

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT  
REZUMAT

**ARITMIILE CARDIACE LA TINERI - VALOAREA DETERMINĂRII  
UNOR BIOMARKERI DE STRES OXIDATIV, A POLIMORFISMELOR  
GENETICE ȘI A RISCULUI DISFUNȚIEI ENDOTELIALE PRECOCE**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. DOINA CÂRSTEA

STUDENT-DOCTORAND:

MARIA CRISTINA BEZNĂ

CRAIOVA

2017

## CUPRINS

INTRODUCERE .....	1
<b>I. PARTEA GENERALĂ: STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII .....</b>	<b>1</b>
1. ARITMIILE CARDIACE.....	1
2. DISLIPIDEMIA. EVALUAREA METABOLICĂ MIOCARDICĂ CU IMPLICAȚII DISRITMICE CARDIACE .....	2
3. STRESUL OXIDATIV ȘI DISRITMIILE CARDIACE.....	2
4. GENETICA - IMPLICAȚII ÎN PATOLOGIA CARDIACĂ ARITMICĂ .....	2
<b>II. PARTEA SPECIALĂ: CERCETĂRI ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>3</b>
1. MOTIVAȚIA, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII .....	3
2. PACIENȚI, MATERIAL ȘI METODE.....	3
3. REZULTATE .....	3
3.1. Rezultate clinice .....	3
3.2. Rezultate biochimice.....	4
3.3. Rezultate genetice.....	4
4. DISCUȚII .....	4
5. CONCLUZII .....	6
6. BIBLIOGRAFIE .....	10

**Cuvinte cheie:** aritmii cardiace, tineri, stres oxidativ, superoxid dismutază, glutation peroxidază, activitatea antioxidantă totală, LDL oxidat, anticorpi antiLDL oxidat, dislipidemie, polimorfisme genetice

## INTRODUCERE

Aritmiile cardiace la tineri reprezintă un domeniu de actualitate prin implicațiile patologice imediate și pe termen lung. Frecvent descrise, acestea au un impact medico-social important asupra calității vieții și a performanțelor profesionale sau extraprofesionale.

Multitudinea de factori favorizanți ai instalării unor tulburări de ritm funcționale sau nu, paroxistice, repetitive, persistente sau permanente, a impus un studiu privind profilul acestora, precum și al modificărilor de stres oxidativ, metabolice, imune și polimorfismelor genetice, ce pot fi implicate în generarea aritmică și a unor patologii lezionale ulterioare.

Teza de doctorat: „**Aritmiile cardiace la tineri - Valoarea determinării unor biomarkeri de stres oxidativ, a polimorfismelor genetice și a riscului disfuncției endoteliale precoce**” se încadrează într-o tematică de interes științific actual, studiind o patologie frecventă, privind aritmiile cardiace la tineri, prezente de la forme clinice ne semnificative hemodinamic, la cele cu semnificație hemodinamică și complicații grave.

Originalitatea cercetării constă în demonstrarea implicării stresului oxidativ (prin biomarkeri – superoxid dismutaza, glutation peroxidaza și capacitatea antioxidantă totală) și a polimorfismelor genetice (superoxid dismutaza2-rs4880 și sintetaza inductibilă a oxidului nitric-rs2297518), în dezvoltarea potențialului aritmic la tineri, precum și argumentarea creșterii posibilității oxidării lipidice (lipoproteine de joasă densitate plasmatice, LDL-oxidat), în aceste condiții, cu dezvoltarea unei patogeneze imune (anticorpi antiLDL-oxidat) și aprecierea riscului disfuncției endoteliale precoce la tineri, cu sau fără existența unui fond dislipidemic.

## I. PARTEA GENERALĂ: STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

### 1. ARITMII CARDIACE

Aritmiile cardiace reprezintă un grup heterogen de tulburări electrice la nivelul inimii, ce pot fi asociate sau nu cu o patologie cardiacă structurală subiacentă [1].

