

# PACIENȚII CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ PREZINTĂ VALORI CRESCUTE ALE MARKERILOR OXIDATIVI ȘI INFLAMATORI ASOCIAȚI ATEROSCLEROZEI

*Patients with systemic scleroderma present high values of oxidative and inflammatory markers associated to atherosclerosis*

Dr. Roxana Sfrent-Cornățeanu<sup>1,2</sup>, Dr. Daniela Opreș<sup>1,3</sup>, Dr. F. Berghea<sup>1,3</sup>, Dr. Carina Mihai<sup>1,4</sup>,  
Dr. R. Ionițescu<sup>4</sup>, Dr. Gabriela Manea<sup>5</sup>, Dr. Daciana Marta<sup>5</sup>, Dr. C. Bâră<sup>1,2</sup>, Prof. V. Stoica<sup>4</sup>,  
Prof. Ruxandra Ionescu<sup>1,3</sup>, Dr. Elena Moldoveanu<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Cercetare în Boli Reumatologice, <sup>2</sup>Catedra de Fiziopatologie și Imunologie

<sup>3</sup>Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului „Sf. Maria“

<sup>4</sup>Clinica de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului „Dr. I. Cantacuzino“,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“

<sup>5</sup>Institutul Național de Patologie „V. Babeș“, București

## Rezumat

Sclerodermia sistemică (ScS) este o boală heterogenă care presupune o implicare precoce a endoteliului vascular. Disfuncția endotelială joacă un rol central atât în sclerodermie cât și în ateroscleroză. Scopul acestei lucrări a fost să investigăm relația dintre unii markeri ai oxidării și inflamației recunoscuți ca fiind asociați disfuncției endoteliale din ateroscleroză, la pacienții cu ScS. Datele noastre arată că pacienții cu sclerodermie sistemică au valori semnificativ crescute ale markerilor oxidativi și inflamatori asociați aterogenezei.

**Cuvinte cheie:** sclerodermie sistemică, stres oxidativ, ateroscleroză

## Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a heterogeneous disease with early involvement of the vascular endothelium. Endothelial dysfunction plays a central role in SSc and also in atherosclerosis. Our goal was to investigate the relationship between some markers of oxidation and inflammation recognized as being correlated with atherosclerosis and endothelial dysfunction in SSc patients. We found that SSc patients had significantly increased levels of ATSC-associated oxidative and inflammatory biomarkers, which may lead to an increased risk of cardiovascular events, even in the absence of any other traditional risk factor.

**Key words:** systemic sclerosis, oxidative stress, atherosclerosis

Adresă de corespondență:

Dr. Roxana Sfrent-Cornățeanu, Centrul de Cercetare în Boli Reumatologice, Spitalul „Sfânta Maria“, Bd. Ion Mihalache 37-39,

Sector 1, București

email: roxanasfrent@gmail.com

## INTRODUCERE

Sclerodermia sistemică (ScS) este o boală care implică încă din fazele precoce o vasculopatie asociată cu disfuncție endotelială. Microvascularizația este prima afectată (1,2), dar, în ultima decadă, un număr tot mai mare de lucrări abordează și afectarea vaselor mari în ScS (3,4,5). În ultimii ani, existența aterosclerozei (ATSC) accelerate, precoce, subclinice la pacienții ScS a fost dovedită pe baza unor markeri biochimici specifici (6,7) dar și prin dovezi bioptice și imagistice care confirmă prezența leziunilor specifice (5,8,9).

Existența disfuncției endoteliale caracteristice ATSC precoce a fost descrisă pe larg în alte boli reumatologice autoimune inflamatorii, cum ar fi poliartrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic. Această anomalie precede manifestările clinice ale bolii și, în cazul identificării precoce, poate deveni ținta unor tratamente preventive (10,11, 12,13). Întrucât atât în ScS, cât și în ATSC apariția disfuncției endoteliale în micro- și macrovascularizație implică procese inflamatorii și oxidative, am presupus că pacienții sclerodermici dezvoltă o ATSC accelerată subclinică din cauza exacerbării acestor procese. Pentru a verifica această ipoteză, ne-am propus să studiem la pacienții cu ScS o serie de biomarkeri ai inflamației și oxidării asociați cu ATSC. Astfel, am investigat următorii biomarkeri ai oxidării asociați cu dezvoltarea ATSC: LDL oxidat (LDLox), mieloperoxidaza (MPO) și albumina modificată de ischemie (IMA).

