasmatică a homocisteinei

HOMOCISTEINA		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	10.38	12.98182
dev. Std.	1.47716	1.96765
p		0.01008

Tabel nr.21 : Valoarea plasmatică a homocisteinei la sexul feminin

HOMOCISTEINA		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	11.28	14.81053
dev. Std.	1.19457	4.49801
p		0.05038

Tabel nr. 22: Valoarea plasmatică a homocisteinei la sexul masculin

Din punct de vedere al corelățiilor cu markerii de necroza cardiaca, studiul a demonstrat : - o corelație moderat pozitivă cu troponina T hs, indiferent de sex; - o corelație slab pozitivă cu CK MB, indiferent de sex, cu LDH în cazul grupului Femei Pacient și Total Pacient și cu TGO în lotul Barbați Pacient și Total Pacient; - o corelație slab negativă cu LDH în grupul Barbați Pacient și cu TGO în grupul Femei Pacient

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	0.5065	0.5694	0.5822
CK-MB	0.4061	0.2298	0.245
LDH	0.4337	-0.0389	0.0436
TGO	-0.1145	0.3014	0.293

Tabel nr. 23: Corelații între homocisteină și Troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO

2.3.2. Adiponectina

Studii ale ultimilor ani ("in vitro", modele animale, clinice) au avut în prim plan implicarea adiponectinei în diferite procese fiziologice sau patologice. Aceste studii au aratat ca adiponectina diminuează fenomenele inflamatorii asociate cu ateroscleroza, reducând expresia moleculelor de adezivitate celulară (VCAM1, ICAM 1) și a citokinelor. La nivel vascular adiponectina induce activarea nitric-oxid-sintazei. Aceasta enzima este implicată în sinteza monooxidului de azot (factorul de relaxare derivate din endotelium - EDRF), responsabil de relaxarea mușchiului neted vascular și inhibarea agregării plachetare.

Pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST analizați în studiul nostru, au prezentat un nivel seric al adiponectinei mai scăzut decât cei analizați în cadrul lotului

martor, aceasta diferenta prezentand semnificatie statistica, relatie ce s-a pastrat indiferent de sex. Barbatii au prezentat concentratii serice ale adiponectinei mai scazute decat cele ale femeilor

ADIPONECTINA		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	9.1	6.42667
dev. Std.	1.3325	1.41005
p		< 0.00001

Tabel nr.24 : Valoarea plasmatică a adiponectinei

ADIPONECTINA		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	10.08	7.24545
dev. Std.	1.01833	1.30028
p		0.000377

Tabel nr. 25: Valoarea plasmatică a adiponectinei la sexul feminin

ADIPONECTINA		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	8.12	5.95263
dev. Std.	0.74632	1.27164
p		0.000771

Tabel nr.26 : Valoarea plasmatică a adiponectinei la sexul masculin

Din punct de vedere al corelațiilor cu markerii de necroza cardiacă, studiul a demonstrat :- o corelație negativă puternică cu troponina T înalt sensibilă în cazul grupului Barbați Pacient ; - o corelație negativă moderată cu Troponina T înalt sensibilă în cazul grupului Femei Pacient și Total Pacient, și cu TGO în cazul grupului Barbați Pacient și Total Pacient; - o corelație negativă slabă cu CK MB în cazul grupului Barbați Pacient și Total Pacient; cu LDH în toate grupurile și cu TGO în cazul grupului Femei pacient ; - o corelație pozitivă slabă cu CK MB în cazul grupului Femei Pacient

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	-0.5712	-0.86	-0.7399
CK-MB	0.1648	-0.4728	-0.2535
LDH	-0.4465	-0.3553	-0.2797
TGO	-0.1757	-0.6096	-0.5115

Tabel nr. 27: Corelații între adiponectina și Troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO

2.4. REZULTATELE PRIVIND MARKERII PROFILULUI LIPIDIC SI RELATIA CU MARKERII DE NECROZA MIOCARDICA

2.4.1.Colesterol total

Numeroase studii ale ultimilor decenii au aratat ca, in cazul pacientilor cu infarct miocardic acut, nivelul seric al lipidelor trebuie evaluat in primele 24 de ore de la debutul simptomelor, deoarece, dupa acest interval de timp, valorile obtinute nu mai reflecta adevaratul status al pacientului, detectandu-se concentratii serice mai scazute. Acest lucru a fost atribuit reactiilor de faza acuta ce se dezvolta in primele ore de la debutul infarctului miocardic acut, cu aparitia diverselor raspunsuri locale si sistemice. Aceasta scadere a markerilor profilului lipidic nu este permanenta, ci s-a remarcat revenirea la nivelul de dinaintea debutului infarctului miocardic la 2 – 3 luni dupa evenimentul acut .

Datele studiului nostru au aratat o crestere a nivelului seric de colesterol total la pacientii cu infarct miocardic acut in comparatie cu lotul martor, aceasta crestere atingand nivelul de semnificatie statistica in cazul grupului Femei Pacient si Total Pacient .

COLESTEROL TOTAL (mg/dl)		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	200.8	234.2
dev. Std.	17.69997	38.03574
p		0.005623

Tabel nr. 28: Valoarea plasmatică a colesterolului total

COLESTEROL TOTAL (mg/dl)		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	192.2	229.81818
dev. Std.	18.61988	39.17861
p		0.031634

Tabel nr. 29: Valoarea plasmatică a colesterolului total la sexul feminin

COLESTEROL TOTAL (mg/dl)		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	209.4	236.73684
dev. Std.	13.16435	38.2039
p		0.067284

Tabel nr. 30: Valoarea plasmatică a colesterolului total la sexul masculin

Din punct de vedere al corelațiilor cu markerii de necroza cardiaca, studiul a aratat: - o corelatie pozitiva moderata cu TGO in cazul grupului Barbatii Pacient; - o corelatie pozitiva slaba cu Troponina T inalt sensibila in cazul grupului Barbatii Pacient si Total Pacient, cu CK-MB in cazul grupului Barbatii Pacient si Total Pacient, cu LDH in cazul grupului Barbatii Pacient si cu TGO in cazul grupului Total Pacient; - o corelatie negativa slaba cu Troponina T inalt sensibila in cazul grupului Femei Pacient, cu CK MB in cazul gupului Femei Pacient, cu LDH in cazul grupului Femei Pacient si Total Pacient si cu TGO in cazul grupului Femei pacient

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	-0.1304	0.4423	0.3339
CK-MB	-0.1335	0.2664	0.1474
LDH	-0.4189	0.196	-0.1078
TGO	-0.129	0.5029	0.3694

Tabel nr. 31: Corelații între colesterol total și Troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO

2.4.2.LDL Colesterol

Este confirmat, prin studiile ultimilor ani, ca LDL-colesterolul este factor major de risc pentru bolile cardiovasculare.

Comparand valorile medii ale LDL-colesterolului la internare (cu lotul Martor), se constata o crestere a LDL-colesterolului seric in cazul pacientilor cu infarct miocardic acut, indiferent de sex, fara a atinge semnificatie statistica in cazul grupului Barbatii Pacient ($p = 0.099252$). Indiferent ca vorbim de lotul martor sau cel de studiat, barbatii au prezentat valori serice mai crescute comparativ cu femeile.

LDL COLESTEROL (mg/dl)		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	104.6	129.9
dev. Std.	10.17841	32.07249
p		0.009844

Tabel nr. 32: Valoarea plasmatică a LDL Colesterol

LDL COLESTEROL (mg/dl)		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	98.8	126.81818
dev. Std.	4.54973	27.81301
p		0.022627

Tabel nr. 33: Valoarea plasmatică a LDL Colesterol la sexul feminin

LDL COLESTEROL (mg/dl)		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	110.4	131.68421
dev. Std.	11.32696	34.90472
p		0.099252