Tulburările de ritm cardiac sunt manifeste atunci când este prezent un substrat cu predispoziție aritmogenă, asupra căruia acționează diverși factori declanșatori, perturbatori și perpetuatori. Disritmiile, atât pe plan mondial, cât și european, afectează 0,6-1,5% din totalul populației generale, fiind de 3 ori mai frecvente la sexul feminin față de cel masculin și de 2 ori

mai frecvente la persoanele vârstnice, față de cele tinere [1]. Prevalența în rândul populației generale este de 1,25/1000, cu o incidență de 28/100000 [1,2,3].

## **2. DISLIPIDEMIA.EVALUAREA METABOLICĂ MIOCARDICĂ CU IMPLICAȚII DISRITMICE CARDIACE**

Dislipidemia, importantă în declanșarea unei patologii cardiovasculare, este un factor de risc influențabil, atât prin modificarea stilului de viață, cât și prin administrarea de medicație farmacologic activă [1,4,5]. Hipercolesterolemia este proaterogenă și asociată cu inducerea disfuncțiilor în cadrul proprietăților contractile cardiace [7,8], tulburărilor ionice, creșterii nivelului stres-ului oxidativ și remodelării miocardice [1,2,6,9,10,11]. Mecanisme prin care dislipidemia induce tulburări de ritm: potențează ischemia indusă prin prezența stres-ului oxidativ; este prelungită durata și heterogenitatea intervalului QT; realizează remodelare cardiacă; crește tonusul simpatic; perturbă echilibrul schimburilor ionice transmembranare; sporește incidența potențialelor ventriculare tardive. Dislipidemia are implicații în disfuncția endotelială și evoluția aterosclerozei, procesele de oxidație, generând și LDL-ul oxidat [9-13].

## **3. STRESUL OXIDATIV ȘI DISRITMIILE CARDIACE**

Stresul oxidativ, implicat în numeroase afecțiuni [11-16], pentru a determina nivelul său, necesită dozarea unor biomarkeri specifici: superoxid dismutaza (SOD), glutation peroxidaza (GPx), capacitatea antioxidantă totală, LDL-oxidat, anticorpi antiLDL-oxidat [14]. Nivelul acestora reprezintă un factor predictiv și totodată de prognostic în ceea ce privește reactivitatea organismului la acțiunea stresului oxidativ. Producția în exces de specii reactive reprezintă un factor de risc important în dezvoltarea afecțiunilor cardiovasculare, mai ales a insuficienței cardiace, aritmiilor, aterosclerozei (prin oxidarea lipidelor de la nivel intimal vascular) [14,15].

## **4. GENETICA - IMPLICAȚII ÎN PATOLOGIA CARDIACĂ ARITMICĂ**

Polimorfismele genetice reprezintă incidența a două sau mai multe tipare fenotipice determinate prin mecanism genetic, prin prezența unor alele variate. Studiarea polimorfismelor genetice este utilă îndeosebi pentru diagnosticul precoce și screening.

**Polimorfismul SOD2 rs4880, g.160113872A>G:** SOD2 este o enzimă de tip mitocondrial. Variațiile sale reprezintă o consecință a acțiunii peroxidului de hidrogen, și respectiv a speciilor reactive de oxigen, fiind capabile, prin mecanism de feedback sau prin variabilitatea unor factori transcripționali, să inhibe activitatea SOD2 [15,16].

**Polimorfismul iNOS rs2297518, g.26096597G>A:** Gena oxid nitric sintetază (NOS) este localizată pe cromozomul 17 (17q11.2–12) și este implicată într-o gamă variată de afecțiuni [22]. Această enzimă formează oxidul nitric ce posedă un rol cheie în răspunsul imun.

## **II. PARTEA SPECIALĂ: CERCETĂRI ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE**

### **1. MOTIVAȚIA, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII**

Cercetarea are ca scop și motivație un studiu prospectiv privind tulburările de ritm la tineri în relație cu factori clinici, biochimici și genetici, ce pot constitui un pattern de risc aritmic, precum și aprecierea riscului pentru o disfuncție endotelială precoce, cu complicații vasculare, tisulare și viscerale severe ulterioare, ce ar putea constitui o țintă terapeutică în prevenția primară.