Unul dintre factorii cei mai importanți în declanșarea și progresia leziunii ATSC îl reprezintă LDLox (14). LDL pot fi modificate prin oxidare, rezultând LDLox, care reprezintă cel mai important agent etiologic al lezării endoteliale în cadrul procesului de aterogeneză. Numeroase studii au arătat că valorile crescute ale LDLox se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a ATSC, atât prin mecanism oxidativ, cât și prin amplificarea răspunsului inflamator (15,16). Este de presupus că prezența stresului oxidativ la pacienții ScS va determina creșterea concentrației LDLox – parametru asociat în mod tradițional cu ATSC.

Un marker al oxidării și inflamației este și mieloperoxidaza (MPO), enzimă cu rol activ în inducerea și evoluția disfuncției endoteliale. Ea este eliberată în plasmă de leucocitele polimorfonucleare activate și este implicată în activarea metaloproteinazelor (17) și în oxidarea lipidelor (18).

MPO consumă catalitic oxidul de azot, reducându-i biodisponibilitatea și diminuându-i ca urmare funcțiile anti-inflamatoare și vasodilatatoare (19). MPO a fost asociată cu apariția bolii coronariene (20). Creșterea valorilor activității enzimaticice ale MPO la bolnavii cu boli cardiovasculare (21, 22) a fost utilizat ca marker de risc pentru evenimente cardiace (23). Până acum, după cunoștințele noastre, nu există nici un studiu în bazele internaționale comune de date referitor la activitatea MPO la bolnavii ScS.

Albumina poate suferi în cursul episoadelor de ischemie, și mai ales în reperfuzie, prin procese oxidative, o modificare a capătului N-terminal, rezultând un produs denumit „albumina modificată de ischemie“ (*ischemia modified albumin, IMA*). Concentrațiile IMA s-au dovedit a fi un nou marker al ischemiei miocardice (24,25). Având în vedere că în ScS vasospasmul produce frecvent episoade de ischemie/reperfuzie (I/R) și, consecutiv, de disfuncție endotelială mediată oxidativ, IMA a fost studiată în scopul evidențierii unei afectări miocardice de cauză ischemică la pacienții ScS (26). Borderie D. și col. (26) au semnalat o creștere a concentrațiilor IMA la pacienții cu ScS, necorelată însă cu scorul de perfuzie miocardică, aceasta sugerând că valorile crescute ale IMA nu se datorează numai ischemiei miocardice.

Dintre biomarkerii inflamației asociați cu procesul aterosclerotic am ales să studiem la pacienții ScS fosfolipaza A2-asociată LDL (Lp-PLA2), interleukina 6 (IL-6) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF $\alpha$ ).

Fosfolipaza A2 asociată LDL (Lp-PLA2) este un marker al inflamației recunoscut recent, enzima fiind implicată în eliberarea mediatorilor inflamației (27). Lp-PLA2 este o enzimă secretată de celulele implicate în procesul aterogenetic (monocite, macrofage, limfocite T și mastocite). Lp-PLA2 hidrolizează și inactivează factorul de activare plachetară și fosfolipidele din LDL oxidat, formând lizofosfatidilcholina și acizi grași liberi oxidați, compuși cu activitate proaterogenică (28, 29). Studii recente găsesc asocieri pozitive între Lp-PLA2 și dezvoltarea ATSC, indicând Lp-PLA2 ca factor predictiv pentru boala coronariană (30,31). Până acum, nu avem cunoștință despre existența unui studiu care să testeze vreo corelație între Lp-PLA2 și ScS.

Unii dintre cei mai cunoscuți markeri ai inflamației sunt citokinele proinflamatorii – IL-6 și

TNF- $\alpha$ . Există numeroase studii care au arătat asocierea ATSC cu valori circulante crescute atât ale IL-6 (31,32, 33), cât și ale TNF- $\alpha$  (34, 35). De asemenea, au fost raportate valori crescute ale acestor citokine la bolnavii ScS (36, 37, 38). Mai mult, chiar echipa noastră a publicat în 2007 un studiu-pilot al influenței unuia dintre polimorfismele genice implicate în reglarea secreției IL-6 asupra susceptibilității/ evoluției ScS (39).