Tabel nr. 34: Valoarea plasmatică a LDL Colesterol la sexul masculin

Corelațiile între LDL-colesterol și markerii de necroză miocardică au aratat următoarele: - o corelație pozitivă moderată cu Troponina T înalt sensibilă și cu TGO în cazul grupului Barbați Pacient; - o corelație pozitivă slabă cu Troponina T înalt sensibilă în cazul grupului Total Pacient, cu CK-MB în cazul grupului Barbați Pacient și Total Pacient, cu LDH în cazul grupului Barbați Pacient și cu TGO în cazul grupului Total Pacient; - o corelație negativă moderată cu CK-MB în cazul grupului Femei Pacient, - o corelație negativă slabă cu Troponina T înalt sensibilă în cazul grupului Femei Pacient, cu LDH în cazul grupului Femei Pacient și Total Pacient și cu TGO în cazul grupului Femei Pacient

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	-0.3494	0.61	0.4741
CK-MB	-0.503	0.415	0.1797
LDH	-0.4618	0.1808	-0.0919
TGO	-0.3661	0.5155	0.4294

Tabel nr.35 : Corelații între LDL Colesterol și Troponina t înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO

2.4.3.HDL Colesterol

Numeroase studii epidemiologice ale ultimilor ani au aratat o relație invers proporțională între HDL-colesterol și incidența bolilor cardiovasculare. Nivelul seric scăzut al HDL-colesterolului este unul din markerii sindromului X metabolic.

Datele studiului nostru au demonstrat o scădere semnificativă statistic a HDL-colesterolului seric în cazul pacienților cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în grupul Total Pacient și Femei Pacient, în timp ce nivelul acestuia în grupul Bărbați Pacient prezintă o scădere ușoară față de lotul martor, fără a atinge semnificație statistică .

HDL COLESTEROL (mg/dl)		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	51	44
dev. Std.	8.32666	0.43932
p		0.001971

Tabel nr. 36: Valoarea plasmatică a HDL Colesterol

HDL COLESTEROL (mg/dl)		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	56	45.72727
dev. Std.	5.47723	5.04164
p		0.001227

Tabel nr. : Valoarea plasmatică a HDL Colesterol la sexul feminin

HDL COLESTEROL (mg/dl)		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	46	43
dev. Std.	7.96869	5.53775
p		0.167403

Tabel nr. 37: Valoarea plasmatică a HDL Colesterol la sexul masculin

Datele studiului au permis corelarea nivelului seric de HDL-colesterol cu markerii de necroza miocardica. S-a obtinut : - o corelatie negativa moderata cu Troponina T inalt sensibila si TGO in cazul grupului Barbatii Pacient; - o corelatie negativa slaba cu Troponina T inalt sensibila in cazul grupului Total Pacient, cu CK-MB in cazul grupului Barbatii Pacient si Total Pacient, cu LDH in cazul grupului Barbatii Pacient si cu TGO in cazul grupului Total Pacient; - o corelatie slab pozitiva cu markerii de necroza miocardica in cazul grupului Femei Pacient.

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	0.2488	-0.5203	-0.4159
CK-MB	0.4674	-0.3815	-0.1296
LDH	0.1658	-0.2012	0.0018
TGO	0.4214	-0.5293	-0.4051

Tabel nr. 38: Corelații între HDL Colesterol și Troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO

2.4.4. Trigliceride

Numeroase studii ale ultimelor decenii au aratat asocierea dintre nivelul seric crescut de trigliceride si bolile cardiovasculare. Importanta masurarii trigliceridelor este demonstrata si de introducerea acestora in definirea sindromului X metabolic. Cu toate acestea, masura in care trigliceridele promoveaza direct boala cardiovasculara sau reprezinta doar un biomarker de risc, suscita inca dezbateri intense. Meta-analize ale ultimilor ani tind sa situeze valoarea trigliceridelor serice in categoria predictorilor independenti pentru bolile cardiovasculare.

Pacientii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST au prezentat la internare nivele serice ale trigliceridelor superioare celor masurate in cadrul Lotului Martor, atingand insa semnificatie statistica doar in cazul grupului Total Pacient .

