pISSN 1810-1852
eISSN 1810-1879

Nr. 2 (99) 2026

Arta Medica

Scientific medical journal

The official journal of the "Nicolae Anestiadi" Association of Surgeons of the Republic of Moldova

Editorial Team

Journal manager
Conțu Oleg

Production editor
Ferdohleb Alexandru

Online version editor
Guțu Serghei

Print version editor
Guțu Angelica

Biostatistics consultant
Ferdohleb Alina

Editor-in-chief
Ungureanu Sergiu

Associate editors
Guțu Eugen
Hotineanu Adrian
Rojnoveanu Gheorghe

Honorary members of the editorial board
Ababii Ion
Ghidirim Gheorghe
Ceban Emil

Members of the editorial board

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. of Moldova)
Batrînac Aureliu (Chișinău, R. of Moldova)
Bendelic Eugen (Chișinău, R. of Moldova)
Bernic Jana (Chișinău, R. of Moldova)
Beuran Mircea (Bucharest, Romania)
Bordeianou Liliana (Boston, Massachusetts, USA)
Bour Alin (Chișinău, R. of Moldova)
Brașoveanu Vlad (Bucharest, Romania)
Casian Dumitru (Chișinău, R. of Moldova)
Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. of Moldova)
Constatinoiu Silviu (Bucharest, Romania)
Conțu Ghenadie (Chișinău, R. of Moldova)
Copăescu Cătălin (Bucharest, Romania)
Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, Romania)
Cotîrleț Adrian (Moinești, Romania)
Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. of Moldova)
Duță Ciprian (Timișoara, Romania)
Fokin Alexei (Chelyabinsk, Russia)
Gauthier Serghey (Moscow, Russia)
Gudumac Eva (Chișinău, R. of Moldova)
Yablonskiy Petr (Saint Petersburg, Russia)
Kopchak Volodymyr (Kyiv, Ukraine)
Lupașcu Cristian (Iași, Romania)
Mischenko Vasyl (Odessa, Ukraine)
Mișin Igor (Chișinău, R. of Moldova)
Mitish Valerii (Moscow, Russia)

Pătrașcu Traian (Bucharest, Romania)
Pitel Eleferii (Chișinău, R. of Moldova)
Polyansky Igor (Chernivtsi, Ukraine)
Popescu Irinel (Bucharest, Romania)
Razumovsky Alexandr (Moscow, Russia)
Sârbu Vasile (Constanța, Romania)
Scripcariu Viorel (Iași, Romania)
Tamm Tamara (Kharkiv, Ukraine)
Tănase Adrian (Chișinău, R. of Moldova)
Târcoveanu Eugen (Iași, Romania)
Tinica Grigore (Iași, Romania)

Fouder:
Periodical Publication „Arta Medica",
registered at the Ministry of Justice
of the Republic of Moldova on 02.12.2002, no. 123
Adress of the editorial office:
MD-2025, Chișinău,
29 N. Testemițanu street
Republican Clinical Hospital, 12 floor
Electronic version:
http://www.artamedica.md
e-mail: info@artamedica.md
Phone relations:
Production editor: 079 401 361
Journal manager: tel/fax 022 729 118; 079 434 240
The print run of the edition - 100 copies
The journal appears quarterly

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Evoluția markerilor stresului oxidativ la pacienți cu diabet zaharat și tuberculoză pulmonară în cursul tratamentului
Evolution of oxidative stress markers in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis during treatment
Marina Reabîșeva, Anatolie Vișnevschi, Valentin Gudumac, Lilia Andronache e2026004

Risk stratification for chronic kidney disease progression after COVID-19: insights from multivariate modeling
Tatiana Răzlog, Eugeniu Russu, Liliana Groppa e2026005

In vitro modulation of cellular redox homeostasis by Cu-thiosemicarbazone coordination compounds
Valeriana Pantea, Ecaterina Pavlovschi e2026007

Genomic surveillance and analysis of SARS-CoV-2 lineages in the Republic of Moldova, January 2023–August 2024
Svetlana Colac e2026009

REVIEW ARTICLE

Noutăți în abordarea metaplaziei Barrett: sinteza progreselor clinice și tehnologice în 2025
Updates in the approach to Barrett's metaplasia: a synthesis of clinical and technological progress in 2025
Doina Fosa, Natalia Șipitco, Sergiu Ungureanu, Alexandru Toma e2026001

Modificări biochimice în glaucom și impactul acestora asupra compoziției umorii apoase
Biochemical changes in glaucoma and their impact on aqueous humor composition
Maria Iacubițchii e2026003

Dimensiuni psihosomatice ale relației dintre stresul cronic și mecanismele de protecție antitumorală
Psychosomatic dimensions of the relationship between chronic stress and antitumor protection mechanisms
Rodica Ghimpu e2026006

Modificări electrocardiografice în patologia gastrointestinală: accent pe hernia hiatală
Electrocardiographic changes in gastrointestinal disease: focus on hiatal hernia
Nadejda Șușu, Viorica Ochișor, Ecaterina Argint e2026008

Hipercolesterolemia familială: importanța recunoașterii precoce a unei boli silențioase
Familial hypercholesterolemia: the importance of early recognition of a silent disease
Tatiana Nistor, Mădălina Costin, Viorica Ochișor, Ecaterina Argint e2026010

Remnant cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease: clinical and therapeutic relevance
Ana Garaz, Ecaterina Argint, Viorica Ochișor, Veronica Cumpătă e2026011

CLINICAL CASE

Ruptured ovarian ectopic pregnancy with massive hemoperitoneum and atypical clinical presentation: a case report
Luminița Mihalcean, Mihail Surguci, Zinaida Sârbu, Constantin Ostrofeț e2026002

Sindromul Mirizzi tip III: prezentare de caz și management chirurgical individualizat
Type III Mirizzi syndrome: a case report and individualized surgical management
Ivan Cucu, Alexandru Ferdohleb, Adrian Hotineanu, Vladimir Cazacov e2026012

Original research

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.21032177 · UDC: [616.379-008.64+616.24-002.5]-08-07

EVOLUȚIA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚI CU DIABET ZAHARAT ȘI TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ÎN CURSUL TRATAMENTULUI

EVOLUTION OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND PULMONARY TUBERCULOSIS DURING TREATMENT

Marina Reabîșeva[1], Anatolie Vișnevschi[1], Valentin Gudumac[2], Lilia Andronache[2]

[1] *Catedra de medicină de laborator, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;*

[2] *Laboratorul de biochimie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*

REZUMAT

Obiective. Asocierea diabetului zaharat (DZ) și a tuberculozei pulmonare (TB) constituie o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial. Scopul acestei cercetări este evaluarea statusului oxidativ la pacienții cu tuberculoză pulmonară pe fond de diabet zaharat, prin analiza dinamicii markerilor pro-oxidanți (dialdehida malonică - DAM, produșii de peroxidare oxidativă a proteinelor - PPOA, ceruloplasmina) și a celor antioxidanți (CUPRAC, catalaza, glutation reductaza - GR) în perioada terapiei în staționar.

Materiale și metode. Studiul a inclus două loturi de pacienți evaluați înainte și după tratamentul spitalicesc: un lot de cercetare cu 59 de pacienți cu TB/DZ și un lot de control cu 59 de pacienți cu tuberculoză fără diabet, internați în secția Pneumologie 1 în cadrul IMSP Institutul de Pneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, în perioada anilor 2019-2024. Includerea pacienților în studiu s-a realizat pe baza următoarelor criterii: diagnosticul confirmat de tuberculoză (cu sau fără diabet zaharat concomitent), încadrarea în limitele de vârstă prestabilite și exprimarea acordului prin semnarea consimțământului informat.

Rezultate și discuții. În studiu am inclus pacienți de sex feminin – 31 (26,3%) și pacienți de sex masculin – 87 (73,7%). La pacienții cu TB/DZ s-a evidențiat creșterea markerilor pro-oxidanți DAM, PPOA și ceruloplasmina după tratamentul anti-tuberculos, modificări ce reflectă persistența și intensificarea proceselor oxidative pe parcursul terapiei. La pacienții cu TB/DZ analiza markerilor antioxidanți după tratamentul anti-tuberculos a evidențiat reducerea activității catalazei și CUPRAC, asociată cu creșterea nivelului GR, modificări ce sugerează perturbarea mecanismelor antioxidante și persistența stresului oxidativ.

Concluzii. Asocierea tuberculozei pulmonare cu diabetul zaharat determină perturbarea echilibrului oxidativ și influențează evoluția bolii. Evaluarea markerilor stresului oxidativ reprezintă o metodă importantă pentru aprecierea severității procesului patologic și monitorizarea eficienței tratamentului la pacienții cu tuberculoză pulmonară și diabet zaharat.

Cuvinte-cheie: tuberculoză pulmonară, diabet zaharat, stres oxidativ, markeri pro-oxidanți, antioxidanți

SUMMARY

Objectives. The association between diabetes mellitus (DM) and pulmonary tuberculosis (TB) represents a major global public health issue. The aim of this study was to evaluate the oxidative status in patients with pulmonary tuberculosis associated with diabetes mellitus by analyzing the dynamics of pro-oxidant markers (malondialdehyde (MDA), protein oxidative peroxidation products (POPP), ceruloplasmin) and antioxidant markers (CUPRAC, catalase, glutathione reductase - GR) during inpatient treatment.

Materials and methods. The study included two groups of patients evaluated before and after hospital treatment: a research group consisting of 59 patients with TB/DM and a control group of 59 patients with pulmonary tuberculosis without diabetes mellitus, hospitalized in the Pneumology 1 Department of the IMSP Institute of Pneumology "Chiril Draganiuc", Chișinău, during 2019–2024. Patient inclusion was based on the following criteria: confirmed diagnosis of tuberculosis (with or without concomitant diabetes mellitus), predefined age limits, and informed consent signed by the

participants.
Results and discussions. The study included 31 female patients (26.3%) and 87 male patients (73.7%). In patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus, increased levels of the pro-oxidant markers MDA, POPP, and ceruloplasmin were observed after anti-tuberculosis treatment, reflecting the persistence and intensification of oxidative processes during therapy. The analysis of antioxidant markers revealed decreased catalase and CUPRAC activity associated with increased glutathione reductase levels, changes suggesting impairment of antioxidant defense mechanisms and persistence of oxidative stress.
Conclusions. The association of pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus leads to oxidative imbalance and influences disease progression. Evaluation of oxidative stress markers represents an important method for assessing the severity of the pathological process and monitoring treatment efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus.
Keywords: pulmonary tuberculosis, diabetes mellitus, oxidative stress, pro-oxidant markers, antioxidants

Introducere

Potrivit Raportului Global privind Tuberculoza 2025, elaborat de către Organizația Mondială a Sănătății, aproximativ 8,3 milioane de cazuri noi de tuberculoză au fost raportate la nivel mondial în anul 2024. Dintre acești pacienți, 54% au fost investigați inițial prin metode rapide de diagnostic molecular, proporție în creștere comparativ cu 48% raportat în anul 2023 [1, 2]. Interacțiunea dintre tuberculoză pulmonară (TB) și diabetul zaharat (DZ) este recunoscută tot mai frecvent drept o problemă clinică și epidemiologică majoră. Diabetul zaharat afectează mecanismele imunitare de apărare ale organismului, crescând susceptibilitatea la infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* și favorizând progresia tuberculozei pulmonare. Datele epidemiologice demonstrează că persoanele cu diabet zaharat prezintă un risc de aproximativ trei ori mai mare de a dezvolta tuberculoză activă comparativ cu persoanele fără diabet zaharat [1, 3]. Totodată, prevalența diabetului zaharat în rândul pacienților cu tuberculoză pulmonară variază semnificativ între diferite populații, fiind estimată între 1,9% și 45% [4]. În sens invers, tuberculoză poate determina tulburări tranzitorii ale metabolismului glucidic și apariția hiperglicemiei de stres, ceea ce complică controlul glicemic și managementul terapeutic al pacienților diabetici [4].

În pofida progreselor înregistrate în domeniul diagnosticului și tratamentului, tuberculoza pulmonară continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică globală, fiind influențată de factori de risc importanți precum malnutriția, infecția HIV, fumatul, consumul excesiv de alcool și diabetul zaharat [5].

Pacienții cu asociere TB/DZ prezintă frecvent manifestări clinice mai severe și o evoluție nefavorabilă a bolii. Studiile de specialitate au evidențiat că acești pacienți au rate mai crescute de pozitivitate a frotiului de spută la diagnostic, leziuni pulmonare mai extinse și o frecvență mai mare a simptomelor precum febra persistentă, tusea productivă și hemoptizia [6].

O anumită cantitate de informații s-a acumulat în literatura de specialitate cu privire la mecanismele biochimice implicate în reglarea răspunsurilor imune și care joacă un rol important în susceptibilitatea tuberculozei pulmonare și a diabetului zaharat. În cazul hiperglicemiei, mecanismul fiziologic de utilizare a glucozei este perturbat și, în consecință, sunt activate căi alternative de oxidare a acesteia, în timpul cărora se produce un exces de specii reactive de oxigen (ROS), primul și principalul dintre acestea fiind anionul superoxid (O^{2-}) [7]. Echilibrul dintre oxidanți și antioxidanți este esențial pentru menținerea funcției pulmonare. Atât creșterea, cât și scăderea nivelului de antioxidanți pot perturba balanța fiziologică oxidant–antioxidant în favoarea oxidanților, conducând la leziuni pulmonare. Rezultatele cercetărilor confirmă faptul că nivelurile crescute ale activității radicalilor liberi circulanți sunt implicate în patogeneza tuberculozei pulmonare active și joacă un rol important în dezvoltarea fibrozei consecutive [8]. Studiile recente indică, de asemenea, că markerii circulanți ai stresului oxidativ, precum dialdehida malonică (DAM), sunt crescuți la pacienții cu tuberculoză pulmonară, în timp ce parametrii antioxidanți, cum ar fi activitatea glutation-reductazei (GR), sunt diminuați. Acest dezechilibru între oxidanți și antioxidanți poate contribui la apariția tulburărilor funcției pulmonare și la progresia bolii [9]. Catalaza (CAT) neutralizează concentrațiile crescute de H_2O_2, în timp ce glutation peroxidaza (GPx) catalizează reducerea atât a peroxizilor organici, cât și a H_2O_2 [9]. Ceruloplasmina prezintă o activitate oxidazică dependentă de cupru, asociată cu oxidarea fierului feros (Fe^{2+}) la fier feric (Fe^{3+}). S-a raportat o creștere a nivelurilor serice de ceruloplasmină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [10].

Rolul fiziologic principal al ceruloplasminei constă în participarea la reacțiile redox din plasmă. Ceruloplasmina permite încorporarea fierului în transferină fără formarea unor produși toxici ai fierului.

Scopul a fost aprecierea evoluției markerilor pro-oxidanți DAM, produșii de peroxidare oxidativă a proteinelor (PPOA), ceruloplasmina și markerilor anti-oxidanți Catalaza, GR, indicele CUPRAC la pacienții cu TB/DZ în perioada terapiei în staționar.