Obiectivul studiului a fost investigarea markerilor oxidativi și inflamatori asociați cu ATSC, la pacienții cu ScS.

## MATERIAL ȘI METODE

Am măsurat activitățile MPO, ale Lp-PLA2 și concentrațiile plasmatiche ale IMA prin metode spectrofotometrice. Concentrațiile plasmatiche ale IL-6 și ale TNF- $\alpha$  au fost măsurate prin tehnica ELISA. Testarea LDLox s-a făcut prin imunoanaliză enzimatică în faza solidă.

Au fost incluși în studiu, cu acordul lor exprimat în urma unei informări explicite, 22 de pacienți consecutivi cu ScS, internați în clinicile reumatologice bucureștene aparținând Centrului de Cercetare în Boli Reumatologice (Spitalul Clinic „Sf. Maria” și Spitalul Clinic „Dr. Ion Cantacuzino”). Diagnosticul de ScS a fost bazat pe opinia expertului (medic specialist sau primar reumatolog). Pacienții au avut o vârstă medie de 51,1 $\pm$ 11,7 ani, și au fost în proporție de 86,36% femei, iar caracteristicile lor demografice, clinice și paraclinice sunt prezentate în tabelul 1. Lotul martor a fost constituit din 44 subiecți clinic sănătoși, cu vârstă

medie de 35,3 $\pm$ 7,2 ani, dintre care 86,7% au fost femei. Au fost excluși pacienții care prezentau factori de risc tradiționali pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare (fumători, diabetici, concentrații lipidice serice crescute, hipertensiune arterială și obezitate). Pacienții studiați au fost împărțiți conform criteriilor lui Le Roy în cei cu ScS cu afectare cutanată difuză (ScS-dc) și cei cu ScS cu afectare cutanată limitată (ScS-lc) (40). Evaluarea clinică a tuturor pacienților a fost efectuată conform recomandărilor Grupului European de Studiu al Sclerodermiei Sistemice (EScSG) (41) și a inclus cuantificarea extensiei afectării cutanate, prin scorul Rodnan modificat (42), cuantificarea activității bolii prin scorul recomandat de EScSG (43), precum și completarea de către fiecare pacient a chestionarului de evaluare a stării de sănătate (HAQ), prin care se evaluează disabilitatea (44).

Analiza statistică a fost realizată folosindu-se testul t pentru eșantioane independente, iar  $p < 0,05$  a fost considerat semnificativ. Datorită diferenței de vârstă dintre lotul martor și cel al pacienților, s-a efectuat corectarea rezultatelor prin determinarea corelației (Pearson) și a coeficienților de corelație parțială dintre parametrii studiați și statusul subiecților (bolnavi/sănătoși), controlând factorul vârstă. Relația dintre parametrii studiați s-a analizat prin coeficientul de corelație Pearson.

## REZULTATE

Investigarea markerilor stresului oxidativ asociați ATSC s-a făcut prin măsurarea activității enzimice a MPO, a concentrației plasmatiche a IMA

**Tabelul 1.** Caracteristicile demografice, clinice și paraclinice ale pacienților incluși în lotul de studiu (N = 22)

<b>Sex (% , nr)</b>	F	86,36% (19)
	M	12,5% (3)
<b>Durata bolii, ani (medie<math>\pm</math>DS)</b>		
<b>Formă timpurie (&lt;5ani)</b>		56,25%(12)
<b>Forme clinice (LeRoy)</b>	difuză	36,4% (14)
	limitată	63,6% (18)
<b>Afectare de organ/sistem</b>	fibroză pulmonară	47%
	hipertensiune pulmonară	18,5%
	ulcerații digitale	52,4%
<b>Autoanticorpi</b>	ANA	91,5%
	ACA	46,8%
	Scl-70	55,6%

ANA = anticorpi antinucleari; ACA = anticorpi anticentromer; Scl 70 = anticorpi anti Scl 70.