### **2. PACIENȚI, MATERIAL ȘI METODE**

La cercetare a participat un număr de 180 subiecți tineri, caucazieni, din regiunea Oltenia.

Metodologia a cuprins: evaluarea datelor clinice și diagnostice ale subiecților; uzuale și specifice cercetării: profilul lipidic (LDL-oxidat, anticorpi antiLDL-oxidat), de stress oxidativ (superoxid-dismutaza - SOD, glutation peroxidaza - GPx, capacitatea antioxidantă totală – TAS); determinarea genetică privind polimorfismele mononucleotidice ale genelor SOD2(rs207AA559) și iNOS (rs22975AA8); prelucrarea statistico-matematică. Determinările au fost efectuate în: Laboratorul de Biochimie Generală și Aplicată al Facultății de Farmacie, Laboratorul de Genomică Umană și Catedra de Informatică, în cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Craiova.

## **3. REZULTATE**

### **3.1. REZULTATE CLINICE**

În studiul efectuat pe un număr total de 180 subiecți, repartizați pe trei loturi, din care: două loturi, a câte 40 pacienți fiecare (Lot I și Lot II), cu aritmii cardiace, cu și fără dislipidemie, precum și un lot martor, de subiecți sănătoși (Lot III) s-au obținut următoarele rezultate:

### **3.2. REZULTATE BIOCHIMICE**

**Superoxid dismutaza (SOD) :** Față de lotul martor (subiecți sănătoși), la lotul I, valorile medii ale SOD au fost scăzute la 61,68%, cu un deficit de 38,32%. În cazul lotului II, față de valorile lotului III, media SOD a scăzut la 61,77%, deficitul fiind de 38,23%.

**Glutation peroxidaza (GPx):** Față de lotul martor (subiecți sănătoși), la lotul I, valorile GPx au fost scăzute la 68,10%, întregistrându-se un deficit de 31,90%. În cazul lotului II, tot față de valorile lotului III (sănătoși), GPx a scăzut la 73,57%, deficitul fiind de 26,43%.

**Capacitatea antioxidantă totală (TAS):** Față de lotul martor (subiecți sănătoși), la lotul I, valorile TAS au fost scăzute la 52,34%, întregistrându-se un deficit de 47,66%. În cazul lotului II, tot față de valorile lotului III (sănătoși), TAS a scăzut la 54,11%, deficitul fiind de 45,89%.

**LDL-oxidat (LDL-ox):** Față de valorile martorului, LDL-oxidat a fost dublu crescut la lotul I (205,77%) dar și față de lotul II, reprezentând 161,46%, creșterile fiind mai mici, cu un exces de 105,77% în cazul lotului la pacienții cu dislipidemii și de 61,46% la cei fără.

**Anticorpi antiLDL-oxidat (AntiLDLox):** Valorile medii ale anticorpilor antiLDL-oxidat au fost: în lotul martor, de 100%, în lotul tinerilor cu aritmii și cu dislipidemii (I), de: 175,82%, iar în lotul tinerilor cu aritmii, fără dislipidemii (II), de: 140,22%.

### 3.3. REZULTATE GENETICE

#### **Polimorfismul genei SOD2 rs4880 (160113872A>G)**

A fost observată predominanța formei heterozigote AG la toate cele 3 loturi (I – 59,46%; II – 45,95%; III – 48,42%), la pacienții cu aritmii și dislipidemie este mai frecventă forma GG (37,84%), comparativ cu cea AA (16,22%), iar la cei cu aritmii fără dislipidemie, se constată o frecvență mai ridicată a formei AA (21,62%) față de GG (18,92%).