Materiale și metode

Studiul observațional prospectiv a fost realizat în perioada anilor 2019 și 2024, în secția Pneumologie 1 în cadrul IMSP Institutul de Pneumologie "Chiril Draganiuc" și a fost aprobat prin decizia nr. 31 din 18.05.2019, emisă de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău.

Au fost înrolați în total 118 pacienți cu TB/DZ și TB fără diabet zaharat, nou diagnosticată. Participanții au fost împărțiți în două subgrupe: lotul de cercetare (lot_1, n=59,

pacienți cu TB/DZ) și lotul de control (lot_2, n=59, pacienți cu TB fără diabet zaharat). Ambele loturi au fost evaluate în două etape: la internare (înainte de inițierea terapiei) și după o lună de tratament administrat în condiții de spitalizare (staționar), conform planurilor individualizate.

Nivelurile de DAM, PPOA, ceruloplasmina, catalază, indicile CUPRAC și GR au fost măsurate în serul sanguin utilizând o metodă spectrofotometrică.

Procedura de colectare a probelor și a datelor

Toți participanții eligibili la studiu au completat un chestionar conceput pentru a obține informații demografice precum vârsta și sexul. Un volum de 10 ml de sânge venos a fost colectat din vena antecubitală a brațului fiecărui participant care și-a dat consimțământul. Eprubetele pentru colectarea probelor au fost etichetate cu un cod unic de identificare pentru fiecare participant. După 15 minute – timpul necesar pentru coagularea sângelui – serul a fost imediat separat prin centrifugare la 3000 rpm timp de 10 minute. Ulterior, serul obținut a fost transferat în eprubete sterile Eppendorf. Probele de ser au fost apoi conservate prin congelare la o temperatură de -40°C până în momentul analizei. Pentru analiza datelor s-au utilizat programele R Studio și Python. Pentru fiecare parametru s-au calculat media, mediana, deviația standard (SD), testul t-Student. Pentru a compara cele două grupuri, s-a aplicat testul neparametric Mann-Whitney U, iar semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată utilizând valoarea p (considerată semnificativă pentru $p < 0,05$).

Rezultate

Conform distribuției demografice, în studiu eșantioanele analizate au prezintat o distribuție predominant masculină în ambele loturi, mai accentuată în grupul non-DZ (figura 1).

Asocierea diabetului zaharat și a tuberculozei pulmonare pericliteazăă evoluția procesului infecțios, eficiența terapeutică impunând în acest context necesitatea consolidării reperelor de predicție a evoluției maladiei, utile evident și în vederea corecției individuale a tratamentului adjuvant celui specific anti-TB. Pe durata tratamentului antituberculos de primă linie, pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată diabetului zaharat au prezentat modificări semnificative ale indicilor stresului oxidativ și ai sistemului antioxidant. Analiza comparativă a evidențiat o dinamică particulară a acestor parametri, reflectând persistența dezechilibrului redox caracteristic asocierii TB/DZ. Modificările markerilor de stres oxidativ au sugerat intensificarea proceselor oxidative, în timp ce variațiile activității antioxidanților enzimatici și neenzimatici au evidențiat răspunsul compensator al organismului la agresiunea oxidativă. Nivelurile circulante ale principalilor markeri în aprecierea intensității stresului oxidativ și antioxidant sunt prezentate în tabelul 1.

Analiza dinamicii markerilor stresului oxidativ și ai sistemului antioxidant la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu diabet zaharat a evidențiat modificări importante ale statusului redox pe parcursul tratamentului antituberculos. Nivelul markerului DAM a crescut cu 19,0% (de la 21,5±8,5 la 25,0±20,4 μmol/L), însă această diferență nu a atins semnificație statistică (p=0,2102), sugerând doar o tendință de accentuare a afectării oxidative (figura 2).

În schimb, concentrația PPOA a crescut semnificativ cu 26,4% (p=0,0057), iar nivelul ceruloplasminei cu 19,3% (p<0,003), ceea ce indică activarea proceselor oxidative și inflamatorii sistemice (figura 3). Creșterea ceruloplasminei, proteină de fază acută cu activitate oxidazică dependentă de cupru, poate reflecta atât răspunsul inflamator persistent, cât și modificări ale homeostaziei fierului și cuprului în contextul asocierii TB/DZ.

Evaluarea sistemului antioxidant a evidențiat o scădere a activității catalazei cu 11,8%, fără semnificație statistică (p=0,5). În schimb, capacitatea antioxidantă totală evaluată prin indicele CUPRAC s-a redus semnificativ cu 49,4% (de la 8,7±9,0 la 4,4±5,7 μM/L; p=0,0057), sugerând epuizarea rezervelor antioxidante și diminuarea capacității de neutralizare a speciilor reactive de oxigen. Activitatea glutation-reductazei (GR) a crescut cu 53,2% (de la 655,8±1133,0 la 1004,1±898,0 nM/s·L), atingând o semnificație statistică marginală (p=0,057). Această creștere poate reprezenta un răspuns compensator al ciclului glutationului la intensificarea stresului oxidativ, deși variabilitatea mare a valorilor sugerează heterogenitate biologică importantă între pacienți (figura 4).

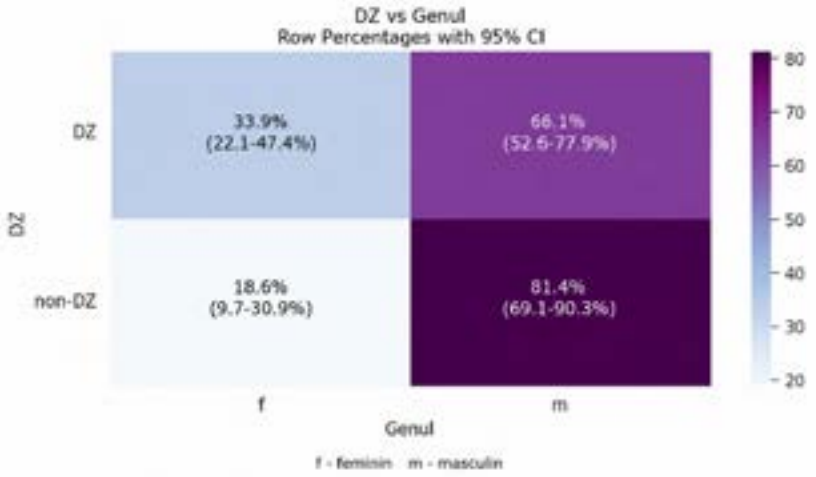

Figura 1. *Distribuția pacienților după sex DZ/non-DZ*

Tabelul 1. *Dinamica nivelului seric al markerilor pro-oxidanți și antioxidanți în lotul de cercetare pe perioada tratamentului*

Marker	Înainte de tratament (n=59) Mean ± SD	Mediana	După tratament (n=59) Mean ± SD	Mediana	± (%)	p
DAM, μmol/L	21,5±8,5	18,5	25,0 ± 20,4	20,66	+19,0	0,2102
PPOA μmol/L	37,9 ± 17,5	33,0	47,9 ± 21,0	42,2	+26,4	0,0057
Ceruloplasmina, μg/L	828,6±256,6	832,3	988,7 ± 288,4	1003,8	+19,3	<0,003
Catalaza, μmol/L	19,5±10,1	17,9	17,2 ± 10,8	14,7	−11,8	0,5
CUPRAC, μM/L	8,7±9	7,6	4,4 ± 5,7	2,9	−49,4	0,0057
GR, nM/s.L	655,8±1133	250,1	1004,1 ± 898,0	571,63	+53,2	0,057

Legendă: *DAM – markeri ai afectării oxidative (Dialdehida malonica); PPOA – produși proteici de oxidare avansată; CUPRAC – capacitatea antioxidantă totală prin reducerea cuprului; GR – glutation-reductaza. p – valoarea semnificației după tratament vs până la tratament; ± (%) – modificările relative ale markerului pe perioada tratamentului.*

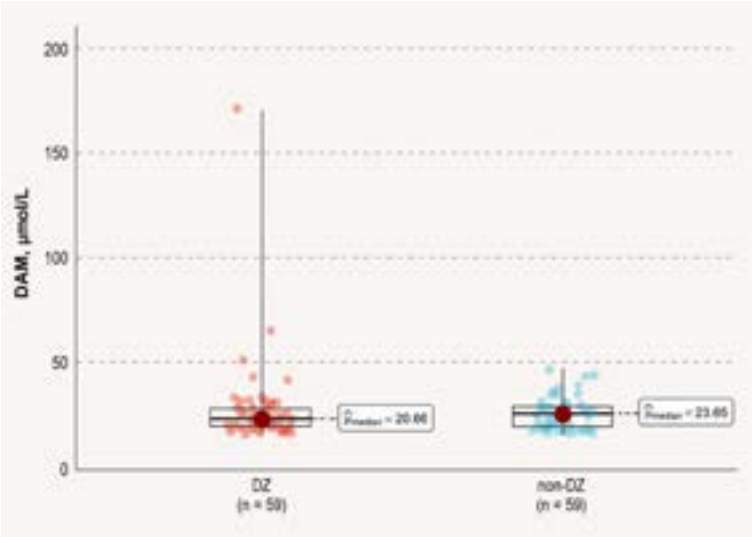

Figura 2. *Mediana nivelului seric al dialdehidei malonice (DAM) după tratament. Lot$_1$ vs Lot$_2$*

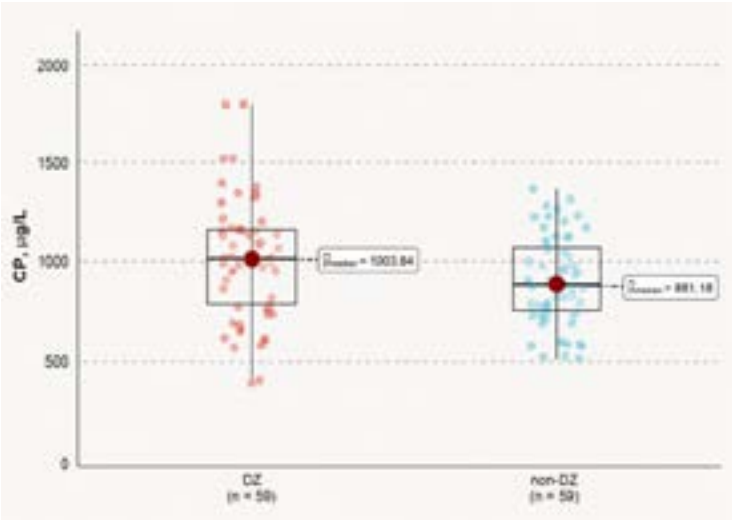

Figura 3. *Mediana nivelului seric al ceruloplasminei (CP) după tratament. Lot$_1$ vs Lot$_2$*

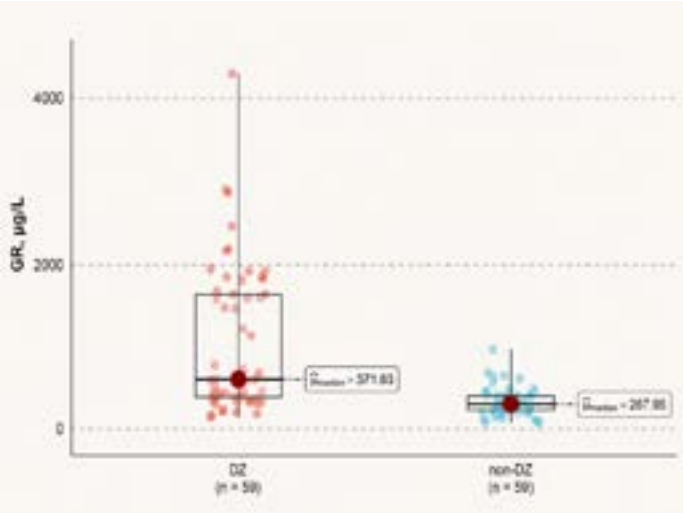

Figura 4. *Mediana nivelului seric al glutation reductazei (GR) după tratament. Lot_1 vs Lot_2*

Din punct de vedere clinic, asocierea creșterii markerilor prooxidanți PPOA și ceruloplasmină cu reducerea semnificativă a capacității antioxidante totale CUPRAC susține existența unui dezechilibru redox persistent la pacienții cu TB și DZ, chiar în timpul tratamentului antituberculos. Acest profil poate avea valoare prognostică pentru monitorizarea evoluției bolii și identificarea pacienților care ar putea beneficia de strategii terapeutice adjuvante orientate spre reducerea stresului oxidativ.

Analiza dinamicii markerilor prooxidanți și antioxidanți în lotul de control pe parcursul tratamentului antituberculos a evidențiat modificări semnificative ale echilibrul oxidativ-antioxidant prezentat în tabelul 2.

Nivelul seric al DAM a crescut de la 18,6±5,21 µmol/L la 24,0±8,28 µmol/L, corespunzător unei majorări de 29% (p<0,001). Concomitent, concentrația PPOA a înregistrat o creștere de 22,9%, de la 41,9±19,1 µmol/L la 51,5±31,2 µmol/L (p=0,023), iar nivelul ceruloplasminei a crescut cu 30,85%, de la 687,8±233 µg/L la 899,2±220 µg/L (p<0,001). Aceste modificări indică persistența și chiar intensificarea proceselor oxidative pe parcursul tratamentului, reflectată prin acumularea produșilor oxidativi și activarea proteinelor implicate în răspunsul de fază acută.

În ceea ce privește sistemul antioxidant, activitatea catalazei a prezentat cea mai pronunțată modificare, diminuându-se cu 45% (de la 26,0±15,3 la 14,3±9,9 µmol/L; p<0,001). De asemenea, activitatea glutation-reductazei (GR) s-a redus semnificativ cu 57,67%, de la 704,6±1529 la 298,2±169,1 nM/s·L (p=0,042). Scăderea concomitentă a acestor enzime antioxidante sugerează o diminuare a eficienței principalelor mecanisme enzimatice de detoxifiere a speciilor reactive de oxigen și o posibilă epuizare a rezervelor antioxidante celulare.

Spre deosebire de ceilalți parametri, capacitatea antioxidantă totală evaluată prin metoda CUPRAC a prezentat o creștere de 38,6% (de la 4,4±4,9 la 6,1±5,6 µM/L), însă diferența nu a fost semnificativă statistic (p=0,114). Acest rezultat

Tabelul 2. *Dinamica nivelului seric al markerilor pro-oxidanți și antioxidanți în lotul de control pe perioada tratamentului*

Marker	Înainte de tratament (n=59) Mean ± SD	Mediana	După tratament (n=59) Mean ± SD	Mediana	± (%)	p
DAM, µmol/L	18,6±5,21	16,9	24±8,28	23,6	+29%	<0,001
PPOA µmol/L	41,9±19,1	41,3	51,5±31,2	43,7	+22,9%	0,023
Ceruloplasmina, µg/L	687,8±233	727,7	899,2±220	881,18	+30,85%	<0,001
Catalaza, µmol/L	26±15,3	26,7	14,3±9,9	12,2	-45%	<0,001
CUPRAC, µM/L	4,4±4,9	3,3	6,1±5,6	4,7	+38,6%	0,1140
GR, nM/s.L	704,6±1529	267,3	298,2±169,1	267,95	-57,67%	0,042

Legendă: *markeri ai afectării oxidative (Dialdehida malonica); PPOA – produși proteici de oxidare avansată; CUPRAC – capacitatea antioxidantă totală prin reducerea cuprului; GR – glutation-reductaza. p – valoarea semnificației după tratament vs până la tratament; ± (%) – modificările relative ale markerului pe perioada tratamentului.*

poate sugera existența unor mecanisme compensatorii antioxidante neenzimatice, insuficiente însă pentru a contracara complet intensificarea proceselor oxidative evidențiate de ceilalți biomarkeri.