și a LDLox. Valorile medii ale activității enzimatică a MPO au fost semnificativ crescute la pacienți ( $296,77 \pm 28,85$  U/L) față de martori ( $253,50 \pm 14,87$  U/L), având un  $p < 0,001$  (tabelul 2). De asemenea, s-au înregistrat diferențe semnificative între concentrațiile LDLox obținute în lotul de bolnavi ( $346,72 \pm 121,78$ ), față de cele obținute la subiecții martori ( $42,33 \pm 30,72$ ). În ce privește IMA, deși s-au înregistrat concentrații serice mai crescute la pacienții ScS față de subiecții din lotul martor ( $70,00 \pm 12,13$  U/mL vs  $63,98 \pm 9,68$  U/mL), diferența a fost aproape de limita semnificației statistice, fără însă a o atinge ( $p < 0,07$ ; CI: 95%).

Faptul că lotul martor este semnificativ mai tânăr decât cel al pacienților a impus corectarea rezultatelor prin controlarea factorului vârstă. S-au înregistrat corelații Pearson semnificative între vârstă și nivelele MPO ( $r=0,27$   $p < 0,05$ ) și LDLox ( $r=0,45$ ,  $p < 0,01$ ). Coeficienții de corelație parțială obținuți prin controlarea pentru vârstă au avut valori semnificative (MPO/lot:  $r=0,61$ ;  $p < 0,01$ ; LDLox/lot:  $r=0,86$ ;  $p < 0,001$ ), arătând că deosebirile dintre cele două loturi nu sunt datorate numai vârstei, ci și bolii.

Investigarea markerilor inflamației asociați cu ATSC s-a făcut prin măsurarea activității enzimatică a Lp-PLA2, și a concentrațiilor plasmatică ale IL-6 și TNF- $\alpha$ . Activitatea enzimatică a Lp-PLA2 a avut valori semnificativ crescute la pacienții ScS față de martori ( $372,005 \pm 13,082$  U/L vs  $212,18 \pm 15,87$  U/L;  $p < 0,0001$ ), ca și concentrațiile plasmatică ale IL-6 și TNF- $\alpha$ , care au diferit în mod semnificativ între cele două loturi ( $44,25 \pm 23,75$  pg/mL vs  $6,06 \pm 4,03$  pg/mL respectiv  $70,95 \pm 33,73$  pg/mL vs  $3,47 \pm 3,3$  pg/mL) – rezultate prezentate în tabelul 2.

Din nou, diferența de vârstă dintre lotul martor și cel al pacienților a impus corectarea rezultatelor prin controlarea factorului vârstă, întrucât s-a înregistrat o corelație Pearson semnificativă între vârstă și Lp-PLA2 ( $r=0,28$ ,  $p < 0,05$ ). Coeficienții de corelație parțială obținuți prin controlarea pentru vârstă au avut valori semnificative (Lp-PLA2/lot:  $r=0,68$ ;  $p < 0,001$ ; IL-6/lot:  $r=0,79$ ;  $p < 0,001$ ; TNF- $\alpha$ /lot:  $r=0,85$ ,  $p < 0,001$ ), arătând că deosebirile dintre pacienții ScS și martorii sănătoși nu sunt datorate numai vârstei, ci și bolii.

Diferențe între cele două subseturi de pacienți (ScS-dc și ScS-lc) pentru markerii testați au fost evidențiate pentru valorile activității enzimatică a MPO, care a fost semnificativ crescută la pacienții cu forma difuză față de cei cu forma limitată ( $304,01 \pm 18,04$  U/L vs  $287,76 \pm 25,34$  U/L,  $p < 0,0001$ ), (vezi tabel 2). Nici unul dintre ceilalți parametri nu au prezentat diferențe semnificative între cele două subseturi.

Au fost făcute comparații între parametrii luați în discuție în grupul de bolnavi cu o vechime a bolii de mai puțin de 5 ani (“early ScS”) față de cei cu o vechime a bolii mai mare de 5,1 ani (tabelul 3). Această comparație a arătat că pentru concentrațiile IL-6 și TNF- $\alpha$  există o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri, cu valori mai mari în lotul de pacienți cu boală timpurie. O altă deosebire semnificativă statistic a fost nivelul mai scăzut al LDLox la acest grup, comparativ cu cel cu boală în stadiul evolutiv tardiv. Nu s-au înregistrat alte diferențe semnificative între cele două subseturi de pacienți (vezi tabelul 3).