#### **Polimorfismul genei iNOS rs2297518 (26096597G>A)**

Prin genotiparea iNOS rs2297518, s-a constatat la toate cele 3 loturi, prezența predominantă a formei homozigote GG (I - 65,71%; II - 58,33%; III - 73,33%), variații observându-se la pacienții aritmici cu dislipidemie, care au avut un procent mai mare pentru genotipul heterozigot AG (38,89%) față de genotipul homozigot AA (2,78%), la pacienții cu aritmie, fără dislipidemie, având procente ale AG (28,57%) mai ridicate decât cele AA (5,71%), iar pentru lotul martor, forma AG (24,44%) a fost mai reprezentativă față de AA (2,22%).

## 4. DISCUȚII

**Discutarea datelor clinice:** Subiecții au avut o vârstă medie de aproximativ 35 ani pentru lotul I, pentru lotul II de 34 ani iar pentru pentru lotul III de 31 ani, fără alte modificări patologice asociate, cu excepția aritmiilor cardiace la loturile I - II și a dislipidemiei la lotul I.

#### **Discutarea datelor biochimice de stress oxidativ, perturbări lipidice și imune:**

**Superoxid dismutaza** înregistrează un deficit mediu la pacienții cu aritmii față de martor, având semnificație statistică, ceea ce argumentează implicarea acestei enzime în crearea unui stres oxidativ și prin acesta, participarea excesului radicalilor liberi de oxigen în geneza aritmiilor.

**Glutation reductaza**, a înregistrat, o scădere înalt semnificativă statistic ( $p < 0,001$  la pacienții cu aritmii. În funcție de profilul aritmic, s-au observat unele variații, la ambele loturi, în ceea ce privește scăderea valorilor GPx.

**Activitatea antioxidantă totală**, a înregistrat valori în scădere, la aproximativ jumătate, pentru pacienții cu aritmii, cu și fără dislipidemie, față de martor.

Scăderea tuturor celor trei parametrii discutați se corelează înalt semnificativ statistic cu prezența aritmiilor, indiferent de prezența sau nu a perturbării metabolice, SOD, GPx și TAS putând fi considerate biomarkeri de stres oxidativ, cu importanță în declanșarea unor potențiale aritmogene la tineri. O serie de studii [16,17,18] arată că aritmiile și nivelul stres-ului oxidativ sunt corelate, precum și cu LDL oxidat [19,20].

Evaluarea **LDL-oxidat**, a arătat că valoarea medie a LDL-oxidat a crescut față de media martorilor. Deși condiția creșterii LDL este importantă în apariția LDL oxidat, în situația existenței unei creșteri a radicalilor liberi de oxigen, datorită deficitului enzimatic sau total de antioxidanți (SOD, GPx, TAS scăzute), acest proces de modificare prin oxidare a lipoproteinelor de joasă densitate are loc și la un nivel normal plasmatic, determinând apariția LDL-oxidat, ceea ce va crea premisa, atât a depunerii acestuia subintimal, cât și prin generarea anticorpică, antiLDL-oxidat, să determine reacții imuno-inflamatorii.

Studiile [18,19] au arătat că LDL-ox este corelat cu disfuncția endotelială, remodelare cardiacă și reprezintă un factor accelerator în creșterea incidenței patologiei cardiace încă de la vârste tinere.

Determinarea **anticorpilor anti-LDL oxidat**, la pacienții cu nivele crescute de LDL oxidat, argumentează intervenția procesului imun, reactiv la oxidarea LDL. Deși aparent aritmiile la tineri nu au o semnificație legată de disfuncția endotelială decât ca asociere patologică, veriga de legătură o constituie existența stresului oxidativ dovedit prin biomarkeri (SOD, GPx, TAS), care pe de o parte poate fi implicat în potențialul aritmogen (o adevărată „baterie electrică”) intervenind în mecanisme patogenice moleculare și electrice, iar pe de altă parte creează fondul de oxidare a lipoproteinelor cu densitate joasă, care devin modificate calitativ și în acest fel imunogene (argumentat prin creșterea LDLox și a atc anti LDLox) generând predictibil o disfuncție endotelială precoce.

#### **Discutarea datelor de genetică – polimorfisme genetice:**

Frecvența genotipurilor genei SOD2 și iNOS a argumentat existența unor asocieri între genele implicate și susceptibilitatea de a dezvolta stres oxidativ, cu implicații atât în patologia cardiovasculară, cât și în cea imun-metabolică. Datele au respectat echilibrul Hardy-Weinberg.