Din punct de vedere clinic, cea mai relevantă constatare este asocierea creșterii semnificative a markerilor prooxidanți DAM, PPOA și ceruloplasmină cu reducerea activității principalelor enzime antioxidante catalaza și glutation reductaza (GR). Acest profil biologic indică menținerea unui dezechilibru redox pe durata tratamentului antituberculos, caracterizat prin predominanța proceselor oxidative asupra mecanismelor de apărare antioxidantă. Creșterea ceruloplasminei și a PPOA sugerează persistența inflamației sistemice și a oxidării proteinelor, în timp ce diminuarea catalazei și GR reflectă afectarea capacității de neutralizare a peroxidului de hidrogen și de regenerare a glutationului redus. Împreună, aceste modificări susțin implicarea stresului oxidativ în patogeneza și evoluția tuberculozei pulmonare și evidențiază utilitatea acestor biomarkeri în monitorizarea răspunsului biologic la tratament.

Discuții

În prezent, incidența diabetului zaharat de tip II este în creștere la nivel global, inclusiv în Republica Moldova, fenomen determinat de hipodinamie, exces ponderal și obezitate, alimentație neadecvată, stres, etc. În acest context, rămâne actuală opinia exprimată de K. Dooley și R. Chaisson, conform căreia diabetul zaharat și tuberculoza reprezintă convergența a două epidemii, idee susținută ulterior și de alți autori [11, 12]. Evaluarea markerilor stresului oxidativ a furnizat informații relevante privind impactul diabetului zaharat asupra răspunsului biologic al pacienților cu tuberculoză pulmonară în cursul tratamentului antituberculos. Pe de o parte, excesul speciilor reactive de oxigen contribuie la lezarea tisulară și perpetuarea inflamației; pe de altă parte, mecanismele oxidative reprezintă o componentă importantă a activității antimicobacteriene a macrofagelor și a eficienței răspunsului imun înnăscut [13, 14].

În studiul nostru, pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată diabetului zaharat au prezentat o amplificare mai redusă a markerilor prooxidanți comparativ cu lotul2. Dinamica DAM și a PPOA sugerează o activare mai puțin pronunțată a proceselor oxidative implicate în răspunsul gazdei la infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. În același context, creșterea mai modestă a ceruloplasminei, proteină de fază acută cu rol în reacțiile redox și în metabolismul metalelor de tranziție, poate reflecta o intensitate mai redusă a răspunsului inflamator sistemic asociat infecției.

Particularități importante au fost observate și la nivelul sistemului antioxidant. Spre deosebire de lotul$_2$, pacienții cu diabet zaharat au prezentat o tendință de menținere sau chiar de activare compensatorie a glutation-reductazei, enzimă-cheie a ciclului glutationului și a mecanismelor de apărare antioxidante intracelulare. Acest comportament sugerează conservarea relativă a unor componente ale sistemului antioxidant în condițiile asocierii TB/DZ și poate contribui la limitarea intensității stresului oxidativ.

În schimb, evaluarea capacității antioxidante totale prin metoda CUPRAC a evidențiat o diminuare a rezervelor antioxidante circulante la pacienții cu TB și DZ, în contrast cu tendința observată în lotul$_2$. Această discrepanță sugerează că, deși anumite mecanisme enzimatice antioxidante rămân active, capacitatea antioxidantă globală a organismului poate fi afectată de dezechilibrele metabolice caracteristice diabetului zaharat.

Analizate împreună, modificările indicilor pro-oxidanți DAM, PPOA, ceruloplasminei, și antioxidanți GR, catalaza și CUPRAC indică faptul că diabetul zaharat modulează răspunsul oxidativ al gazdei în cursul tuberculozei pulmonare. Profilul observat este caracterizat printr-o activare mai redusă a proceselor prooxidante, concomitent cu particularități ale răspunsului antioxidant, ceea ce poate reflecta o eficiență diminuată a mecanismelor antimicobacteriene dependente de stresul oxidativ. Aceste constatări susțin ipoteza că diabetul zaharat poate influența negativ răspunsul la tratamentul antituberculos și evidențiază potențiala utilitate a markerilor DAM, PPOA, ceruloplasmină, GR, catalaza și CUPRAC în evaluarea dezechilibrului redox, monitorizarea evoluției bolii și aprecierea răspunsului terapeutic.

Concluzii

Corelația diabetului zaharat de tip 2 și tuberculoză pulmonară influențează semnificativ echilibrul oxidativ-antioxidant al organismului, modificând răspunsul biologic al gazdei pe parcursul tratamentului antituberculos. Pacienții cu comorbiditatea TB/DZ au prezentat o activare mai redusă a markerilor prooxidanți, sugerând o intensitate diminuată a proceselor oxidative implicate în mecanismele antimicobacteriene și în răspunsul inflamator sistemic.

Concomitent, modificările markerilor antioxidanți au evidențiat particularități ale răspunsului compensator antioxidant, caracterizate prin menținerea activității unor componente enzimatice, dar și prin diminuarea capacității antioxidante totale. Aceste constatări sugerează că diabetul zaharat modulează homeostazia redox în tuberculoză și poate contribui la reducerea a eficienței mecanismelor imune dependente de stresul oxidativ.

Rezultatele obținute susțin valoarea markerilor DAM, PPOA, ceruloplasmină, glutation-reductazei, catalazei și indicelui CUPRAC ca instrumente utile pentru evaluarea dezechilibrului redox și monitorizarea evoluției pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată diabetului zaharat. Integrarea acestor biomarkeri în algoritmele de monitorizare și supraveghere ar putea contribui la identificarea precoce a pacienților cu risc de răspuns terapeutic suboptimal și la individualizarea strategiilor terapeutice adjuvante.

Bibliografie

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2025. World Health Organization; 2025. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240116924
2. Nyirenda JLZ, Wagner D, Ngwira B, Lange B. Bidirectional screening and treatment outcomes of diabetes mellitus and tuberculosis patients in hospitals with measures to integrate care of DM. BMC Infect Dis. 2022;22(1):28. doi: 10.1186/s12879-021-07017-3.
3. Quist-Therson R, Kuupiel D, Hlongwana K. Mapping evidence on the implementation of the WHO's collaborative framework for the management of tuberculosis and diabetes: a scoping review protocol. BMJ Open. 2020 Jan 21;10(1): e033341. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033341.
4. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. PLoS One. 2017 Apr 21;12(4): e0175925. doi: 10.1371/journal.pone.0175925
5. Stubbs B, Siddiqi K, Elsey H, Siddiqi N, Ma R, Romano E, Siddiqi S, Koyanagi A. Tuberculosis and Non-Communicable Disease Multimorbidity: An Analysis of the World Health Survey in 48 Low- and Middle-Income Countries. Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 2;18(5):2439. doi: 10.3390/ijerph18052439.
6. Yang H, Ruan X, Li W, Xiong J, Zheng Y. Global, regional, and national burden of tuberculosis and attributable risk factors for 204 countries and territories, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases 2021 study. BMC Public Health. 2024 Nov 11;24(1):3111. doi: 10.1186/s12889-024-20664-w.
7. Pavlou S, Lindsay J, Ingram R, Xu H, Chen M. Sustained high glucose exposure sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli but reduces their phagocytic activity. BMC Immunol. 2018 Jul 11;19(1):24. doi: 10.1186/s12865-018-0261-0.
8. Jack CI, Jackson MJ, Hind CR. Circulating markers of free radical activity in patients with pulmonary tuberculosis. Tuber Lung Dis. 1994 Apr; 75(2): 132-7. doi: 10.1016/0962- 8479(94)90042-6
9. Batta A. Markers of oxidative stress evaluation in people living with pulmonary tuberculosis. Int J Health Sci Res. 2024; 14(3): 81-86. https://doi.org/10.52403/ijhsr.20240314
10. Satyanarayana G, Keisham N, Batra HS, V SM, Khan M, Gupta S, Mahindra V. Evaluation of Serum Ceruloplasmin Levels as a Biomarker for Oxidative Stress in Patients with Diabetic Retinopathy. Cureus. 2021 Feb 2;13(2): e13070. doi: 10.7759/cureus.13070
11. Reyes-Lazcano ME, Rosete-Olvera D, Guzmán-Beltrán S. Uso de antioxidants en pacientes con tuberculosis [Use of antioxidants in patients with tuberculosis]. Neumol Cir Torax. 2023; 82(3): 174-182. doi:10.35366/116816. Spanish.
12. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. Lancet Infect Dis. 2009 Dec;9(12):737-46. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70282-8
13. Herb M, Schramm M. Functions of ROS in Macrophages and Antimicrobial Immunity. Antioxidants (Basel). 2021 Feb 19;10(2):313. doi: 10.3390/antiox10020313
14. Amaral EP, Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Nogueira B, Akrami KM, Andrade BB. The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis. Antioxid Redox Signal. 2021 Feb 20;34(6):471-485. doi: 10.1089/ars.2020.8124

Recepționat – *27.01.2026*, **Acceptat pentru publicare** – *29.06.2026*
Autor corespondent: *Marina Reabîșeva, marina.gamaniuc@usmf.md*
Declarația de conflict de interese: *Autorii declară lipsa conflictului de interese.*
Declarația de finanțare: *Autorii declară lipsa de finanțare.*
Contribuția autorilor: *Marina Reabiseva – conceptualizarea și proiectarea studiului, colectarea datelor, analiza statistică, interpretarea rezultatelor, redactarea manuscrisului; Anatolie Visnevschi – proiectarea studiului, interpretarea datelor, revizuirea critică a manuscrisului din punct de vedere științific; Valentin Gudumac – elaborarea cadrului metodologic, coordonarea investigațiilor de laborator, interpretarea rezultatelor, revizuirea critică a manuscrisului; Lilia Andronache – analiza și interpretarea datelor, documentarea bibliografică, revizuirea manuscrisului.*
Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului și își asumă responsabilitatea pentru integritatea întregii lucrări.
Citare: *Reabîșeva M, Vișnevschi A, Gudumac V, Andronache L. Evoluția markerilor stresului oxidativ la pacienți cu diabet zaharat și tuberculoză pulmonară în cursul tratamentului [Evolution of oxidative stress markers in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis during treatment]. Arta Medica. 2026;99(2):e2026004. doi: 10.5281/zenodo.21032177*

Original research

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.21072411 · UDC: 616.61-036.12-06:[616.98:578.834.1]

RISK STRATIFICATION FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION AFTER COVID-19: INSIGHTS FROM MULTIVARIATE MODELING

Tatiana Răzlog[1,2], Eugeniu Russu[1,2], Liliana Groppa[1]

[1] *Discipline of Rheumatology and Nephrology, „Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova;*

[2] *"Timofei Moșneaga" Clinical Republican Hospital, Chișinău, Republic of Moldova*

SUMMARY

Objectives. Chronic kidney disease and COVID-19 have a bidirectional interaction: on one hand, it increases the risk of severe COVID-19, while SARS-CoV-2 may accelerate renal deterioration in vulnerable patients. We aimed to assess medium-term renal status after COVID-19 and to identify independent unfavorable prognostic factors for chronic kidney disease progression using multivariate regression models.

Methods. In a prospective cohort study, 280 pre-dialysis patients (KDIGO stages G1–G5) were evaluated in a tertiary nephrology center. Participants were allocated to two matched groups: post-COVID-19 patients with chronic kidney disease (n=140) and non-COVID control patients with chronic kidney disease (n=140), comparable for age, sex, disease stage, and major comorbidities. Clinical variables, renal and metabolic parameters (including proteinuria, phosphate, and hemoglobin), inflammatory markers, and SF-36 quality-of-life scores were collected at follow-up. Group comparisons, correlation analyses, and multivariate logistic regression were performed. Advanced chronic kidney disease was defined as stage G4–G5 at follow-up.

Results. Post-COVID and control groups showed similar renal function at follow-up (mean eGFR ≈35 mL/min/1.73m^2; p>0.5), with no significant differences in serum creatinine, urea, or proteinuria prevalence. Inflammatory markers were mildly elevated and comparable between groups, consistent with chronic kidney disease related inflammation. SF-36 scores were broadly similar; post-COVID patients reported lower vitality (fatigue) but slightly better social functioning. Within the post-COVID cohort, multivariate logistic regression identified three independent predictors of advanced chronic kidney disease: proteinuria (adjusted OR 5.0; 95% CI 2.0–12.5; p<0.001), serum phosphate (OR 1.8 per +1 mg/dL; 95% CI 1.3–2.5; p<0.001), and hemoglobin (OR 1.4 per −1 g/dL; 95% CI 1.1–1.8; p=0.005). Model performance was strong (Hosmer–Lemeshow p=0.45; AUC ≈0.88).

Conclusions. COVID-19 history did not uniformly worsen medium-term renal outcomes in chronic kidney disease patients compared with matched non-COVID controls. However, persistent proteinuria, hyperphosphatemia, and anemia independently identified post-COVID patients at higher risk of advanced chronic kidney disease, supporting intensified post-COVID nephrology follow-up focused on these markers.

Keywords: COVID-19, chronic kidney disease, prognostic factors, proteinuria, post-COVID outcomes

Introduction

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, is a multisystem disease with significant renal involvement. Acute kidney injury (AKI) develops in approximately 30% of hospitalized COVID-19 patients and in up to 50% of those admitted to intensive care units (ICU). In parallel, chronic kidney disease (CKD) represents a global "silent epidemic" and a leading contributor to morbidity and mortality worldwide [1]. The coexistence of COVID-19 and CKD therefore constitutes a syndemic condition, as CKD predisposes patients to severe COVID-19, while SARS-CoV-2 infection may induce direct and indirect renal injury through viral tropism for ACE2-expressing renal cells, systemic inflammation, ischemia, and microvascular dysfunction, potentially accelerating CKD progression [1, 2].

Growing observational evidence indicates that COVID-19 survivors face an increased risk of long-term renal complications [2, 3]. Large cohort studies have shown higher rates of kidney function decline, incident CKD, and progression to end-stage renal disease (ESRD) after COVID-19 compared with non-infected populations. Analysis of different data demonstrated a 15% increased risk of new or progressive CKD and more than a twofold increase in ESRD risk among COVID-19 survivors, including non-hospitalized cases [3, 4]. Patients requiring hospitalization or intensive care had markedly higher risks of

adverse renal outcomes, with ICU-treated survivors exhibiting 7-13-fold higher odds of AKI, CKD progression, or dialysis dependence [5]. These findings highlight post-COVID renal impairment as a key component of long COVID syndrome [5-7]. Moreover, population-based data from Sweden confirmed a faster long-term decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) after COVID-19 compared with other pneumonias, particularly among hospitalized patients [8].