Analiza statistică a markerilor oxidării și a celor ai inflamației luați în discuție în funcție de

**Tabelul 2.** Rezultatele investigării markerilor ATSC ai stresului oxidativ și al inflamației în relație cu ScS

		Pacienți ScS (N = 22)		Martori sănătoși (N = 44)	p
Markeri ai stresului oxidativ	MPO (U/L)	dc-ScS	lc-ScS		
			$304,01 \pm 18,04$	$287,76 \pm 25,34$	
		$296,77 \pm 28,85$		$253,50 \pm 14,87$	$p < 0,001$
	IMA (U/mL)	$70,00 \pm 12,13$		$63,98 \pm 9,68$	$p < 0,07$
	LDLox (U/L)	$346,72 \pm 121,78$		$42,33 \pm 30,72$	$p < 0,001$
Markeri ai inflamației	LP-PLA2 (U/L)	$372,00 \pm 13,08$		$212,18 \pm 15,87$	$p < 0,001$
	IL-6 (pg/mL)	$44,25 \pm 23,75$		$6,06 \pm 4,03$	$p < 0,001$
	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	$70,95 \pm 33,73$		$3,47 \pm 3,30$	$p < 0,001$

caracteristicile clinice și paraclinice a arătat că pacienții cu fibroză pulmonară diagnosticată pe radiografia pulmonară standard au nivele de MPO semnificativ mai mari decât cei fără:  $307,6 \pm 16,7$  vs  $284,8 \pm 32,4$  U/L.

Rezultatele sunt prezentate ca medie  $\pm$  deviație standard. LDL ox = LDL oxidat, MPO = mieloperoxidaza, IMA = albumina modificată de ischemie, LP-PLA2 = Fosfolipaza A2 asociată LDL, IL-6 = interleukina 6, TNF- $\alpha$  = factorul de necroză tumorală alfa.

Dintre markerii inflamației asociați cu ATSC s-a înregistrat o corelație pozitivă semnificativă statistic între Lp-PLA2 și scorul cutanat ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ). Nici un alt marker al inflamației nu s-a mai corelat cu vreun parametru clinic sau paraclinic al pacienților cu ScS.

Nu am găsit asocieri semnificative pentru nici unul dintre parametrii studiați cu: scorul cutanat (Rodnan modificat), prezența fenomenului Raynaud (absent la numai 2 dintre pacienții studiați), prezența ulcerărilor cutanate, prezența altor afectări viscerale sau de organ/sistem (cardiacă, articulară, musculară, renală) și activitatea bolii (scor EScSG/Valentini).

Rezultatele sunt prezentate ca medie  $\pm$  deviație standard. Scorul cutanat este evaluat după metoda Rodnan modificată (42). Scorul de activitate a bolii este calculat conform recomandărilor Grupului European de Studiu al Sclerodermiei Sistemice, EScSG (43). HAQ-DI este indicele de disabilitate al scorului HAQ, obținut prin completarea de către pacient a chestionarului de evaluare a stării de sănătate, HAQ (44). Rezultatele sunt pre-

zentate ca medie  $\pm$  deviație standard. LDL ox = LDL oxidat, MPO = mieloperoxidaza, IMA = albumina modificată de ischemie, LP-PLA2 = Fosfolipaza A2 asociată LDL, IL-6 = interleukina 6, TNF- $\alpha$  = factorul de necroză tumorală alfa.

Analiza de corelație a markerilor oxidării arată o strânsă corelație pozitivă între aceștia: MPO și IMA respectiv MPO și LDLox ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ; respectiv  $r=0,68$ ;  $p<0,001$ ) dar și între markerii oxidării și cei ai inflamației. Astfel, MPO și LDLox se corelează cu IL-6 ( $r=0,64$ ;  $p<0,001$  respectiv  $r=0,59$ ;  $p<0,001$ ), cu TNF- $\alpha$  ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$  respectiv  $r=0,79$ ;  $p<0,001$ ) și cu Lp-PLA2 ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$  respectiv  $r=0,93$ ,  $p<0,001$ ). Corelații pozitive există și între IMA și Lp-PLA2 și TNF- $\alpha$  ( $r=0,55$ ;  $p<0,001$  respectiv  $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ).