#### **Studiul polimorfismul genei SOD2 rs4880 (160113872A>G)**

Modificările genotipice ale SOD2 pot argumenta existența unor diferențe privind

activitatea SOD și unor deficiențe ale acesteia, inductoare de stres oxidativ, cu posibile implicații în aritmogeneză și în oxidarea lipidică.

### **Studiul polimorfismului genei iNOS rs2297518 (26096597G>A)**

O proporție mai mare a genotipului AG față de GG a fost constatată la lotul de aritmici dislipidemici, față de cei aritmici non-dislipidemici, cu diferențe și mai mari față de lotul martor.

În diverse studii [21,22] a fost evidențiată implicarea anumitor genotipuri în disfuncții contractile, aritmii cardiace, de la vârste tinere.

## **5. CONCLUZII**

### **CONCLUZII GENERALE**

1. Potențialul aritmogen și aritmiile cardiace la tineri includ, în spectrul lor etiopatogenic, modificări ale stresului oxidativ, metabolice și imune, polimorfisme genetice, precum și factori predictivi ai disfuncției endoteliale precoce, a căror cercetare actuală este importantă și de interes.

2. În demonstrarea existenței stresului oxidativ și a creșterii speciilor reactive de oxigen, sunt de utilitate, ca biomarkeri, determinările enzimatică ale SOD și GPx, precum și ale TAS, ce înregistrează variații la pacienții cu profil aritmic cardiac, cu și fără dislipidemii.

3. SOD prezintă scăderi ale valorilor medii la aproximativ 62%, înalt semnificative statistic, la toți pacienții cu aritmii, atât la cei dislipidemici (61,68%), cât și la cei non-dislipidemici (61,77%), față de sănătoși.

4. Profilul aritmic cardiac și al deficitului de SOD la pacienții non-dislipidemici, este, în ordine: flutter atrial - 51% deficit antioxidant SOD, fibrilație atrială - 42%, bradicardie sinusală - 41%, aritmie extrasistolică atrială - 39%, tahicardie sinusală - 37%, aritmie extrasistolică ventriculară - 35%, tahicardie paroxistică supraventriculară - 34%, aritmii asociate - 32%, iar la cei cu dislipidemie este: fibrilație atrială - 41 %, aritmii asociate - 40%, tahicardie paroxistică supraventriculară - 39%, tahicardie sinusală - 38%, bradicardie sinusală - 37%, aritmie extrasistolică ventriculară - 36%, flutter atrial - 36%, aritmie extrasistolică atrială - 35 %.

5. GPx are valori medii scăzute la aproximativ 68% la tineri cu tulburări ale ritmului cardiac, (68,10% la dislipidemici) și respectiv 74% (73,57% la non-dislipidemici), înalt semnificative statistic față de martori.

6. Aritmiile cardiace asociate cu deficitul de GPx, au fost, în ordine, la pacienții non-dislipidemici: flutter atrial cu deficit antioxidant GPx de 33%, aritmii asociate - 31%, tahicardie sinusală - 30 %, bradicardie sinusală - 29%, aritmie extrasistolică ventriculară- 28%, fibrilație



atrială - 27%, aritmie extrasistolică atrială - 27%, tahicardie paroxistică supraventriculară - 18% și la cei cu dislipidemie: bradicardie sinusală având deficit antioxidant GPx de 35%, aritmii asociate - 35%, tahicardie sinusală - 33%, fibrilație atrială -33%, flutter atrial - 32%, aritmie extrasistolică atrială - 32 %, aritmie extrasistolică ventriculară - 30 %, tahicardie paroxistică supraventriculară - 26%,.

7. TAS, exprimând global activitatea antioxidantă, este diminuată la aproximativ 52%-54%, înalt semnificativ statistic față de sănătoși, la toți tinerii cu disritmii cardiace (pentru cei dislipidemici reducere la 52,34% și nondislipidemici la 54,11%).