Despite this growing body of evidence, most studies originate from North America, Western Europe, or Asia, while data from Eastern Europe remain scarce [8]. In addition, available research has largely focused on general or acute COVID-19 cohorts, with limited attention to patients with pre-existing CKD [8, 9]. Consequently, the medium- and long-term renal trajectory of CKD patients after COVID-19, as well as the determinants of unfavorable progression, remain insufficiently characterized [10].

In this context, we conducted an original study in an Eastern European CKD cohort to evaluate post-COVID renal outcomes and to identify independent unfavorable prognostic factors for CKD progression using multivariate regression models. By comparing CKD patients with and without prior COVID-19 and integrating clinical, laboratory, and quality-of-life data, our study aims to improve risk stratification and inform targeted post-COVID follow-up strategies in this vulnerable population.

Materials and methods

Study design and population

This research was designed as a prospective, observational cohort study with a parallel-group comparative approach. The study enrolled adult patients with pre-dialysis CKD (stages G1-G5 by KDIGO classification) under regular follow-up at a tertiary nephrology center in Chișinău, Moldova. Recruitment occurred during the post-pandemic period (2023-2024), once patients had recovered from acute COVID-19 if applicable. The cohort was split into two groups: a post-COVID-19 CKD group (exposed group) and a non-COVID CKD group (control group), each comprising 140 patients (total N=280). All patients gave informed consent to participate, and the study protocol was approved by the institutional ethics committee (favorable opinion of the Committee for Research Ethics at no.6 of 18.05.2023). Key inclusion and exclusion criteria were as follows:

• ***Inclusion criteria:*** Age 18–70 years; Established CKD (stage G1–G5 pre-dialysis), either due to known chronic kidney disease or newly discovered eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 lasting >3 months; For the post-COVID group: a documented SARS-CoV-2 infection (positive PCR and/or serology) at least 1–3 months prior, with clinical recovery from acute illness; For the control group: no history of COVID-19 (no positive test or clinical diagnosis); Ability to provide informed consent and participate in follow-up evaluations.

• ***Exclusion criteria:*** Age <18 or >70 years; End-stage kidney disease on dialysis or with a functioning kidney transplant; Active malignancy or tuberculosis (due to potential impacts on inflammation and survival); Any acute severe illness or decompensated condition at enrollment that could independently affect renal function (e.g. acute heart failure, sepsis); Immunosuppressive therapy for glomerulonephritis or other conditions (to avoid confounding effects on outcomes); Lack of consent or inability to comply with study procedures.

Patients meeting criteria were selected consecutively from clinic records and the hospital's CKD registry, ensuring that the final sample reflected the real-world CKD population in our region. The two groups were frequency-matched on key variables (age, sex distribution, major comorbidities, and CKD stage/etiology) at baseline so that any differences observed could be attributed more confidently to the exposure (COVID-19) rather than underlying population differences.

Clinical data and measurements

All patients were evaluated using a standardized protocol at a post-COVID follow-up visit (exposed group) or an equivalent routine visit (controls). Data collection included medical history review, physical examination, laboratory investigations, and patient-reported outcomes. Recorded variables comprised demographics (age, sex), CKD characteristics (etiology, stage, duration), and major comorbidities (hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease, obesity). In the post-COVID group, details of the SARS-CoV-2 infection were documented, including clinical severity (mild, moderate, severe), pulmonary involvement on chest CT, treatments received, and occurrence of acute kidney injury (AKI). AKI was defined according to KDIGO criteria (≥50% increase in serum creatinine or need for dialysis).

Laboratory assessments were performed in the same certified hospital laboratory. Renal function was evaluated by serum creatinine, urea, and estimated glomerular filtration rate (eGFR), calculated using the CKD-EPI 2021 equation. Urinalysis included dipstick and microscopy for proteinuria, hematuria, and leukocyturia; proteinuria was quantified by spot protein/creatinine ratio or 24-hour urinary protein excretion when indicated. Clinically significant proteinuria was defined as >0.3 g/24h or protein/creatinine ratio >0.3.

Inflammatory markers included erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), ferritin, and lactate dehydrogenase (LDH). Hematological evaluation comprised hemoglobin, leukocyte, and platelet counts; anemia was defined using WHO criteria. Additional biochemical parameters relevant to CKD were measured, including serum albumin, electrolytes, calcium, phosphate, liver enzymes, fasting glucose, HbA1c, and lipid profile. In post-COVID patients, D-dimer levels were assessed as a marker of residual hypercoagulability. All samples were collected under fasting conditions.

Health-related quality of life was assessed using the validated Short Form-36 (SF-36) questionnaire, covering physical and mental health domains. Scores were compared between groups to evaluate the impact of COVID-19 on patient-perceived health status.

Follow-up and outcome definition

Analyses were based on a single cross-sectional follow-up, performed at a median of approximately 6 months after COVID-19 recovery. The primary outcome was unfavorable CKD progression, defined as advanced CKD stage (G4-G5) at follow-up, compared with stages G1-G3. Secondary outcomes included significant decline in eGFR (>25% from estimated pre-COVID baseline, where available), persistence or worsening of abnormal urinalysis, and changes in CKD-related extrarenal complications.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using STATISTICA v.10.0. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation or median [interquartile range], and categorical variables as frequencies and percentages. Group comparisons used Student's *t*-test or Mann-Whitney *U* test for continuous data and Chi-square or Fisher's exact test for categorical data; correlations were assessed using Pearson or Spearman coefficients, as appropriate. Multivariate logistic regression was applied to identify independent prognostic factors for CKD progression in post-COVID patients, with advanced CKD stage (G4-G5) as the dependent variable. Candidate predictors included demographic and CKD-related variables, comorbidities, proteinuria, serum phosphate, hemoglobin, inflammatory markers, D-dimer, and COVID-19 severity or AKI. A backward stepwise approach retained variables with $p<0.1$. Results are reported as adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals. Model performance was evaluated using the Hosmer-Lemeshow test and area under the ROC curve (AUC). Missing data were minimal (<5%) and handled by case-wise deletion.

Results

Patient Characteristics

A total of 280 CKD patients were included, comprising 140 post-COVID patients and 140 non-COVID controls (Table 1). The groups were well matched for age (mean 53.4 ± 12.6 years; $p=0.72$) and sex (52% vs 49% male; $p=0.68$). The prevalence of major comorbidities was similar, including hypertension (~85% in both groups), obesity (~28% vs 25%), and cardiovascular disease (~20% each; all $p>0.2$). Diabetes mellitus was more frequent in the post-COVID group (31.4% vs 21.4%), showing a borderline difference ($p\approx0.058$).

Table 1. *Baseline demographic and clinical characteristics of the study population*

Characteristic	Post-COVID CKD (n = 140)	Non-COVID CKD (n = 140)	*p* value
Age, years (mean ± SD)	53.6 ± 12.4	53.2 ± 12.8	0.72
Male sex, n (%)	73 (52.1)	69 (49.3)	0.68
Duration of CKD, years (median)	4.6	4.5	0.84
Hypertension, n (%)	119 (85.0)	118 (84.3)	0.88
Diabetes mellitus, n (%)	44 (31.4)	30 (21.4)	0.058
Obesity, n (%)	39 (27.9)	35 (25.0)	0.60
Cardiovascular disease, n (%)	29 (20.7)	27 (19.3)	0.77
CKD etiology, n (%)			
- Chronic glomerulonephritis	58 (41.4)	60 (42.9)	0.79
- Diabetic nephropathy	25 (17.9)	21 (15.0)	0.50
- Hypertensive nephropathy	34 (24.3)	36 (25.7)	0.78
- Other etiologies	23 (16.4)	23 (16.4)	1.00
Baseline CKD stage, n (%)			
- G1-G3a	32 (22.9)	32 (22.9)	1.00
- G3b	31 (22.1)	31 (22.1)	1.00
- G4	42 (30.0)	42 (30.0)	1.00
- G5 (pre-dialysis)	35 (25.0)	35 (25.0)	1.00

Note: *CKD - chronic kidney disease; SD - standard deviation. Baseline demographic characteristics, comorbidities, CKD etiology, and CKD stage distribution were comparable between post-COVID and non-COVID CKD groups, ensuring balanced baseline risk profiles.*

The distribution of CKD etiologies was comparable, with chronic glomerulonephritis and diabetic nephropathy predominating in both cohorts. Median CKD duration was similar (≈4.5 years; p=0.84). By design, baseline CKD stages were matched: 22% G3b, 30% G4, and 25% G5 in each group, ensuring comparable baseline renal risk profiles.

COVID-19 episode details

Among post-COVID patients, 60% experienced moderate disease, 25% severe disease, and 15% mild outpatient-managed infection. The median interval from recovery to evaluation was 6 months (IQR 4-8). COVID-associated AKI occurred in 18 patients (12.9%), mostly KDIGO stage 1–2, with renal function recovery in all but one case. Persistent respiratory symptoms were reported by 20% of patients, while none required long-term oxygen therapy. These variables were descriptively analyzed and not included in the primary renal outcome models.

Comparative clinical outcomes: post-COVID vs non-COVID CKD

At follow-up, renal function did not differ significantly between groups. Mean serum creatinine (157 ± 140 vs 168 ± 152 μmol/L; p=0.53), blood urea (10.30 ± 7.23 vs 10.46 ± 6.97 mmol/L; p=0.85), and eGFR (~35 mL/min/1.73m^2 in both; p=0.79) were comparable. The prevalence of proteinuria was similarly high (51% vs 48%), with no differences in median protein excretion or nephrotic-range proteinuria. Hematuria and leukocyturia occurred in approximately half of patients in both groups, reflecting underlying CKD etiologies.

Inflammatory markers were comparable between groups, including CRP (6.1 vs 5.5 mg/L; p=0.40), ESR (23 vs 24 mm/h; p=0.51), and ferritin (median ~250 μg/L; p=0.88). No evidence of persistent systemic inflammation or hypercoagulability was observed; D-dimer levels were normalized and similar between groups (p=0.58), and no late thromboembolic events were recorded.

Hematologic parameters were likewise unaffected by past COVID. Both groups exhibited the mild-to-moderate normocytic anemia typical of CKD; mean hemoglobin was 10.8 g/dL in post-COVID vs 11.0 g/dL in controls (p=0.45), with anemia prevalence ~85% in each group. No differences were seen in total white cell or platelet counts. These results confirm that COVID-19 did not significantly exacerbate or alter the hematologic profile of CKD patients in the medium term. For example, the degree of anemia and occasional leukopenia were similar and attributable to CKD itself rather than any post-viral effect.

Metabolic factors showed minimal differences between groups. Serum albumin was slightly lower in post-COVID patients than in controls (38.0 ± 5.1 vs 39.5 ± 4.8 g/L, p=0.04), but values remained within the normal range, indicating preserved nutritional status. Fasting glucose was modestly higher in the post-COVID group (6.4 vs 5.9 mmol/L, p=0.048), whereas HbA1c levels were similar (p=0.77), suggesting no significant long-term deterioration of glycemic control. Lipid profiles and liver function tests did not differ between groups, indicating recovery of metabolic and hepatic homeostasis by approximately 6 months after infection.

Cardiopulmonary status revealed subtle cardiovascular differences. A higher proportion of post-COVID patients had symptomatic heart failure, with NYHA class III observed in 12% versus 5% of controls, and fewer post-COVID patients being asymptomatic. Blood pressure control was comparable between groups. Cardiac arrhythmias were less frequent in post-COVID patients (10% vs 18%, p=0.08). No persistent respiratory impairment was identified: pulmonary examination, oxygen saturation, and follow-up imaging showed no evidence of chronic lung damage. Overall, COVID-19 survivors demonstrated a tendency toward more advanced heart failure, while respiratory recovery was complete and similar to controls.

Quality of life (QoL) assessment using SF-36 showed no significant differences in overall scores or most domains. Physical and mental component summary scores were comparable between groups. However, post-COVID patients reported lower vitality scores (greater fatigue; p<0.05), consistent with post-COVID fatigue, and slightly higher social functioning (p=0.04). Other domains, including role physical and role emotional, were similar. Self-rated health compared with the previous year did not differ between groups.

Overall, a resolved COVID-19 episode was not associated with sustained multisystem deterioration or accelerated renal decline at the cohort level. Post-COVID and non-COVID CKD patients followed similar medium-term clinical trajectories, largely determined by baseline CKD severity and comorbidities. These findings suggest that most CKD patients can recover their pre-COVID clinical status, although a subset remains at risk for adverse renal outcomes, as explored in subsequent analyses.

Prognostic factors for CKD progression in post-COVID patients

Despite the generally favorable average outcomes noted above, there was variability within the post-COVID CKD group in terms of renal disease trajectory. Some patients remained stable or even had slight improvements in eGFR (perhaps due to optimized care post-COVID), whereas others progressed to more advanced CKD stages faster than expected. To discern what baseline or post-infection factors might explain these divergent paths, we performed multivariate regression analyses focusing on the post-COVID cohort.

Multivariate logistic regression identified three independent prognostic factors for unfavorable renal outcome (advanced CKD stage G4-G5) in post-COVID patients: proteinuria, hyperphosphatemia, and anemia (Figure 1). Proteinuria was the strongest predictor; patients with significant proteinuria had a fivefold higher likelihood of advanced CKD (adjusted OR 5.0, 95% CI 2.0-12.5, p<0.001). Serum phosphate was the second strongest predictor, with each 1 mg/dL increase associated with an ~80% increase in risk (OR 1.8, 95% CI 1.3-2.5, p<0.001). Hemoglobin showed an inverse association: each 1 g/dL decrease increased the odds of advanced CKD by 40% (OR 1.4, 95% CI 1.1-1.8, p=0.005). All three variables remained independently significant,

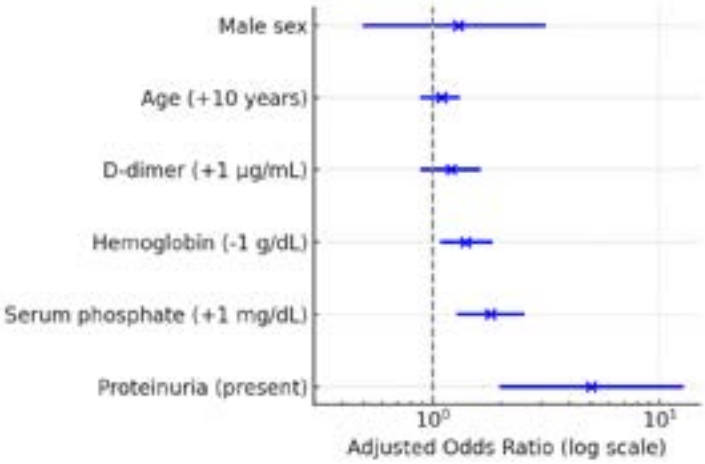

Figure 1. *Adjusted odds ratios (OR, logarithmic scale) for predictors of advanced CKD (stage G4-G5) at follow-up in the post-COVID CKD cohort.*

indicating complementary prognostic value.