TRIGLICERIDE (mg/dl)		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	135.8	181.13333
dev. Std.	16.75178	58.56722
p		0.010794

Tabel nr. 39: Valoarea plasmatică a trigliceridelor

TRIGLICERIDE (mg/dl)		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	129	161.81818
dev. Std.	18.50676	50.56643
p		0.093551

Tabel nr. 40: Valoarea plasmatică a trigliceridelor la sexul feminin

TRIGLICERIDE (mg/dl)		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	142.6	178.89474
dev. Std.	13.16435	71.78277
p		0.139915

Tabel nr.41 : Valoarea plasmatică a trigliceridelor la sexul masculin

Din punct de vedere al corelatiilor cu markerii de necroza miocardica, datele obtinute au aratat : - o corelatie pozitiva moderata cu CK-MB si TGO in cazul grupului Barbatii Pacient; - o corelatie pozitiva slaba cu Troponina T inalt sensibila in cazul ambelor sexe, cu CK-MB in cazul grupului Femei Pacient si Total Pacient, cu LDH in cadrul grupului Barbatii Pacient si cu TGO in cazul grupului Total Pacient; - o corelatie negativa slaba cu LDH in cazul grupului Femei Pacient si Total Pacient si cu TGO in cazul grupului Femei Pacient (tabel 42)

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	0.0511	0.378	0.2969
CK-MB	0.016	0.5157	0.315
LDH	-0.1715	0.2288	-0.0008
TGO	-0.0102	0.5406	0.4409

Tabel nr. 42: Corelații între trigliceride și Troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO

2.4.5. Apolipoproteina B

Datele analizate în cadrul studiului au demonstrat o creștere semnificativă statistic a nivelului seric de apolipoproteina B în cazul pacienților cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Aceasta creștere a existat în ambele subgrupe – Femei Pacient, Barbați Pacient-, dar fără a atinge semnificație statistică în cazul grupului Barbați Pacient .

APOLIPOPROTEINA B (g/l)		
prelucrare statistică	Martor	Total Pacient
med. Art.	1.189	1.67233
dev. Std.	0.23024	0.5734
p		0.006957

Tabel nr. 43: Valoarea plasmatică a apolipoproteinei B

APOLIPOPROTEINA B (g/l)		
prelucrare statistică	Femei Martor	Femei Pacient
med. Art.	1.16	1.66182
dev. Std.	0.24083	0.48064
p		0.023263

Tabel nr. 44: Valoarea plasmatică a apolipoproteinei B la sexul feminin

APOLIPOPROTEINA B (g/l)		
prelucrare statistică	Bărbați Martor	Bărbați Pacient
med. Art.	1.218	1.67842
dev. Std.	0.24325	0.63346
p		0.06498

Tabel nr. 45: Valoarea plasmatică a apolipoproteinei B la sexul masculin

Corelațiile cu markerii de necroza cardiacă au demonstrat : - o corelație pozitivă puternică cu Troponina T înalt sensibilă în cazul grupului Barbați Pacient; - o corelație pozitivă moderată cu Troponina T înalt sensibilă în cazul grupului Total Pacient, cu CK-MB în cazul grupului Barbați Pacient și Total Pacient și cu TGO în cazul grupului Barbați Pacient și Total Pacient; - o corelație pozitivă slabă cu CK-MB în cazul grupului Femei Pacient, cu LDH în cazul grupului Barbați Pacient și Total Pacient și cu TGO în cazul grupului Femei Pacient

Parametru	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Pacient
Troponina T hs	-0.0022	0.7606	0.6349
CK-MB	0.2057	0.6199	0.5181
LDH	-0.0966	0.3011	0.1273
TGO	0.06	0.6592	0.601

Tabel nr. : 46 Corelații între apolipoproteina B și Troponina T înalt sensibilă, CK-MB, LDH și TGO