8. Tulburările de ritm cardiac, cu deficit de TAS, au fost, pentru pacienții fără dislipidemie, în ordine: aritmii asociate, cu un deficit antioxidant TAS de 60 %, bradicardie sinusală - 59%, fibrilație atrială - 55%, tahicardie sinusală - 48%, aritmie extrasistolică atrială - 43%, aritmie extrasistolică ventriculară - 40%, tahicardie paroxistică supraventriculară - 34%, flutter atrial - 33%, iar pentru cei dislipidemici astfel: flutter atrial - 62%, tahicardie sinusală - 51%, aritmii asociate - 50 %, bradicardie sinusală - 50 %, fibrilație atrială - 49%, aritmie extrasistolică atrială - 44 %, aritmie extrasistolică ventriculară - 43 %, tahicardie paroxistică supraventriculară - 37%.

9. Deficitele antioxidante enzimatică ale SOD (de 38%), ale GPx (32% - 26%), precum și ale TAS (48% - 46%), la toți tinerii cu tulburări aritmice cardiace, argumentează existența unui stres oxidativ și implicarea lui în aritmogeneză. Mai mult, prin asocierea semnificativă statistic cu creșterea LDL-oxidat și cu cea a anticorpilor anti-LDLoxidat, intervin în generarea precoce a unei disfuncții endoteliale.

10. Factorii de risc atât aritmogeni, cât și de creștere a stresului oxidativ, au fost cu semnificație statistică, în special fumatul (SOD scăzut la 59%) și alimentația săracă în vegetale (scădere a TAS la 43%) la dislipidemici. Cafeaua prin efectul antioxidant, a fost mai mult proaritmogenă și cu modificări mai mici în dezechilibrul oxidativ (TAS scăzut la 56% pentru consumatorii dislipidemici și la 44% pentru neconsumatori).

11. Stresul oxidativ existent, prin excesul de specii reactive ale oxigenului, favorizează oxidații marcate, în special ale lipoproteinelor, observându-se creșteri ale LDL oxidat (indiferent de nivelul inițial al LDL), în special la cei cu stres oxidativ demonstrat și dislipidemii, dar într-un procent mai mic și la cei cu LDL normal.

12. Creșterea LDL oxidat a fost prezentă în procent de 205,77% la pacienții cu aritmii și dislipidemii, și de 161,46% la cei fără dislipidemie.

13. Autoanticorpilor antiLDLoxidat au fost identificați în cantități crescute la cei cu exces de LDL-oxidat, indiferent de statusul lipidemic (creșteri la 175,82% la cei cu dislipidemii și la 140,22% la cei fără).

14. Există corelații statistice între aritmiile și nivelele SOD, GPx, TAS, LDLox și anticorpii antiLDLox. Cele mai importante sunt: inversa proporționalitate între scăderea SOD și creșterea LDLox și cea directă, între creșterea LDLox și a atc antiLDLox la tinerii dislipidemici, precum și cea de inversă proporționalitate între scăderea GPx și creșterea LDLox, la cei fără dislipidemie.

15. Determinările genetice, prin studiul polimorfismelor mononucleotidice, a fost util în descrierea unui anumit substrat, privind genele SOD2 și iNOS.

16. A fost observată predominanța genotipurilor AG, în cadrul genei SOD2 și GG pentru cea iNOS în perturbările aritmice, cu risc cardiovascular sporit.

17. Profilul riscului precoce al disfuncției endoteliale la tineri cu aritmii, cuprinde: scăderea antioxidanților, creșterea stresului oxidativ, favorizarea oxidării LDL, cu modificarea calității sale în LDL oxidat și dezvoltarea anticorpilor antiLDL oxidat.

18. Aritmogeneză, stresul oxidativ, oxidările lipoproteice precoce, precum și imunitatea perturbată constituie elemente importante ale unor fenomene electrice, biochimice, genetice, metabolice și imune ce se pot asocia și corela.