Other variables were not retained in the adjusted model. D-dimer showed a non-significant trend (OR ~1.2 per +1 µg/mL, 95% CI 0.9–1.6, p=0.10). Age (OR ~1.1 per decade, p=0.18), male sex (OR ~1.3, p=0.60), diabetes mellitus, and uncontrolled hypertension lost significance after adjustment, likely because their effects were mediated through proteinuria and CKD severity.

Model performance was robust, with good calibration (Hosmer-Lemeshow χ^2=7.1, p=0.45) and excellent discrimination (AUC ≈0.88). ROC analysis showed AUC values of ~0.75 for proteinuria, ~0.78 for serum phosphate (optimal cutoff ≈5.0 mg/dL; sensitivity ~70%, specificity ~75%), and ~0.70 for hemoglobin (cutoff ≈10 g/dL).

Subgroup analysis showed a higher prevalence of advanced CKD among patients with severe COVID-19 compared to mild/moderate disease (70% vs 45%, p=0.01); however, COVID-19 severity and post-COVID AKI were not independent predictors after adjustment (p=0.27), indicating mediation through CKD-related factors.

Risk stratification demonstrated that patients without any of the three risk factors had a low probability (~10%) of advanced CKD at 6 months, whereas the presence of all three conferred a very high risk (>90%). Patients with one or two factors represented an intermediate-risk group, highlighting the clinical utility of this model for targeted post-COVID CKD management.

Discussion

In this study, we explored the relationship between COVID-19 and CKD progression in a cohort from an Eastern European tertiary center, providing complementary evidence to the growing literature on post-COVID organ damage. At the cohort level, CKD patients who recovered from COVID-19 did not demonstrate a uniform deterioration of renal function or persistent systemic sequelae in the medium term compared with matched CKD patients without COVID. This reassuring finding indicates that the average post-COVID CKD patient largely returned to the expected trajectory of chronic kidney disease. Specifically, we observed no significant differences in eGFR, proteinuria, or CKD-related complications, including anemia and mineral bone disorder parameters, attributable directly to COVID-19 several months after infection [11]. These results are consistent with reports showing that although COVID-19 can induce acute kidney injury, many patients – particularly those who survive non-critical disease – can recover near-baseline renal function after the acute phase. In our cohort, COVID-associated AKI was largely transient, as reflected by the absence of intergroup differences in serum creatinine at follow-up. Moreover, inflammatory and hypercoagulability markers (CRP, ESR, D-dimer) normalized, suggesting that COVID-related systemic inflammation had resolved and was unlikely to drive ongoing kidney injury at this stage.

At first glance, these findings may appear discordant with large epidemiological studies [11, 12], which reported increased risks of CKD progression and adverse renal outcomes among COVID-19 survivors. However, those analyses included heterogeneous populations, many without pre-existing CKD and with a higher proportion of critically ill patients. In contrast, our study focused exclusively on individuals with established CKD who survived COVID-19 [13, 14]. Within this more homogeneous population, outcomes were heterogeneous rather than uniformly adverse [13, 14]. The lack of an average difference between post-COVID and non-COVID CKD groups likely reflects this variability: while many patients followed their expected CKD trajectory, a vulnerable subset experienced accelerated progression [14]. Thus, our findings refine rather than contradict large-scale observations by highlighting that excess renal risk after COVID-19 is concentrated in specific high-risk subgroups.

Using multivariate regression, we demonstrated that the principal drivers of CKD progression after COVID-19 were classical CKD-related factors – proteinuria, hyperphosphatemia, and anemia – rather than COVID-specific variables.

This supports the concept that COVID-19 primarily exacerbates underlying CKD pathology in susceptible patients rather than introducing novel mechanisms of chronic renal injury [15]. Proteinuria emerged as the strongest prognostic factor, with a fivefold increase in the odds of advanced CKD [15]. As a marker of ongoing glomerular damage and a mediator of tubulointerstitial injury, persistent proteinuria after COVID-19 should prompt intensified renoprotective therapy. This observation aligns with recent reports emphasizing the prognostic significance of persistent proteinuria in COVID survivors.

Hyperphosphatemia was the second independent predictor, consistent with its known associations with reduced GFR, secondary hyperparathyroidism, vascular calcification, and renal fibrosis [16]. Poor phosphate control may reflect advanced CKD, treatment non-adherence, or care disruption during acute illness. Regardless of mechanism, our findings reinforce the importance of monitoring and managing mineral metabolism disturbances in post-COVID CKD patients, as suggested by interventional studies linking phosphate reduction to slower CKD progression [17].

Anemia also independently predicted adverse outcomes, with lower hemoglobin levels associated with higher risk of advanced CKD. Anemia in post-COVID CKD patients is likely multifactorial, reflecting disease severity and possibly residual inflammatory or marrow effects, and contributes to renal hypoxia and progression [17, 18]. This finding is consistent with prior studies linking anemia severity to accelerated CKD decline and highlights the need for optimized anemia management in post-COVID care [17, 18].

Importantly, acute COVID-19 severity and related variables did not retain independent prognostic significance after adjustment for CKD-related factors [19, 20]. Although severe COVID-19 was associated with a higher prevalence of advanced CKD on univariate analysis, its effect appeared to be mediated through AKI and worsening CKD markers rather than acting independently. This interpretation is supported by previous follow-up studies, including data from China and Sweden, demonstrating that long-term renal risk is most pronounced in patients with AKI or severe pneumonia, whereas mild COVID-19 without renal involvement has limited long-term impact after accounting for baseline kidney status [20, 21].

Clinically, these findings support a risk-stratified approach to post-COVID CKD follow-up. Comprehensive renal assessment – including eGFR, proteinuria, and phosphate evaluation – should be performed several months after recovery, particularly in high-risk patients [20, 21]. Intensification of standard CKD therapies (RAAS blockade, phosphate control, anemia correction) appears essential to mitigate progression. From a health system perspective, identifying patients at highest risk allows efficient allocation of nephrology resources, especially in settings with limited dialysis capacity.

Quality-of-life outcomes provide additional reassurance: despite persistent fatigue, post-COVID CKD patients reported social and emotional well-being comparable to controls, suggesting resilience and recovery beyond biological parameters [22, 23]. Nevertheless, fatigue should be addressed as a distinct component of post-COVID care.

Several limitations warrant consideration, including the relatively short follow-up, cross-sectional assessment of CKD progression, single-center design, and limited sample size for regression analyses. Unmeasured confounders and lack of detailed inflammatory or histopathological markers may also have influenced results. However, the controlled design, focus on an underrepresented Eastern European CKD population, and comprehensive clinical assessment strengthen the validity and relevance of our findings.

In summary, our study conveys a cautiously optimistic message: CKD patients can recover from COVID-19 without uniform renal deterioration, but a vulnerable subgroup – characterized by proteinuria, hyperphosphatemia, and anemia – remains at high risk for progression. Early identification and targeted management of these factors are crucial to preventing end-stage kidney disease in the post-COVID era.

Conclusions

In this original study of CKD patients in the post-COVID era, we found that an episode of COVID-19 did not inevitably accelerate CKD progression for all patients; many recovered to their pre-infection baseline. However, certain unfavorable prognostic factors clearly delineate which patients are at risk for worsening renal function. Persistent proteinuria, elevated serum phosphate, and low hemoglobin levels were identified as independent predictors of advanced CKD progression after COVID-19. These factors appear to capture the residual kidney injury and aggravated CKD milieu induced by the infection. Patients with any of these risk markers should be considered a high-risk subgroup for whom closer monitoring and aggressive CKD management are warranted. Conversely, absence of proteinuria and good control of metabolic parameters portend a more benign course even after COVID-19.

In practical terms, our conclusions are: (1) P*ost-COVID CKD follow-up is essential* – clinicians should evaluate proteinuria, GFR, and CKD complications in all CKD patients who had COVID-19, approximately 3-6 months after recovery, to stratify risk. (2) *Proteinuria is the red flag* – its presence signals active disease and need for interventions (RAAS blockade, etc.), whereas its absence is reassuring. (3) *Manage what is manageable* – treat anemia and hyperphosphatemia diligently in post-COVID CKD patients, as these not only reflect disease severity but could also exacerbate progression. (4) *Personalized monitoring* – patients with multiple risk factors may need expedited preparation for renal replacement therapy or inclusion in interventional trials, whereas those without may follow standard CKD care. (5) *Holistic care* – beyond numbers, address symptoms like fatigue in post-COVID patients to improve quality of life, as overall QoL can remain good with supportive care.

Acknowledgements

The authors thank all the patients who participated in this study and the clinical staff of the Nephrology Department at „Timofei Moșneaga" Clinical Republican Hospital for their invaluable assistance with patient recruitment and data collection, for advice on study design and to the laboratory personnel for ensuring high-quality assays. We are also grateful to entire medical team, who stood at the forefront of the fight against COVID-19. Their professionalism, dedication and unwavering commitment during the most challenging phases of the pandemic were essential in ensuring high-quality patient care under unprecedent conditions. The authors particularly acknowledge the collective effort, resilience and solidarity of physicians, nurses and allied healthcare professionals, whose tireless work and human compassion made this research possible and contributed profoundly to the care of patients included in this study.

Bibliography

1. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature. 2021;594(7862):259-264. doi:10.1038/s41586-021-03553-9
2. Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, et al. Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19 Patients Presenting With Acute Kidney Injury or Proteinuria. Am J Kidney Dis. 2021;77(1):82-93.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2020.10.001
3. Al-Aly Z, Agarwal A, Alwan N, Luyckx VA. Long COVID: long-term health outcomes and implications for policy and research. Nat Rev Nephrol. 2023 Jan;19(1):1-2. doi: 10.1038/s41581-022-00652-2.
4. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2022;28(7):1461-1467. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
5. Birkelo BC, Parr SK, Perkins AM, et al. Comparison of COVID-19 versus influenza on the incidence, features, and recovery from acute kidney injury in hospitalized United States Veterans. Kidney Int. 2021;100(4):894-905. doi:10.1016/j.kint.2021.05.029
6. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Int Urol Nephrol. 2020;52(6):1193-1194. doi:10.1007/s11255-020-02451-9
7. Legrand M, Bell S, Forni L, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2021;17(11):751-764. doi:10.1038/s41581-021-00452-0
8. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. Nat Commun. 2022;13(1):1812. Published 2022 Apr 5. doi:10.1038/s41467-022-29513-z
9. Jana KR, Yap E, Janga KC, Greenberg S. Comparison of Two Waves of COVID-19 in Critically Ill Patients: A Retrospective Observational Study. Int J Nephrol. 2022;2022:3773625. doi:10.1155/2022/3773625
10. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. J Am Soc Nephrol. 2021;32(11):2851-2862. doi:10.1681/ASN.2021060734
11. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Papachristou S, Papanas N. COVID-19 and the kidney: time to take a closer look. Int Urol Nephrol. 2022;54(5):1053-1057. doi:10.1007/s11255-021-02976-7
12. Jewell PD, Bramham K, Galloway J, et al. COVID-19-related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. BMC Nephrol. 2021;22(1):359. doi:10.1186/s12882-021-02557-x
13. Răzlog T, Russu E, Ceban E, Groza C, Alexa Z, Groppa L. Factorii de progresie ai bolii cronice de rinichi la pacienții cu COVID-19. Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova. 2024;11(2 suppl):59.
14. Răzlog T, Russu E, Alexa Z, Ceban E, Groza C, Groppa L. Manifestations of kidney involvement in COVID-19 patients and progression to chronic kidney disease. Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova. 2024;11(1):11-18. doi:10.52645/MJHS.2024.1.02
15. Chaudhri I, Moffitt R, Taub E, et al. Association of Proteinuria and Hematuria with Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. Kidney Blood Press Res. 2020;45(6):1018-1032. doi:10.1159/000511946
16. Chu CD, McCulloch CE, Banerjee T, et al. CKD Awareness Among US Adults by Future Risk of Kidney Failure. Am J Kidney Dis. 2020;76(2):174-183. doi:10.1053/j.ajkd.2020.01.007
17. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. J Am Soc Nephrol. 2005;16(1):180-188. doi:10.1681/ASN.2004070539
18. Couchoud C, Bayer F, Ayav C, et al. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. Kidney Int. 2020;98(6):1519-1529. doi:10.1016/j.kint.2020.07.042
19. Eligulashvili A, Gordon M, Lee JS, et al. Long-term outcomes of hospitalized patients with SARS-CoV-2/COVID-19 with and without neurological involvement: 3-year follow-up assessment. PLoS Med. 2024;21(4):e1004263. Published 2024 Apr 4. doi:10.1371/journal.pmed.1004263
20. Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell KN. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. J Nephrol. 2020;33(6):1213-1218. doi:10.1007/s40620-020-00789-y

21. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. J Am Soc Nephrol. 2020;31(9):2145-2157. doi:10.1681/ASN.2020040509
22. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". Ann Clin Transl Neurol. 2021;8(5):1073-1085. doi:10.1002/acn3.51350
23. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. JAMA. 2021;325(19):2015-2016. doi:10.1001/jama.2021.5612

Received – *23.12.2025*, **accepted for publication –** *30.06.2026*
Corresponding author: *Tatiana Răzlog, nedoreat@gmail.com*
Conflict of Interest: *The authors declare no conflict of interest. The study was performed independently, and no funders had any role in study design, data collection, analysis, manuscript preparation, or the decision to publish these results.*
Funding statement: *This research received no external funding. It was conducted as part of a doctoral thesis project (Tatiana Răzlog) with resources provided by the "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy and "Timofei Moșneaga" Clinical Republican Hospital.*
Author contributions statement: *Tatiana Răzlog – conceptualization, methodology, investigation, data curation, formal analysis, writing and original draft preparation; Eugeniu Russu – conceptualization, methodology, data curation, review and editing; Liliana Groppa – conceptualization, review and editing, supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.*
Citation: *Răzlog T, Russu E, Groppa L. Risk stratification for chronic kidney disease progression after covid-19: insights from multivariate modeling. Arta Medica. 2026;99(2):e2026005. doi: 10.5281/zenodo.21072411*

Original research

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.21552732 · UDC: 577.121.7:546.562

IN VITRO MODULATION OF CELLULAR REDOX HOMEOSTASIS BY Cu-THIOSEMICARBAZONE COORDINATION COMPOUNDS

Valeriana Pantea[1], Ecaterina Pavlovschi[2]

[1] *Laboratory of Biochemistry, "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova*
[2] *Department of Biochemistry, "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova*

SUMMARY

Objectives. Cellular redox homeostasis maintains the balance between oxidative and reductive processes and regulates key intracellular biochemical reactions. This homeostasis, together with the equilibrium of the glutathione system, is critical for cellular function and protection against oxidative stress (OS). In this manuscript, glutathione parameters are reported as total glutathione (tGSH), reduced glutathione (GSH), oxidized glutathione (glutathione disulfide, GSSG), and the GSH/GSSG ratio. Cu-thiosemicarbazone coordination compounds have been reported to modulate these mechanisms. However, their comparative efficacy remains insufficiently investigated. The aim of this study was to evaluate the structural and dose-dependent effects of Cu-thiosemicarbazone coordination compounds on these glutathione-related parameters.