2.5.CORELATII INTRE MARKERII STUDIATI

Conform tabelului 47 există o corelație negativă puternică între adiponectină și colesterol total în cazul grupului de femei martor ($r = -0,55$) și în cazul lotului martor total ($r = -0,6$) și una moderat negativă în cazul grupului de bărbați pacient ($r = -0,28$). Între adiponectină și HDL colesterol a existat o corelație pozitivă puternică în cazul grupului de femei martor ($r = 0,56$) și una moderat pozitivă în cazul grupului de bărbați pacient ($r = 0,42$), total martor ($r = 0,42$) și total pacient ($r = 0,39$). Corelație puternic negativă a existat între adiponectină și LDL colesterol în cazul grupului bărbați martor ($r = -0,77$), total martor ($r = -0,64$) și una moderat negativă în cazul grupului bărbați pacient ($r = -0,49$) și total pacient ($r = -0,36$). Între adiponectină și trigliceride s-a găsit o corelație negativă puternică în cazul grupului femei martor ($r = -0,53$), grupului femei pacient ($r = -0,58$) și una moderat negativă în cazul grupului total martor ($r = -0,41$) și total pacient ($r = -0,38$). Corelație puternic negativă cu proteina C reactivă înalt sensibilă a existat în cazul grupului bărbați martor ($r = -0,66$), bărbați pacient ($r = -0,89$), total pacient ($r = -0,64$). Corelație puternic negativă cu troponina T înalt sensibilă s-a înregistrat în cazul grupului femei pacient ($r = -0,57$), bărbați pacient ($r = -0,86$) și total pacient ($r = -0,74$).

	Femei Martor	Bărbați Martor	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Martor	Total Pacient
Colesterol total mg/dl	-0.55	-0.02	0.02	-0.28	-0.6	-0.19
HDL mg/dl	0.56	-0.75	0.14	0.42	0.42	0.39
LDL mg/dl	0.22	-0.77	-0.12	-0.49	-0.64	-0.36
Trigliceride mg/dl	-0.53	0.57	-0.58	-0.3	-0.41	-0.38
PCR hs mg/l	-0.05	-0.66	0.04	-0.89	-0.24	-0.64
Troponina T hs pg/dl	-0.23	-0.11	-0.57	-0.86	-0.08	-0.74

Tabel 47: Corelație între adiponectină și profil lipidic, proteina C reactivă înalt sensibilă și troponină T înalt sensibilă între grupurile studiate

Conform tabelului 48 există o corelație negativă moderată între homocisteina și fibrinogen în cazul grupului de femei martor ($r = -0.5115$), una moderat pozitivă în cazul lotului bărbați martor ($r = 0.7225$), femei pacient ($r = 0.4062$) și una slab negativă în cazul grupului de bărbați pacient ($r = 0.0522$), total martor ($r = 0.0831$) și total pacient ($r = 0.068$). Între homocisteina și HDL colesterol a existat o corelație pozitivă moderată în cazul grupului de femei martor ($r = 0.7891$), bărbați martor ($r = 0.5848$), una slab pozitivă în cazul grupului de femei pacient ($r = 0.3845$), total martor ($r = 0.261$) și una slab negativă în cazul grupului bărbați pacient ($r = -0.1238$) și total pacient ($r = -0.0856$). Corelație moderat pozitivă a existat între homocisteina și LDL colesterol în cazul grupului bărbați martor ($r = 0.7549$), total martor ($r = 0.511$), una moderat negativă în cazul grupului femei pacient ($r = -0.8021$), și una slab pozitivă în cazul grupului femei martor ($r = 0.0043$), bărbați pacient ($r = 0.2249$) și total pacient ($r = 0.0716$).

	Femei Martor	Bărbați Martor	Femei Pacient	Bărbați Pacient	Total Martor	Total Pacient
Fibrinogen mg/dl	-0.5115	0.7225	0.4062	0.0522	0.0831	0.068
HDL mg/dl	0.7891	0.5848	0.3845	-0.1238	0.261	-0.0856
LDL mg/dl	0.0043	0.7549	-0.8021	0.2249	0.511	0.0716

Tabel 48 : Corelatii intre homocisteina si fibrinogen, HDL-colesterol, LDL-colesterol intre grupurile studiate