## DISCUȚII

Rezultatele obținute în setul de markeri ai oxidării asociați cu ATSC – LDLox, MPO și IMA – sugerează existența unui proces aterosclerotic precoce, subclinic, produs probabil prin mecanism oxidativ la bolnavii ScS, proces mai intens la pacienții cu forma cu afectare cutanată difuză decât la cei cu forma cu afectare cutanată limitată (vezi tabelul 2). Această ipoteză este puternic susținută de rezultatele obținute prin testarea MPO ( $296,77 \pm 28,85$  U/L la pacienți vs  $253,50 \pm 14,87$  U/L la martori;  $p<0,0001$ ) și a LDLox: ( $346,72 \pm 121,78$  la pacienți vs  $42,33 \pm 30,72$ ) și mai puțin prin cele obținute prin testarea IMA, unde diferența dintre loturi nu a atins pragul semnificației statistice ( $70,00 \pm 12,13$  U/mL la pacienți vs  $63,98 \pm 9,68$  U/mL la martori;  $p<0,07$ ).

**Tabelul 3.** Rezultatele investigării markerilor ATSC ai stresului oxidativ și ai inflamației în relație cu durata ScS (timpurie: debut în urmă cu cel mult 5 ani; tardivă: debut în urmă cu peste 5 ani)

	Pacienți ScS timpurie (N = 12)	Pacienți ScS tardivă (N = 10)	p
Vârsta, ani	45,9 $\pm$ 7,4	53,0 $\pm$ 11,3	<0,05
Scor cutanat	14,0 $\pm$ 7,6	9,2 $\pm$ 5,4	<0,05
Scor de activitate a bolii	3,00 $\pm$ 3,00	1,00 $\pm$ 1,00	<0,05
HAQ-DI	0,82 $\pm$ 0,67	1,03 $\pm$ 1,00	<0,05
LDLox (U/l)	328,2 $\pm$ 126,1	362,6 $\pm$ 125,6	<0,05
MPO ((U/l)	301,46 $\pm$ 22,64	286,9 $\pm$ 24,04	NS
IMA (U/mL)	73,0 $\pm$ 16,7	68,13 $\pm$ 9,10	NS
Lp-PLA2 (U/l)	374,44 $\pm$ 13,68	368,36 $\pm$ 136,45	NS
IL-6 (pg/mL)	55,65 $\pm$ 23,15	34,13 $\pm$ 20,35	<0,05
TNF $\alpha$ (pg/mL)	86,8 $\pm$ 35,6	57,5 $\pm$ 28,3	<0,05

Deși valorile activității enzimatică a MPO și ale concentrației LDLox cresc odată cu vârsta, după cum arată analiza de corelație, și deși lotul martor din studiul nostru a diferit semnificativ de cel al pacienților printr-o vârstă mai tânără, după controlul factorului vârstă, deosebirile reprezentate în tabelul 2 au rămas semnificative statistic, ceea ce atestă existența unui efect real al ScS, independent de vârstă, asupra acestor markeri oxidativi. Lipsa de asociere între markerii oxidativi (concentrațiile IMA și LDLox și activitatea MPO) și unii parametri clinici ai bolii care ar putea influența intensitatea producerii speciilor reactive de oxigen (durata bolii, scorurile cutanat-Rodnan modificat – și de activitate – Valentini – prezența fenomenului Raynaud, a ulcerărilor digitale etc.) ar putea fi explicată prin dimensiunea relativ redusă a lotului de subiecți incluși în studiu. Valorile MPO, superioare la subșetul ScS-de față de subșetul ScS-lc sugerează, așa cum era de așteptat, existența unor procese oxidative mai intense la pacienții cu afectare cutanată difuză.

Concentrațiile semnificativ crescute ale LDLox în grupul de pacienți cu o vechime a bolii mai mare de 5 ani față de cei cu o vechime a bolii mai mică sugerează o intensitate mai mare a proceselor oxidative în etapa tardivă a bolii. Acest aspect apare oarecum surprinzător, întrucât stadiul timpuriu al ScS este cel caracterizat prin activitate crescută a bolii și concentrații crescute ale reactanților de fază acută (45) și în consecință prin nivele mai mari ale markerilor oxidativi (26).

În studiul nostru, diferența concentrațiilor IMA între pacienți și martorii sănătoși nu a atins pragul semnificației statistice, poate și datorită numărului relativ mic de subiecți. În studiul lor, Borderie și colaboratorii au găsit valori semnificativ mai mari

ale IMA la bolnavii ScS față de martori, valori care s-au corelat cu durata mai scurtă a bolii și cu scorurile cutanate mai mari – acestea fiind mai frecvente la pacienții cu ScS timpurie (26), unde procesele oxidative sunt mai intense.