Methods. The *in vitro* impact of Cu-thiosemicarbazone coordination compounds on glutathione metabolism parameters was investigated at two different concentrations: 10.0 μmol/L and 1.0 μmol/L. The results were compared with a negative control, while doxorubicin (DOXO) was used as a positive control.

Results. The tested series included benzothiazole derivatives (CMA-18, CMD-8, MG-22), phenyl derivatives (CMC-34, CMJ-33, CMT-67), and allyl derivatives (CMG-41, TIA-123, TIA-160). CMA-18 and CMC-34 significantly diminished tGSH and GSSG while enhancing the GSH/GSSG ratio ($p<0.05$), indicating marked redox-modulating activity rather than a uniform antioxidant response. CMT-67 and MG-22 exhibited moderate effects, maintaining redox equilibrium at 1.0 μmol/L, whereas allyl Cu-thiosemicarbazones showed dose-dependent effects. DOXO slightly increased tGSH, GSH, and GSSG without major disturbances in the GSH/GSSG ratio.

Conclusions. The effects on glutathione metabolism were strongly influenced by both the structure and concentration of thiosemicarbazones. Phenyl and benzothiazole Cu-thiosemicarbazones pronounced redox-modulating effects, whereas CMT-67, MG-22, and allyl derivatives demonstrated more moderate or concentration-dependent responses. Because some compounds simultaneously reduced tGSH while increasing the GSH/GSSG ratio, these effects should be interpreted cautiously. The findings suggest that careful selection of chemical class and concentration may optimize redox modulation, with potential implications for the development of therapeutic agents targeting OS.

Keywords: Cu-thiosemicarbazones, glutathione metabolism, oxidative stress, doxorubicin, redox balance

Introduction

Cellular homeostasis refers to the ability of the cell to maintain a stable and balanced internal environment despite external fluctuations and physiological stress. This includes the regulation of ionic concentrations, pH, membrane potential, energy levels, and redox balance – elements essential for optimal organelle function and cellular survival. Disruption of any of these parameters may trigger adaptive response cascades or lead to cell death, highlighting the interdependence among different homeostatic systems [1, 2].

A central component of cellular homeostasis is redox balance, determined by the ratio between oxidizing molecules, such as reactive oxygen species (ROS), and intracellular antioxidant systems. ROS and their derivatives are integral components of cellular signaling pathways and play important roles in cellular physiology. Under physiological conditions, cells regulate ROS levels through neutralizing systems such as superoxide dismutase, peroxiredoxin, and glutathione, which balance ROS production and elimination. ROS, including superoxide anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl radicals, are physiologically generated in mitochondria, the endoplasmic reticulum, and peroxisomes and act as signaling molecules regulating cellular proliferation, differentiation, autophagy, and apoptosis. However, excessive ROS levels can damage lipids, proteins, and DNA, generating oxidative stress (OS) and disrupting cellular homeostasis, thereby contributing to the pathogenesis of neurodegenerative,

cardiovascular, and oncological diseases [3].

Therapeutic selectivity in cancer remains limited by the overlap between pathways required for tumor-cell survival and those needed by normal tissues. A rational strategy for improving anticancer efficacy is therefore to exploit biochemical vulnerabilities that are more pronounced in malignant cells, including altered redox regulation and increased dependence on antioxidant adaptation mechanisms [4].

A lot of cancer cells maintain higher basal ROS levels than corresponding normal cells because of oncogenic signaling, metabolic reprogramming, and mitochondrial dysfunction. Moderate ROS elevation can support mitogenic signaling, motility, and invasive behavior, whereas excessive ROS may activate apoptosis or senescence. This dual role makes redox regulation both a driver of tumor biology and a possible therapeutic target [5].

ROS generated during normal metabolism or during the biotransformation of carcinogens can transform nucleic acids and other macromolecules. Oxidative DNA lesions can cause mutations, abnormal base pairing, sequence rearrangements, gene amplification, or activation of oncogenic pathways, in this way contributing to the multistep process of carcinogenesis. Persistent imbalance between ROS formation and antioxidant defenses is therefore relevant not only to cancer but also to several chronic pathological conditions [6].

Intracellular antioxidant systems such as GSH, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione-dependent enzymes maintain a reductive intracellular environment, preventing ROS accumulation and protecting cellular functions. In particular, the glutathione system plays an essential role, as GSH participates in the neutralization of peroxides and free radicals, regulation of protein redox status through disulfide bond formation and reduction, and detoxification of xenobiotics. The GSH/GSSG ratio represents a reliable biomarker of OS and cellular antioxidant capacity [7, 8].

Thiosemicarbazones represent a class of organic compounds containing the functional group –C(=S)–NH–N=, obtained through condensation of semicarbazides with aldehydes or ketones. These compounds have attracted considerable research interest due to their remarkable chemical and biological properties, including their ability to form stable metal complexes with transition metal ions such as copper, iron, and zinc. Metal complexes of thiosemicarbazones have demonstrated promising pharmacological activities, including antineoplastic, antiviral, antimicrobial, and antifungal effects [9].

The biological mechanisms of thiosemicarbazones include modulation of intracellular metal homeostasis, generation of ROS, and interference with enzymes essential for cellular proliferation, such as ribonucleotide reductase (RR). Due to their versatile structure and ability to form metal complexes with redox properties, thiosemicarbazones are intensively investigated for the development of innovative anticancer therapies and for studying their effects on cellular metabolism [10].

Glutathione, the most important non-enzymatic intracellular antioxidant, plays a central role in the cellular antioxidant system. Moreover, GSH plays an essential role in maintaining the balance between NAD^+/NADH, $NADP^+$/NADPH, and GSH/GSSG, which collectively characterize the cellular redox state [11]. Dysregulation of endogenous antioxidant systems, including enzymes such as SOD and CAT and non-enzymatic antioxidants such as GSH, induces multiple changes leading to OS [12].

Increased OS promotes the oxidation of reduced GSH into GSSG, conjugation with endogenous and exogenous electrophiles, and efflux of glutathione from cells. These mechanisms ultimately result in global depletion of intracellular GSH and subsequent mitochondrial dysfunction. In general, OS may cause significant cellular damage, including lipid peroxidation, DNA adduct formation, protein oxidation, and enzyme inactivation, which in turn may lead to cell death through cell cycle arrest or activation of specific transcription factors [13].

Glutathione homeostasis is linked to differentiation, proliferation, apoptosis, and disease progression. In malignant cells, diminished GSH availability or a decreased GSH/GSSG ratio may increase vulnerability to oxidative injury. Meanwhile, elevated GSH may enhance antioxidant capacity and contribute to resistance to chemotherapy-induced OS [14].

Redox homeostasis is not a static metabolic condition but a responsive network that senses shifts in electron-transfer reactions and adjusts metabolism to restore balance. Although major redox systems, including glutathione-dependent pathways, NADPH-regenerating mechanisms, and associated antioxidant enzymes, have been extensively studied, their interactions remain complex and context-dependent [2, 15].

The main objective of the present study was to compare the effects of Cu-thiosemicarbazone coordination compounds on cellular redox homeostasis by analyzing tGSH, GSH, GSSG, and the GSH/GSSG ratio in an *in vitro* model, using DOXO as a positive control. The study aimed to identify compound classes and concentrations capable of modulating glutathione-related redox parameters while preserving a reductive intracellular environment.

Materials and methods

Development of the experimental strategy and preparation of biological samples

The overall experimental workflow was identical to that reported in our companion study [16]. Briefly, the study was performed in vitro using human biological samples collected according to current principles of experimental standardization. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, with favorable opinion No. 5 to No. 38 issued on June 20, 2024, and complied with the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments [17].

All participants provided written informed consent before inclusion.

The investigated compounds were copper coordination complexes with thiosemicarbazones synthesized at the State University of Moldova, Laboratory of Advanced Materials Research in Biopharmaceutics [18].

Compounds examined for testing the activity of glutathione metabolism in vitro

The same compound series was used in the companion MJHS study and in a related Farmacia publication, which together provide the broader context for this panel of derivatives [16, 19]. The preparations were classified into the following groups (Table 1):

- Benzothiazole derivatives of thiosemicarbazone – CMA-18, CMD-8, MG-22;
- Phenyl thiosemicarbazone derivatives – CMC-34, CMJ-33, CMT-67;
- Allyl thiosemicarbazone derivatives – CMG-41, TIA -123, TIA-160.

Sample collection methodology

Blood collection and sample preparation were performed as previously described in the companion study [16]. Peripheral blood samples were obtained from 10 apparently healthy volunteers to assess the in vitro effects of the investigated Cu-thiosemicarbazone compounds.

Morning fasting blood samples (5 mL) were collected by cubital venipuncture. Under sterile conditions, each sample was transferred into 20 mL of DMEM supplemented with heparin (2.5 U/mL), gentamicin (100 μg/mL), and L-glutamine (0.6 mg/mL).

Table 1. *Newly Studied Native Copper Coordination Compounds with Thiosemicarbazones [16]*

S.No.	Code	Chemical name of the substance
1	Control	0.1 mL of 0.9% saline solution + Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)
2	DOXO	Doxorubicin
		Benzothiazole derivatives of thiosemicarbazone
3	CMA-18	Chloro-{1-(1,2-benzothiazol-3-yl)-2-[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]diazanido}copper
4	CMD-8	Chloro-{4-ethyl-2-[phenyl(pyridin-2-yl)methylidene]hydrazine-1-carbothioamido} copper
5	MG-22	Di-chloro-{N′-(4-methoxyphenyl)-N,N-dimethylcarbamimidothioato} copper
		Phenyl thiosemicarbazone derivatives
6	CMC-34	Chloro-{N′-[phenyl(pyridin-2-yl)methylidene]-N-pyridin-2-ylcarbamohydrazonothioato} copper
7	CMJ-33	Chloro-{4-(3-methoxyphenyl)-2-[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]hydrazine-1-carbothioamido} copper
8	CMT-67	Nitrato-{N-phenyl-N′-(pyridin-2-ylmethylidene)carbamohydrazonothioato} copper
		Allyl thiosemicarbazone derivatives
9	CMG-41	Nitrato-{N′-[phenyl(pyridin-2-yl)methylidene]-N-prop-2-en-1-ylcarbamohydrazonothioato} copper
10	TIA-123	Di-chloro-{N′-[phenyl(pyridin-2-yl)methylidene]-N-prop-2-en-1-ylcarbamohydrazonothioato} copper
11	TIA-160	Acetato-{2-({[(methylsulfanyl)(prop-2-en-1-amino)ethylidene]hydrazinylidene} methyl)enolato}copper

For each experimental condition, 0.9 mL of the blood-medium mixture was distributed into wells of a 24-well plate. The negative-control wells received 0.1 mL of 0.9% NaCl solution.

The tested compounds (CMA-18, CMD-8, MG-22, CMC-34, CMJ-33, CMT-67, CMG-41, TIA-123, and TIA-160) were diluted in 0.1 mL of physiological saline and added to the remaining wells to obtain final concentrations of 10.0 μmol/L and 1.0 μmol/L. Each dilution was analyzed in duplicate.

Plates were incubated for 48 hours at 37°C in an atmosphere containing 3.5% CO_2. After incubation, well contents were transferred to 2.0 mL Eppendorf tubes and centrifuged for 5 minutes at 3000 rpm. Supernatants were collected into 1.5 mL Eppendorf tubes, coded, and stored at -40°C until biochemical analysis.

Functional parameters of glutathione metabolism

Glutathione metabolism was evaluated in supernatants by spectrophotometric micromethods, which quantified the following parameters:

- total glutathione (tGSH)
- reduced glutathione (GSH)
- oxidized glutathione (GSSG)
- GSH/GSSG ratio [20].

All determinations were performed in the Biochemistry Laboratory of Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy using modified techniques adapted for the Synergy H1 microplate spectrophotometer (Hybrid Reader; BioTek Instruments, USA).

The evaluation of the in vitro effects of Cu-thiosemicarbazones followed the standard methodological approach described by Ryzhikov and co-authors [21].

Processing of Experimental Data Using Statistical Methods

Statistical evaluation of the obtained data was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive results were reported as median and interquartile range (IQR), and relative changes were expressed as percentages of the negative-control median. Statistical significance was assessed relative to the negative control.

Results

Studies investigating the effects of Cu-thiosemicarbazone compounds on glutathione metabolism remain limited, and understanding how chemical structure and concentration affect redox balance is crucial for the development of selective therapeutic agents. The *in vitro* analysis of tGSH, GSH, GSSG, and the GSH/GSSG ratio revealed marked differences between the groups treated with Cu-thiosemicarbazone compounds and both the negative and positive control groups. The data are presented as median (IQR), and percentage changes are reported relative to the negative control.

In the present study, DOXO (the positive control) at a concentration of 10.0 μmol/L induced a moderate increase in tGSH by 17% (Figure 1), GSH by 19% (Figure 2), and GSSG by 16% (Figure 3), with relative preservation of the GSH/GSSG ratio (+5%) (Figure 4), suggesting an adaptive antioxidant response. At 1.0 μmol/L, the effects were less pronounced, with a 10% decrease in the GSH/GSSG ratio (Figure 4), suggesting a mild dose-dependent redox imbalance relative to the negative control.

The benzothiazole derivatives CMA-18, CMD-8, and MG-22 produced distinct effects. CMA-18, at both tested concentrations, induced a marked reduction in tGSH by 47–53% and GSSG by 77–79%, together with a moderate decrease in GSH by 18–30%. Despite the depletion of total glutathione reserves, the GSH/GSSG ratio increased significantly by 212–312%, indicating predominance of the reduced form. However, the concurrent fall in tGSH suggests that this

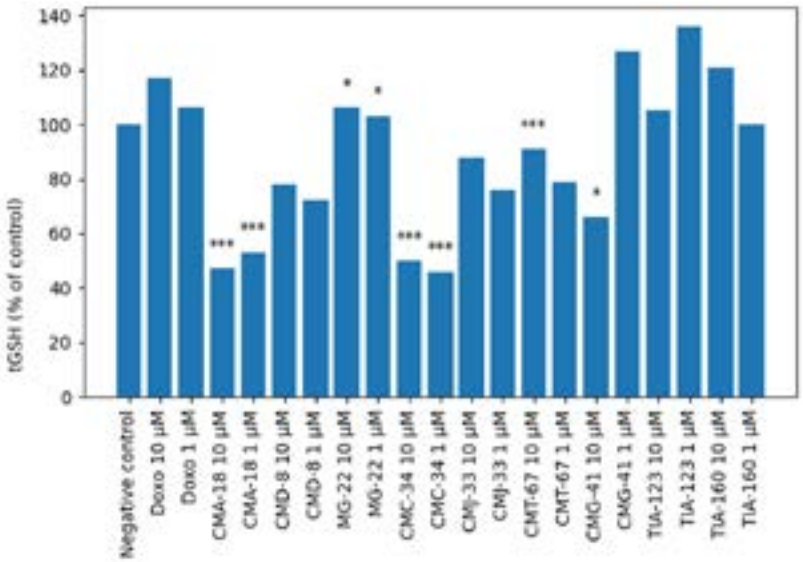

Figure 1. *Modulation of tGSH by Cu-thiosemicarbazone compounds in vitro.*
Note: *Statistical significance compared to the control group (* – p < 0.05; ** – p < 0.01; *** – p < 0.001); tGSH – total glutathione.*

effect should be interpreted as redox modulation rather than unequivocal antioxidant protection.