3.CONCLUZII

1. Markerii de necroza miocardica (Troponina T inalt sensibila, CK-MB, LDH, TGO) sunt crescuti semnificativ statistic ($p < 0,05$) la pacientii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, indiferent de sex sau varsta
2. Folosirea testului pentru Troponina T inalt sensibila îmbunătățește acuratețea de diagnostic la pacientii cu suspiciune de IMA, în timp ce un rezultat negativ are, de asemenea, o mare valoare predictiva negativa.
3. Cercetarea si testarea markerilor cardiaci (vechi sau noi), continuă să evolueze în funcție de aparitia unor tehnologii îmbunătățite, precum și in functie de rezultatele studiilor clinice efectuate în randul pacientilor cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST
4. Utilizarea combinată a acestor markeri poate furniza informații valoroase pentru clinicieni în diagnosticul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST în contextul unor linii comune de evaluare si tratament date de ghidurile de specialitate
5. Măsurarea troponinei T inalt sensibila este mai specifica decât CK-MB pentru diagnosticul de infarct miocardic acut și mai sensibila pentru detectarea leziunilor miocardice minore, și putem sugera că acest test va înlocui în cele din urmă nevoia de masurare a CK-MB
6. In ceea ce priveste fractiunile lipidice, determinate in primele 12 ore de la internare, studiul nostrum confirma datele din literatura de specialitate : la pacientii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST se inregistreaza o crestere semnificativ statistic a colesterolului total, LDL-colesterolului si trigliceridelor fata de lotul martor, in timp ce in cazul HDL-colesterol s-a inregistrat o scadere semnificativa statistic
7. Studiul nostru a arătat o corelație negativă între adiponectină și colesterol total, LDL colesterol, trigliceride, și una pozitivă între adiponectină și HDL colesterol, indicând adiponectina ca factor protector în cadrul profilului de risc al pacientului.
8. Corelația negativă existentă între adiponectină și troponina T înalt sensibilă poate fi o demonstrație a acumulării crescute a adiponectinei la nivel vascular subendotelial, în incercarea de reparare și limitare a zonei de infarct.
9. Reactantii de faza acuta prezinta o crestere semnificativa la toti pacientii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST fata de lotul martor
10. Infarctul miocardic se însoțește de răspuns acut major al proteinei C reactive. Studiile efectuate relativ recent au arătat ca proteina C reactivă și bolile cardiovasculare sunt legate prin complement: proteina C reactivă induce expresia moleculelor de adeziune în celulele endoteliale umane. Constatările acestea susțin presupunerea că proteina C reactivă joacă un rol direct în promovarea componentei inflamatorii a aterosclerozei.
11. Studiul nostru a demonstrat corelația negativă între adiponectină și proteina C reactivă înalt sensibilă, respectiv TNF-alfa, în primele ore ale infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, ceea ce susține ideea efectului anti-inflamator al adiponectinei.
12. Legătură strânsă între nivelele serice ale fibrinogenului și colesterolului LDL sugerează că riscul crescut de boli cardiovasculare asociate cu concentrații crescute de LDL poate fi mediată în parte de fibrinogen.
13. In primele ore de la debutul infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST a existat o creștere a nivelului seric de homocisteina, care poate fi considerata un factor de risc independent pentru boala cardiaca ischemica, similar cu dislipidemia.