Studiul nostru obiectivează un nivel crescut al markerilor inflamației (IL-6, TNF- $\alpha$  și Lp-PLA2) la pacienții cu ScS în comparație cu martorii sănătoși, argumentând suplimentar prezența procesului inflamator în sclerodermia sistemică. Asocierea acestor markeri cu ScS se menține și după corectarea pentru factorul vârstă. Concentrațiile serice ale IL-6 și TNF- $\alpha$  au fost semnificativ mai mari la pacienții aflați în primii 5 ani de la debutul bolii, față de cei aflați la peste 5 ani de la debut, așa cum era de așteptat, știindu-se că etapele timpurii ale ScS sunt caracterizate prin inflamație mai intensă decât cele tardive (41). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele obținute în alte studii (36-38).

Așa cum era de așteptat, markerii oxidativi s-au corelat pozitiv și semnificativ cu cei ai inflamației, demonstrând încă o dată existența unei legături strânse între cele două procese.

În concluzie, lucrarea noastră arată că există un nivel crescut al proceselor oxidativ și inflamator în sclerodermia sistemică, procese care se intercorelează și care ar putea avea ca rezultat producerea unor manifestări precoce ale aterosclerozei. Procesele oxidative sunt mai intense la pacienții cu afectare cutanată difuză și la cei cu fibroză pulmonară evidențiable prin radiografia standard. Considerăm că sunt necesare studii prospective pe loturi mai mari de pacienți cu ScS pentru a evalua amploarea și semnificația clinică a afectării de tip aterosclerotic a sistemului circulator.

## BIBLIOGRAFIE

1. Seibold JR – Scleroderma and Raynaud's syndrome, in: Humes HD, "Kelley's Textbook of Internal Medicine", 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000:1392-1398
2. Schlez A, Kittel M, Braun S, et al – Endothelium-dependent regulation of cutaneous microcirculation in patients with systemic scleroderma. *J Invest Dermatol.* 2003,120:332-334
3. Veale DJ, Collidge TA, Belch J – Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 1995, 54:853–855
4. Ho M, Veale DJ, Eastmond C et al – Macrovascular disease in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis.* 2000, 59: 39–43
5. Matucci-Cerinic M, Fiori G, Grenbaum E, Shoenfeld Y – Macrovascular disease in systemic sclerosis, in: Furst D and Clements P: „Systemic sclerosis”, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2003: 241
6. Matucci-Cerinic M, Valentini G, Sorano GG et al – Blood coagulation, fibrinolysis and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis, *Semin Arthritis Rheum* 2003, 32: 285–292
7. Early atherosclerosis and autoantibodies to heat-shock proteins and oxidized LDL in systemic sclerosis, *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1108: 259-267
8. Fatini C, Gensini F, Sticchi E et al – High prevalence of ACE I/D and endothelial nitric oxide synthase glu298-Asp, but not of T-786-C polymorphism in systemic sclerosis, *Am J Med.* 2002, 112: 540–545
9. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M et al – Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis, *Ann N Y Acad Sci.* 2007, 1108: 283-290
10. S. Van Doornum, G. McColl, I. P. Wicks – Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002, 46: 862-273
11. Kaplan JM, McCune WJ – New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis, *Lance* 2003, 361:1068–1069
12. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK et al – Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 2003, 349: 2015–2047