19. Riscul subclinic al disfuncției endoteliale precoce, îl constituie: stresul oxidativ, oxidări lipoproteice precoce și unele modificări imune, cu țintă metabolică și vasculară.

20. Tripla asociere (SOD scăzut, LDL oxidat și atc antiLDLox crescuți) la pacienții tineri cu aritmii este predictivă și pentru disfuncții endoteliale precoce, la cei cu dislipidemii, iar dubla asocieri (GPx scăzut, atc antiLDLox crescuți) la cei non-dislipidemici.

21. Biomarkerii de stres oxidativ (SOD, GPx, TAS), LDL oxidat și anticorpii anti LDL-oxidat, pot completa și orienta paleta terapeutică (antioxidanți, terapie biologică) la tineri cu potențial aritmogen, cu și fără dislipidemie, pentru o profilaxie precoce a unei patologii severe în evoluție (ateroscleroză, boli coronariene).

22. Demonstrarea scăderii antioxidanților (SOD, GPx, TAS), pe fond genetic sau prin alți factori endogeni și/sau exogeni, cu favorizarea proceselor oxidative moleculare și celulare, în special mitocondriale și nucleare, precum și a creșterii lipoproteinelor de joasă densitate modificate oxidativ (LDLox) și a anticorpilor corespunzători (atc anti LDLox), impune acești parametri măsurabili ca biomarkeri ai riscului subclinic, aritmogen cardiac și de agresiune endotelială vasculară precoce la tineri, fără o patologie lezională observată.

## CONCLUZII FINALE

Sintetizând concluziile generale, evidențiez următoarele concluzii finale:

1. Aritmiile cardiace la tineri, cu multiplele lor aspecte clinice, pot asocia în determinismul lor patogenic modificări subclinice de stres oxidativ și polimorfisme genetice ale principalelor sisteme antioxidante, cu repercusiuni oxidative crescute asupra lipoproteinelor plasmatiche, indiferent de nivelul acestora, cu implicații directe sau prin imunogenitate în agresiunea endotelială precoce.

2. Biomarkeri ai stresului oxidativ, SOD, GPx, TAS, înregistrează scăderi, deficiențele fiind între jumătate până la trei sferturi din activitatea antioxidantă a acestora, scăderea corelându-se statistic cu potențialul aritmogen cardiac la tineri.

3. În condiții de stres oxidativ, argumentat prin biomarkeri antioxidanți diminuați, indiferent de valoarea LDL, crește LDL oxidat (1,5 - 2 ori) și prin imunogenicitatea acestuia se mărește și cantitatea de anticorpi anti-LDL oxidat (1,5 - 2 ori).

4. Profilul mononucleozidic al genelor SOD2 și iNOS conturează datele privind substratul genetic predispozant afectării cardiovasculare, predominând pentru SOD2 forma heterozigotă AG, iar pentru iNOS forma homozigotă GG.

5. Riscul disfuncției endoteliale precoce la tinerii cu aritmii este determinat de stresul oxidativ, prin scăderea sistemelor antioxidante, creșterea LDLox și a anticorpilor anti-LDLox, cu potențial de depunere subintimală, mai ales în condiții de variații hemodinamice și de reacție imuno-inflamatorie vasculară.

6. Variațiile de stres oxidativ constituie elemente cheie ce pot cupla atât disfuncția aritmogenă electro-chimică cardiacă, cât și disfuncția endotelială prin oxidările lipoproteice și imunopatogenitatea acestora.

7. Valoarea determinării la tinerii cu aritmii a biomarkerilor de stres oxidativ, a polimorfismelor genetice antioxidante și a parametrilor imuno-metabolici, constituie un profil de risc măsurabil, aritmogen și vascular, cu implicații profilactice și motivarea unor terapii moderne biologice.