CMD-8 produced moderate decreases in tGSH by 22–28% and GSSG by 42-52%, while maintaining GSH close to control values (2–3% variation), which led to an increase in the GSH/GSSG ratio by 71-95%. In contrast, MG-22 exhibited less pronounced effects, with tGSH values close to control (3-6% variation) and moderate changes in the GSH/GSSG ratio, namely – 17% at 1.0 μmol/L and +39% at 10.0 μmol/L, suggesting a limited impact on redox status. These findings indicate that benzothiazole Cu-thiosemicarbazones may limit glutathione oxidation, although their biological interpretation depends on the associated changes in total glutathione reserves.

Phenyl-group Cu-thiosemicarbazones exhibited distinct effects at both concentrations. CMC-34 produced a significant reduction in tGSH by 45–50% and GSSG by 82–87%, accompanied by a moderate decrease in reduced GSH by 23–26%. This redistribution was associated with the greatest increases in the GSH/GSSG ratio (385–461%), suggesting a strong antioxidant effect and effective limitation of glutathione oxidation. CMJ-33 induced moderate decreases in tGSH by 12–24% and GSSG by 37–45%, with an increase in the ratio of 77–83%. CMT-67 showed a concentration-dependent effect: at 10.0 μmol/L, reduced GSH increased by 23% and the GSH/GSSG ratio by 135%, whereas at 1.0 μmol/L, GSH decreased by 36%, GSSG increased by 30%, and the ratio declined by 51%, suggesting a potential pro-oxidant effect at

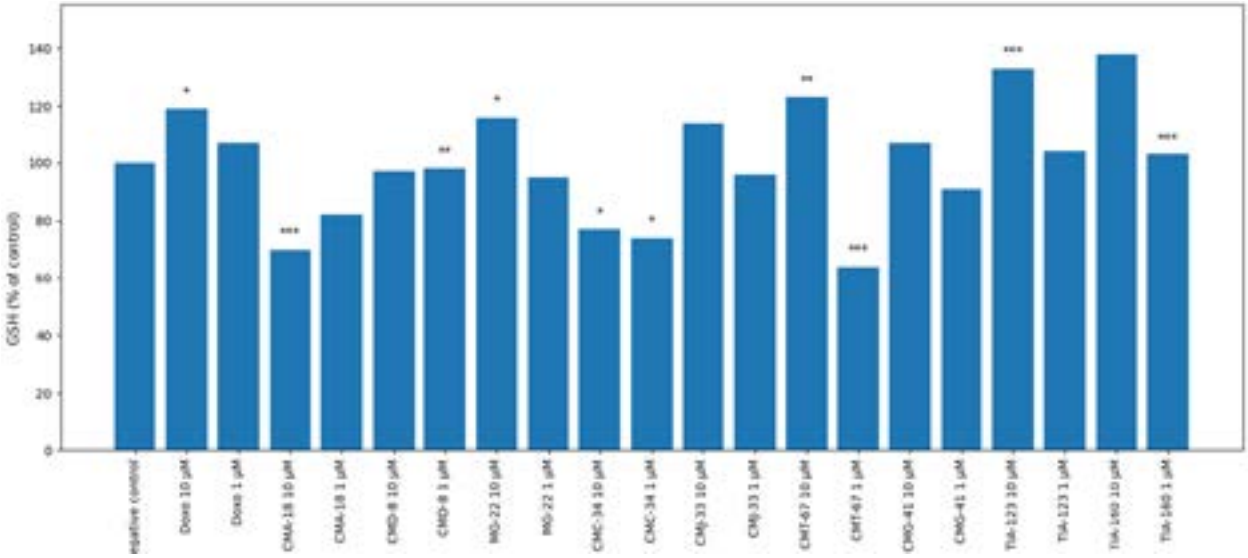

Figure 2. *Modulation of reduced glutathione by Cu-thiosemicarbazone compounds in vitro.*
Note: *Statistical significance compared to the control group (* – p < 0.05; ** – p < 0.01; *** – p < 0.001); GSH – reduced glutathione.*

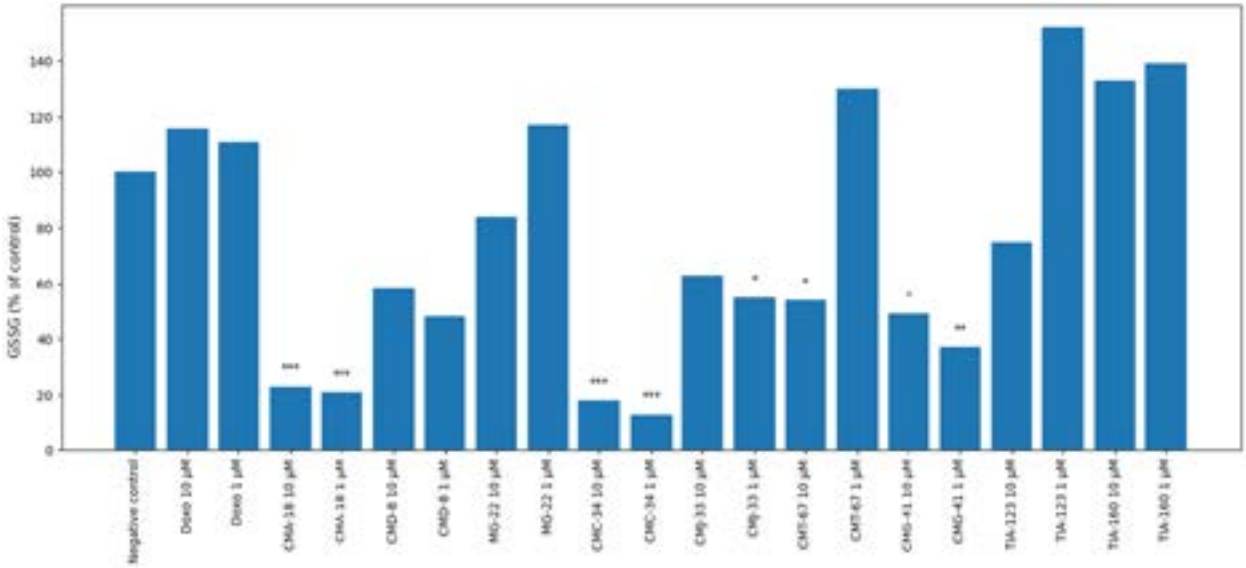

Figure 3. *Modulation of GSSG by Cu-thiosemicarbazone compounds in vitro.*
Note: *Statistical significance compared to the control group (* – p < 0.05; ** – p < 0.01; *** – p < 0.001); GSSG – oxidized glutathione.*

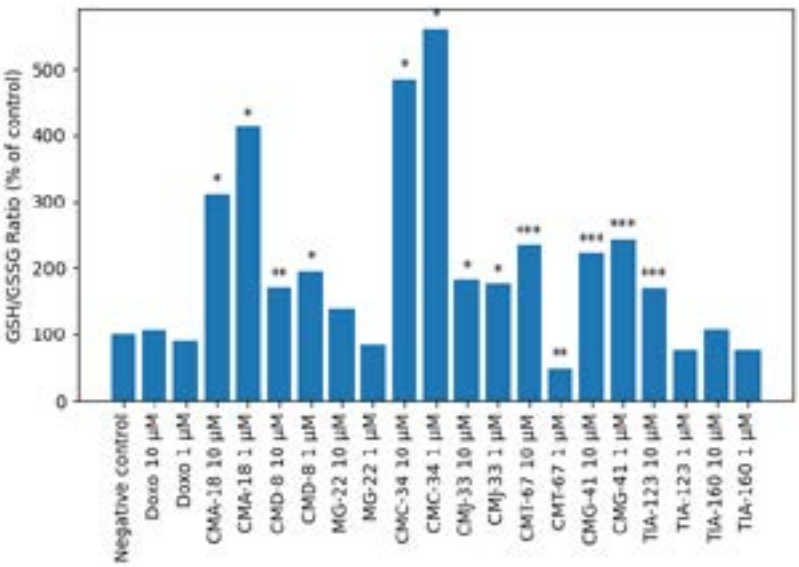

Figure 4. *Modulation of GSH/GSSG ratio by Cu-thiosemicarbazone compounds in vitro.*
Note: *Statistical significance compared to the control group (* – p < 0.05; ** – p < 0.01; *** – p < 0.001); GSH – reduced glutathione, GSSG – oxidized glutathione.*

lower concentrations. Overall, phenyl Cu-thiosemicarbazones displayed the highest antioxidant potential, as evidenced by an increased GSH/GSSG ratio and reduced GSSG levels, indicating superior efficacy in maintaining a reductive intracellular environment, with the exception of CMT-67 at 1.0 µmol/L, which suggested a potential pro-oxidant effect (Figure 4).

Statistical evaluation of the allyl-group Cu-thiosemicarbazones showed that CMG-41 at 10.0 µmol/L reduced tGSH by 33% and GSSG by 51%, while maintaining reduced GSH at +7% and increasing the GSH/GSSG ratio by 122%. At 1.0 µmol/L, tGSH increased by 27%, whereas GSSG decreased by 63%, with the ratio reaching +144%, indicating substantial antioxidant efficiency. TIA-123, at both concentrations, induced increases in tGSH by 5–36% and GSH by 4–33%; however, at 1.0 µmol/L, an accumulation of GSSG (+52%) was observed, with GSH/GSSG ratio variations ranging from −23% to +70%, suggesting a biphasic effect on redox balance. Likewise, TIA-160 at 10.0 µmol/L increased tGSH by 21%, GSH by 38%, GSSG by 33%, and the GSH/GSSG ratio by 8%. At 1.0 µmol/L, tGSH remained at control levels, GSH increased by 3%, GSSG by 39%, while the GSH/GSSG ratio decreased by 23%. The allyl compounds (TIA-123 and TIA-160) thus demonstrated a dual effect, characterized by increased total glutathione reserves along with variable GSSG accumulation, indicating simultaneous activation of antioxidant mechanisms and oxidative processes. With the exception of CMG-41 at 10.0 µmol/L, the allyl compounds generally appeared to favor total glutathione accumulation and support an adaptive cellular response, although GSSG accumulation in some conditions indicates simultaneous activation of oxidative processes.

These findings suggest that structural modifications of substituents directly influence the ability to modulate redox balance, and that the structure–activity relationship plays a crucial role in determining the final biological effect.

In summary, the results demonstrate that the effects on redox status are dependent on both chemical structure and concentration. CMA-18, CMC-34, CMG-41, and CMT-67 at 10.0 µmol/L exhibited the most pronounced antioxidant potential, as evidenced by a significant increase in the GSH/GSSG ratio and a reduction in GSSG levels. These data support the hypothesis that structural modifications of benzothiazole, phenyl, and allyl Cu-thiosemicarbazones directly influence their ability to modulate cellular redox homeostasis.

Discussion

Influence of Cu-thiosemicarbazones on glutathione metabolism and redox homeostasis

The present study shows that Cu-thiosemicarbazone compounds exert significant and distinct effects on glutathione metabolism, reflecting how the chemical structure of the compound may influence cellular redox homeostasis. Understanding these mechanisms is essential, since glutathione is the principal intracellular antioxidant and a major determinant of cellular vulnerability to OS. GSH acts by neutralizing ROS and maintaining the redox state of cysteine residues in proteins, whereas the GSH/GSSG ratio is a sensitive indicator of cellular OS. Low values are associated with ROS accumulation and cellular injury, whereas increased values suggest either a reduction in GSSG or an imbalance between the redox forms [22, 23].

DOXO (the positive control) induced moderate increases in tGSH and GSH without drastic changes in the GSH/GSSG ratio, confirming its role as a redox-modulating agent in this experimental system. In antitumor studies, DOXO has been shown to generate free radicals and increase OS through iron-

dependent redox reactions; cells may respond by activating antioxidant defenses, including glutathione synthesis [24, 25].

The increases in tGSH, GSH, and GSSG observed in the DOXO-treated groups are consistent with data showing that this antineoplastic agent generates ROS through mitochondrial redox cycling and interactions with intracellular iron. Experimental evidence indicates that DOXO exposure may initially activate antioxidant defense mechanisms, followed by progressive depletion when oxidative pressure persists [24, 26]. The decrease in the GSH/GSSG ratio at the lower dose may reflect relative GSSG accumulation and impaired GSH regeneration, a phenomenon described in tumor-related oxidative imbalance [27].

The results obtained in this study highlight the differential modulation of cellular redox homeostasis by Cu-thiosemicarbazone compounds, reflected in changes in tGSH, GSH, GSSG, and the GSH/GSSG ratio. Compared with the negative control, the phenyl compounds (CMC-34, CMJ-33, CMT-67) produced the largest increases in the GSH/GSSG ratio (77-461%) and reduced GSSG levels, indicating limited glutathione oxidation. However, because CMC-34 and some other compounds also decreased tGSH, the observed ratio increase may partly reflect selective GSSG depletion or glutathione consumption rather than a purely cytoprotective effect.

The GSH/GSSG ratio as a marker of oxidative stress

In the scientific literature, the GSH/GSSG ratio is regarded as one of the most sensitive indicators of cellular redox status. A decrease in this ratio reflects increased OS and glutathione oxidation, whereas an increase indicates predominance of the reduced form and greater antioxidant capacity [28].

In the present study, several Cu-thiosemicarbazone compounds (for example CMA-18, CMC-34, CMG-41, and CMT-67) produced marked increases in the GSH/GSSG ratio (up to 461% relative to control). This behavior is comparable to observations reported for bioactive compounds capable of modulating glutathione metabolism and activating antioxidant mechanisms or inhibiting GSH oxidation [23]. Nevertheless, interpretation of this ratio requires simultaneous consideration of tGSH and GSSG, because a high ratio can occur even when total glutathione reserves are reduced.

Effects on tGSH and GSH levels

In the performed experiments, some compounds, including CMA-18 and CMC-34 produced significant decreases in tGSH and GSH. Similar phenomena have been reported in studies on agents that induce OS or interact directly with the glutathione system. Depletion of GSH is associated with increased cellular susceptibility to free radicals and disruption of redox homeostasis [29].

Other studies have likewise shown that low GSH levels or a decreased GSH/GSSG ratio are indicators of OS and occur frequently in tumor cells or under conditions of intense OS [30]. In this context, the reduction in tGSH observed for some derivatives may indicate either glutathione consumption in antioxidant reactions or conjugate formation with the tested compounds [11].