13. **Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrel K et al** – Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus, *Arthr Rheum* 1999, 42: 51–60
14. **Steinberg D** – Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance, *J Biol Chem* 1997, 272: 2063-2066
15. **Griending KK, Alexander RW** – Oxidative stress and cardiovascular disease, *Circulation* 1997, 96: 3264-3265
16. **Geng Y-J, Libby P** – Evidence for apoptosis in advanced human atheroma: colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme, *Am J Pathol* 1995, 147: 251-266
17. **Fu X, Kassim SY, Parks W C et al** – Hypochlorous acid generated by myeloperoxidase modifies adjacent tryptophan and glycine residues in the catalytic domain of matrix metalloproteinase-7 (Matrilysin), *J Biol Chem* 2003, 278, 28403-28409
18. **Zheng L, Nukuna B, Brennan ML et al** – Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease, *J Clin Invest* 2004, 114:529-541
19. **Eiserich JP, Baldus S, Brennan M-L et al** – Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase, *Science* 2002, 296: 2391-2394
20. **Zhang R, Brennan M-L, Fu X et al** – Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease, *JAMA*, 2001,286.: 2136-2142
21. **Brennan ML, Penn MS, Van Lente F et al** – Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain, *N Engl J Med* 2003, 349:1595-1604
22. **Baldus S, Heeschen C, Meinertz T et al** – Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes, *Circulation* 2003, 108:1440-1445
23. **Cayley WE Jr** – Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain, *N Engl J Med* 2004, 350:516-518
24. **Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR et al** – Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study, *Clin Chem* 2001,47:464-470
25. **Bar-Or D, Lau E, Winkler JV** – A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as marker for myocardial ischemia—a preliminary report, *J Emerg Med* 2000,19:311-315
26. **Borderie D, Allanore Y, Meune C et al** – High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis, *Clin Chem* 2004; 50: 2190-2193
27. **Ninio E** – Phospholipid mediators in the vessel wall: involvement in atherosclerosis, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005, 8:123-131
28. **Leitinger N, Watson AD, Hama SY et al** – Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis. Potential involvement of biologically active oxidized phospholipids, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:1291-1298
29. **Sartipy P, Camejo G, Svensson L, Hurt-Camejo E** – Phospholipase A2 modification of low density lipoproteins forms small high density particles with increased affinity for proteoglycans and glycosaminoglycans, *J Biol Chem* 1999;274: 25913-25920
30. **Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K et al** – Circulating levels of secretory type II phospholipase A2 predict coronary events in patients with coronary artery disease, *Circulation* 1999, 100:1280-1284
31. **Yudkin J S, Kumari M, Humphries S E et al** – Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214
32. **McCarty MF** – Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline, *Med Hypotheses* 1999, 52: 465-477
33. **Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T et al** – Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002, 39: 274-282
34. **Brunsgaard H, Skinhøj P, Pedersen A N et al** – Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) and atherosclerosis, *Clin Exper Immunol* 2000, 121:255–260
35. **Skog T, Dichtl W, Boquist S et al** – Plasma tumour necrosis factor-α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men, *Eur Heart J* 2002, 23:376-383
36. **Needleman BW, Wigley F M, Stair R W et al** – Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor α, and interferon-γ levels in sera from patients with scleroderma, *Arthr Rheum* 1992, 35: 67-72
37. **Feghali CA, Bost K L, Boulware DW et al** – Mechanisms of pathogenesis in scleroderma. I: Overproduction of interleukin 6 by fibroblasts cultured from affected skin sites of patients with scleroderma, *J Rheum* 1992, 19:1207-1211
38. **Bruns M, Hausteiner UF, Hofmann C et al** – Serum levels of soluble IL-2 receptor, soluble ICAM-1, TNF-alpha, interleukin-4 and interleukin-6 in scleroderma. *J Eu Acad Dermatol Venereol* 1997, 8: 222–228
39. **Sfrent-Cornăţeanu R, Mihai C, Stoian I, et al** – Antioxidant defense capacity in scleroderma patients, *Clin Chem Lab Med* 2008;46:10.1515/CCLM. 2008.132
40. **LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al** – Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis, *J Rheumatol.* 1988, 15: 202–205
41. \*\*\* – Manual of signs, symptoms, methods and procedures for the assessment of the patient with systemic sclerosis, *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(suppl 29):S49-56
42. **Clements PJ, Lachenbruch P, Seibold JR et al** – Inter- and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis, *J Rheumatol* 1995; 22:1281-1285
43. **Valentini G, Silman AJ, Veale D** – Assessment of disease activity, *Clin Exp Rheumatol* 2003;2 1 (suppl 29): S39-41
44. **Poole JL, Steen VD** – The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis, *Arthr Care Res* 1991; 4: 27-31.
45. **Medsker TA Jr** – Systemic sclerosis: classification, prognosis, in: Clements PJ, Furst D „Systemic Sclerosis”, 2nd ed., Lippincot Williams & Wilkins 2004:17-28

Vizitați site-ul

**SOCIETĂȚII ROMÂNE DE REUMATOLOGIE**

**www.srreumatologie.ro**