## BIBLIOGRAFIE

1. Ginghină C. Mic tratat de Cardiologie, Ed. Academiei Române; 2010; 63- 65; 157-166; 169-175; 191-192; 679-700.
2. Apetrei E. Cardiologie Clinică, Callistro Med; 2015; 547-550.
3. Mușetescu R, Ionescu DD. Cardiologie, Vol II, Ed. Medicală Universitară; 2010; 9-10.
4. Eugene Braunwald, Douglas Mann, Douglas Zipes, Peter Libby, Robert Bonow, Braunwald's heart disease, a text book of cardiovascular medicine, Elsevier Saunders; 2015; 1 :9-28,429- 472, 629-820.
5. Melinte PR, Mindrila I, Croitoru R, Beznă MC, Banicioiu-Covei MD. Macroanatomic Dissection in the study of congenital cardiac malformations. Revista Romana de anatomie, 2014; 13(4): 464-468.
6. Beznă MC, Cârstea D, Beznă M, Deliu IC, Alexandru DO, Ciurea P. Clinical study regarding arrhythmogenic risk factors and oxidative stress inductibility in young people, Current Helath Journal; 2015; 41(3):251-257.
7. Mozoș I, Șerban C and Mihăescu R. Late Ventricular Potentials in Cardiac and Extracardiac Diseases. In: Breijo- Marquez FR (ed). Cardiac Arrhythmias - New Considerations, Rjeka:InTech; 2012; 227-256.
8. Hackam D, Anard S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease, JAMA; 2003; 290:932-940.
9. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Circulation; 2002; 106(25):3143-3421.
10. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Familial hypercholesterolemia: Review of diagnosis, screening, and treatment, Can Fam Physician; 2016; 62(1):32-37.
11. Euy-Myoung J, Man L, Megan S, Ge G, Varghese ST, Sovari AA, Samuel C. Dudley Jr., Metabolic Stress, Reactive Oxygen Species, and Arrhythmia, J Mol Cell Cardiol; 2012; 52(2): 454-463.
12. Szabó Z, Harangi M, Lőrincz I, Seres I, Katona E, Karányi Z, Paragh G. Effect of hyperlipidemia on QTdispersion in patients without ischemic heart disease, Can J Cardiol; 2005; 21(10):847-850.
94. Ross, R. Mechanisms of disease—Atherosclerosis—An inflammatory disease, N. Engl. J. Med; 1999; 340:115- 126.
13. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine, Redox Biol; 2015; 4: 180-183.
14. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress, Annu Rev Biochem; 2017; 86:715-748.
15. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR, Taylor EL, Oettrich J, Ruskovska T, Gasparovic AC, Cuadrado A, Weber D, Poulsen HE, Grune T, Schmidt HH, Ghezzi P. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress, Antioxid Redox Signal; 2015; 23(14):1144-1170.
16. Wang Y, Yang M, Lee SG, Davis CG, Koo SI, Chun OK. Dietary total antioxidant capacity is associated with diet and plasma antioxidant status in healthy young adults, J Acad Nutr Diet; 2012; 112(10):1626-1635.
17. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoproteins that increase its atherogenicity, N Engl J Med, 2014; 320(14):915-24.
18. Beznă MC, Cârstea D, Beznă M, Istrătoaie O, Deliu IC, Melinte PR. Visceral and tissular reactivity in acute heart failure due to supraventricular tachyarrhythmia in a young patient, Rom J Morphol Embryol; 2016; 57(3):1099-1105.
19. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities, N Engl J Med; 2015; 337:1360-1369.
20. Beznă MC, Cârstea D, Beznă M, Pisoschi C, Istrătoaie O, Alexandru DO, Efrem C, Melinte PR. Estimation of oxidative stress involvement by superoxide dismutase variation in cardiac arrhythmias, Current Helath Journal; 2017; 43(2):119-126.
21. He Y, Li Y, Lai J, Wang D, Zhang J, Fu P, Yang X, Qi L. Dietary patterns as compared with physical activity in relation to metabolic syndrome among Chinese adults, Nutr Metab Cardiovasc Dis; 2013; 23(10):920-8.
22. Qidwai T, Jamal F. Inducible Nitric Oxide Synthase (*iNOS*) Gene Polymorphism and Disease Prevalence, Biochem Biophys Res Commun, 2010; 90:84-85.