14. Nivelele serice crescute de TNF- α inca de la debutul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, ne fac să credem că intervenția terapeutică pe acest marker poate fi un obiectiv pentru studii viitoare.
15. Studii anterioare au aratat ca o scădere a nivelurilor proteinei C reactive se poate realiza cu ajutorul statinelor, iar acest lucru pare să fie asociat cu un prognostic mai bun al pacienților cu infarct miocardic acut. Un posibil rol pentru proteina C reactiva în ghidarea tratamentului pacientului cu STEMI ar putea să faca subiectul unor lucrări viitoare.
16. Valorile plasmatice de la internare ale fibrinogenului, precum și corelația puternic pozitivă cu LDH, reflectă activitatea inflamatorie crescută în faza acută a infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST și, similar datelor din literatura de specialitate, situează fibrinogenul în categoria factorilor de risc independenți pentru boala cardiacă ischemică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. Ross R, Fuster V. "The pathogenesis of atherosclerosis". In Fuster V, Ross R, Topol EJ : Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia - New York. Lippincott-Raven, 1996, vol 1, pp 441–462.
2. Levenson JW et al. "Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors". Preventive Cardiology, 2002; 5:188–99 (onlinelibrary.wiley.com)
3. Ridker PM. "Evaluating novel cardiovascular risk factors". 1999, Ann Intern Med, 130:933-937 (annals.org)
4. Göran K Hansson. "Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis". Br Heart J. 1993 January; 69(1 Suppl): S38–S41 (pubMed).
5. Hansson GK, Libby P. "The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword". 2006, Nat Rev Immunol, 6:508-519
6. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. "Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis". 2002, Circ Res, 91:281-291
7. Kovanen PT. "Mast cells: multipotent local effector cells in atherothrombosis". 2007, Immunol Rev, 217:105-122
8. Libby P, Shi GP. "Mast cells as mediators and modulators of atherogenesis". 2007, Circulation, 115:2471-2473.
9. Croce K, Libby P. "Interwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis". 2007, Curr Opin Hematol, 14:55-61
10. Ross R. "The pathogenesis of atherosclerosis - An update". 1986, N Engl J Med, 314:488–500.
11. Ross R. "Atherosclerosis: A defense mechanism gone awry". 1993, Am J Pathol, 143:987–1002 (pubMed)
12. Jonasson L, Holm J, Skall O, Bondjers G, and Hansson GK. "Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque". 1986, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 6: 131–138 (ahajournals.org)
13. Witztum JL, Steinberg D. "Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis". 1991, J. Clin. Invest., 88: 1785–1792 (PMC).
14. Williams KJ, Tabas I. "The Response-to-Retention Hypothesis of Early Atherogenesis". 1995, Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 15 (5): 551–61 (ahajournals.org).
15. Nievelstein PFEM, Fogelman AM, Mottino G, Frank JS. "Lipid accumulation in rabbit aortic intima 2 hours after bolus infusion of low density lipoprotein. A deep-etch and immunolocalization study of ultrarapidly frozen tissue". 1991, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 11: 1795–1805 (pubMed)
16. Ylä-Herttuala S, et al. "Glycosaminoglycans and apolipoproteins B and A-I in human aortas. Chemical and immunological analysis of lesion-free aortas from children and adults". 1985, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 7: 333–340 (ahajournals.org)
17. Kosuge, M; Kimura K, Ishikawa T et al. "Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction". 2006, Circulation Journal, 70 (3): 222–226.
18. McFarlane PW. "Age, sex and the ST amplitude in health and disease". 2001, J Electrocardiol, 34 : S35-S41
19. David C Gaze, Paul O Collinson. "Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance". Ann Clin Biochem July 2008 vol. 45 no. 4 349-355
20. Ghidul Serviciilor Medicale al Laboratoarelor Synevo, ed a II-a. Markerii cardiaci, 219-223

21. Brett J, Gerlach H, Nawroth P, Steinberg S, Godman G, Stern D. "Tumor necrosis factor/cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins". *J Exp Med* 1989;169: 1977-91 (rupress.org)
22. Piper HM, Schwartz P, Spahr R, Hütter JF, Spieckermann PG. "Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage". *J Mol Cell Cardiol* 1984;16: 385-8 (sciencedirect.com)
23. Tillett WS, Francis T. "Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus". 1930, *J. Exp. Med.* 52 (4): 561–71 (rupress.org).
24. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. "C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women". 2000, *N. Engl. J. Med.*, 42:836-843
25. Kitpatric ES, Keevil BG, Jagger C, et al. "Determination of raised CPR concentration in Type 1 diabetes". 2000, *Q. J. Med.*, 93:231-236
26. Kadokami T, McTiernan CF, Kubota T, Frye CS, Feldman AM. "Sex-related survival differences in murine cardiomyopathy are associated with differences in TNF-receptor expression". *J Clin Invest.* 2000; 106: 589–597.
27. Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A, Dawood F, Wen WH, Shou Z, Liu P. "Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- α in postinfarction dysfunctional myocardium". *Circulation.* 1999; 99: 1492–1498.