Compared with literature data, the changes observed in the present study indicate that Cu-thiosemicarbazone compounds may act through mechanisms related to disruption of glutathione metabolism and modulation of cellular OS. Numerous studies have shown that changes in GSH and GSSG levels represent sensitive indicators of the toxic or pharmacological effects of different compounds. According to Jones (2006), a decrease in the GSH/GSSG ratio indicates the onset of oxidative stress and accumulation of ROS, whereas an increase in the ratio reflects predominance of a reduced intracellular environment and enhanced antioxidant capacity [29].

Thus, the increase in the GSH/GSSG ratio observed for most compounds suggests maintenance of a more reduced redox state or stimulation of glutathione regeneration. Conversely, the decrease in tGSH observed for some structures may indicate glutathione consumption in detoxification reactions or direct interaction with the tested compounds. In this context, changes in tGSH, GSH, and GSSG levels observed across different studies are considered important indicators of the mechanisms of action of bioactive compounds. Some structures may induce oxidative stress through GSH consumption, whereas others may stimulate glutathione regeneration and increase the GSH/GSSG ratio, suggesting an antioxidant or cytoprotective effect.

Conclusions

The present study demonstrates that Cu-thiosemicarbazone coordination compounds differentially modulate glutathione-related redox parameters in a structure- and concentration-dependent manner. Several compounds produced marked changes in tGSH, GSSG, and the GSH/GSSG ratio, suggesting distinct interactions with cellular redox metabolism. However, because some compounds simultaneously reduced total glutathione reserves while increasing the GSH/GSSG ratio, these effects should be interpreted cautiously and cannot be considered unequivocally antioxidant. The comparative analysis identifies compounds with pronounced or moderate redox-modulating activity and supports the use of glutathione system parameters as informative markers for preliminary screening. Further studies are required to clarify the underlying mechanisms and to evaluate cytotoxic, pro-oxidant, or cytoprotective effects in relevant cellular models.

Acknowledgments

We express our gratitude to Academician Aurelian Gulea and his colleagues from the Advanced Materials Research Laboratory in Biopharmaceuticals at the State University of the Republic of Moldova for synthesizing the compounds.

Bibliography

1. Libretti S, Puckett Y. Physiology, homeostasis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Le Gal K, Schmidt EE, Sayin VI. Cellular Redox Homeostasis. Antioxidants (Basel). 2021;10(9):1377. doi:10.3390/antiox10091377
3. Marengo B, Nitti M, Furfaro AL, et al. Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:6235641. doi:10.1155/2016/6235641
4. Hileman EO, Liu J, Albitar M, Keating MJ, Huang P. Intrinsic oxidative stress in cancer cells: a biochemical basis for therapeutic selectivity. Cancer Chemother Pharmacol. 2004;53(3):209-219. doi:10.1007/s00280-003-0726-5
5. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. Biochem Soc Trans. 2003;31(Pt 6):1441-1444. doi:10.1042/bst0311441
6. Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. J Carcinog. 2006;5:14. doi:10.1186/1477-3163-5-14
7. Chen TH, Wang HC, Chang CJ, Lee SY. Mitochondrial Glutathione in Cellular Redox Homeostasis and Disease Manifestation. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1314. doi:10.3390/ijms25021314
8. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:6501046. doi:10.1155/2017/6501046
9. Garbuz O, Ceban E, Istrati D, Railean N, Toderas I, Gulea A. Thiosemicarbazone-Based Compounds: Cancer Cell Inhibitors with Antioxidant Properties. Molecules. 2025;30(9):2077. doi:10.3390/molecules30092077
10. Malarz K, Mrozek-Wilczkiewicz A, Serda M, Rejmund M, Polanski J, Musiol R. The role of oxidative stress in activity of anticancer thiosemicarbazones. Oncotarget. 2018;9(25):17689-17710. doi:10.18632/oncotarget.24844
11. Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. Front Pharmacol. 2014;5:196. doi:10.3389/fphar.2014.00196
12. Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. J Inflamm Res. 2020;13:1057-1073. doi:10.2147/JIR.S275595
13. Franco R, Cidlowski JA. Glutathione efflux and cell death. Antioxid Redox Signal. 2012;17(12):1694-1713. doi:10.1089/ars.2012.4553
14. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, et al. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:972913. doi:10.1155/2013/972913
15. Meyer AJ. The integration of glutathione homeostasis and redox signaling. J Plant Physiol. 2008;165(13):1390-1403. doi:10.1016/j.jplph.2007.10.015
16. Pantea V, Pavlovschi E, Stratulat S, Gulea A, Tagadiuc O, Gudumac V. Targeting Redox Balance: Antioxidant Effects of Thiosemicarbazones on Human Peripheral Blood. Mold J Health Sci. 2025;12(3):101-109. doi:10.52645/MJHS.2025.3.16
17. Puri KS, Suresh KR, Gogtay NJ, Thatte UM. Declaration of Helsinki, 2008: implications for stakeholders in research. J Postgrad Med. 2009;55(2):131-134. doi:10.4103/0022-3859.52846
18. Gulea A, Poirier D, Roy J, et al. In vitro antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: chemical synthesis and structure - activity relationships. J Enzyme Inhib Med Chem. 2008;23(6):806-818. doi:10.1080/14756360701743002
19. Pantea V, Pavlovschi E, Macari V, Tagadiuc O. Effects of copper(II) thiosemicarbazones on pro-oxidant and antioxidant system markers in erythrocytes. Farmacia. 2025;73(3):759-768. doi:10.31925/farmacia.2025.3.22
20. Ngamchuea K, Batchelor-McAuley C, Compton RG. Rapid Method for the Quantification of Reduced and Oxidized Glutathione in Human Plasma and Saliva. Anal Chem. 2017;89(5):2901-2908. doi:10.1021/acs.analchem.6b04186
21. Ryzhikov SI, Druzhinina IuG, Riabicheva TG, Varaksin NA. Standartizatsiia tekhniki opredeleniia produktsii tsitokinov kletkami krovi ex vivo [Standardization of technique for detection of blood cell cytokine production ex vivo]. Klin Lab Diagn. 2011;(11):49-53.
22. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. Mol Aspects Med. 2009;30(1-2):1-12. doi:10.1016/j.mam.2008.08.006
23. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. Biomed Pharmacother. 2003;57(3-4):145-155. doi:10.1016/s0753-3322(03)00043-x
24. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev. 2004;56(2):185-229. doi:10.1124/pr.56.2.6
25. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. J Mol Cell Cardiol. 2012;52(6):1213-1225. doi:10.1016/j.yjmcc.2012.03.006
26. Lee EJ, Jang WB, Choi J, et al. The Protective Role of Glutathione against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Human Cardiac Progenitor Cells. Int J Mol Sci. 2023;24(15):12070. doi:10.3390/ijms241512070
27. Zitka O, Skalickova S, Gumulec J, et al. Redox status expressed as GSH:GSSG ratio as a marker for oxidative stress in

paediatric tumour patients. Oncol Lett. 2012;4(6):1247-1253. doi:10.3892/ol.2012.931
28. Jones DP. Redefining oxidative stress. Antioxid Redox Signal. 2006;8(9-10):1865-1879. doi:10.1089/ars.2006.8.1865
29. Ferreira-Cravo M, Moreira DC, Hermes-Lima M. Glutathione Depletion Disrupts Redox Homeostasis in an Anoxia-Tolerant Invertebrate. Antioxidants (Basel). 2023;12(6):1197. doi:10.3390/antiox12061197
30. Schoeneberger H, Belz K, Schenk B, Fulda S. Impairment of antioxidant defense via glutathione depletion sensitizes acute lymphoblastic leukemia cells for Smac mimetic-induced cell death. Oncogene. 2015;34(31):4032-4043. doi:10.1038/onc.2014.338

Received – *11.03.2026*, **accepted for publication –** *25.07.2026*
Corresponding author: *Valeriana Pantea, valeriana.pantea@usmf.md*
Conflict of Interest: *The authors declare no conflict of interest.*
Funding statement: *This research was supported by the project "New, innovative products with remarkable performance in medicine (biopharmaceuticals). Elucidation of the molecular and cellular mechanisms of action of these new products and justification of their use in improving the treatment efficiency of certain pathologies" (Project No. 20.80009.5007.10, 2020–2023).*
Author contributions statement: *Valeriana Pantea – Conceptualization, Methodology, Investigation, Data curation, Formal analysis, Writing - original draft preparation; Ecaterina Pavlovschi – Conceptualization, Methodology, Validation, Writing - review and editing. Both authors approved the final version of the manuscript.*
Citation: *Pantea V, Pavlovschi E. In vitro modulation of cellular redox homeostasis by Cu-thiosemicarbazone coordination compounds. Arta Medica. 2026;99(2):e2026007. doi: 10.5281/zenodo.21552732*

Original research

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.22087755 · UDC: 578.834.1:578.5(478)

GENOMIC SURVEILLANCE AND ANALYSIS OF SARS-COV-2 LINEAGES IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA, JANUARY 2023–AUGUST 2024

Svetlana Colac[1,2]

[1] *National Reference Laboratory in Genomic Sequencing, National Agency for Public Health, Chisinau, Republic of Moldova*
[2] *"Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*

SUMMARY

Introduction. Continued genomic surveillance remains important after the end of the COVID-19 Public Health Emergency of International Concern, particularly in countries underrepresented in global sequencing datasets.

Material and methods. This descriptive longitudinal genomic surveillance study included 270 SARS-CoV-2 consensus genome sequences obtained from archived clinical specimens collected in the Republic of Moldova between 3 January 2023 and 20 August 2024. Specimens with sufficient viral RNA and a real-time RT-PCR cycle-threshold value of Ct <25 were selected. Sequencing was performed with the Illumina COVIDSeq workflow on the MiSeq Dx platform. Consensus generation and lineage assignment used DRAGEN COVID Lineage v4.0.7, Pangolin and Nextclade v3.16.0.

Results. Monthly sequencing volume varied from 1 to 81 specimens. BQ.1 predominated in January 2023 (23/40; 57.5%), followed by XBB-derived lineages. XBB.1.5 and XBB.1.9 each accounted for 14/28 sequences (50.0%) in April 2023. JN.1 represented 3/9 sequences (33.3%) in December 2023, 11/13 (84.6%) in January 2024 and all four sequences analyzed in April 2024. In July 2024, KP.3.1.1 accounted for 2/4 sequences (50.0%), while KP.3 and KP.3.3 each accounted for 1/4 (25.0%). The most frequently detected spike substitutions included G142D (201/270) and K417N (172/270).

Discussion. The sequence distribution showed successive replacement of BQ-, XBB- and JN.1-derived lineages. Substantial variation in monthly sample numbers and selection of specimens from hospitalized patients limit population-level interpretation of the reported frequencies.

Conclusions. The study describes SARS-CoV-2 lineage dynamics and recurrent spike substitutions among specimens sequenced in the Republic of Moldova. The findings support continued genomic surveillance using standardized sampling, transparent quality criteria and timely data sharing.

Keywords: SARS-CoV-2, genomic surveillance, whole genome sequencing, period following the end of the COVID-19 public health emergency, Republic of Moldova

Introduction

On 5 May 2023, the World Health Organization determined that COVID-19 no longer constituted a Public Health Emergency of International Concern; however, the spread of the disease has not stopped and SARS-CoV-2 continues to spread through the population, creating new lineages and sublineages [1]. With new mutations arising from different lineages of SARS-CoV-2, enhanced infectivity and the ability of immune escape can cause reinfection, particularly with the Omicron variants [2, 3]. Since the emergence of the Omicron variant in November 2021, a number of Omicron-derived lineages have continued to evolve and replace previous lineages. The sequencing of the SARS-CoV-2 genome is essential in the process of monitoring the evolution, spread and public health impact of the virus. As global attention shifts from acute pandemic response to long-term management of COVID-19, the continuous genomic surveillance remains crucial. Previous studies and national reports from the Republic of Moldova have emphasized the relevance of SARS-CoV-2 genetic diversity analysis, genomic monitoring, and evaluation of emerging Omicron-derived lineages for strengthening post-emergency public health surveillance [4-7].

The Republic of Moldova, a small country with lower sequencing throughput compared to larger nations provides a unique context for examining how global SARS-CoV-2 evolutionary trends are reflected at a smaller scale. This study aims to fill the knowledge gap regarding the post-emergency viral landscape in Moldova, providing insights into variant dynamics in a Southeastern European context. Also, it seeks to trace the genomic trajectory of SARS-CoV-2 in Moldova

between January 2023 and August 2024, a period characterized by a transition from acute pandemic management to more endemic circulation. In our study we combined clinical metadata with the sequencing data to understand the genetic diversity of SARS-CoV-2 lineages circulating in the Republic of Moldova during the period following the end of the COVID-19 public health emergency (2023-2024), assessing their implications for public health strategies. By analyzing a comprehensive set of consensus viral genome sequences, we aimed to identify dominant lineages, characterize their temporal dynamics and assess their mutational profiles, particularly within the Spike protein, which is critical for viral infectivity and immune evasion. The work underscores the role of geographically distributed genomic surveillance and captures the local virological shifts contributing to a more complete understanding of SARS-CoV-2 evolution globally.

Material and Methods

Sample collection. Archived nasopharyngeal/oropharyngeal swab specimens were obtained from hospitalized patients with COVID-19-compatible symptoms in public healthcare institutions between 3 January 2023 and 20 August 2024. A total of 270 SARS-CoV-2-positive specimens with sufficient viral RNA and a real-time RT-PCR cycle-threshold value of Ct <25 were selected for sequencing. Limited clinical and epidemiological metadata were recorded for surveillance purposes; these variables were not analyzed in the present study. The analytical dataset was anonymized.

Sample processing and sequencing. Total RNA was extracted from nasopharyngeal and oropharyngeal exudates stored at -70°C using the QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen) [8], according to the manufacturer's protocol. Genomic libraries were subsequently prepared using the Illumina COVIDSeq Assay kit [9], which enables high-throughput SARS-CoV-2 genome sequencing through a streamlined workflow comprising cDNA synthesis, targeted amplification, barcode indexing, and magnetic bead-based size selection. To enhance genome coverage, a modified and optimized version of the ARCTIC v4 primer set (COVIDSeq v4 Primer Pools) [10] was used in the amplification step.

Whole-genome sequencing of SARS-CoV-2 was performed for all samples using the Illumina MiSeq Dx platform with the MiSeq Reagent Kit v2 (300-cycle format), generating paired-end reads of 2 × 150 nucleotides. Real-time imaging and base calling were carried out on the Illumina instrument using the built-in base-calling pipeline. Demultiplexed sequencing data were exported in FASTQ format for downstream analysis.

Data analysis. Raw paired-end FASTQ files were processed with DRAGEN COVID Lineage v4.0.7 on the Illumina BaseSpace Sequence Hub. Reads were quality filtered and aligned to the SARS-CoV-2 reference genome NC_045512.2. Consensus sequences were generated after variant calling; genomic regions with insufficient coverage were masked with N bases. Coverage was evaluated at ≥10× and ≥30×, and specimens with insufficient genome coverage were excluded from the final analytical dataset. Pango lineage assignment was performed with Pangolin, and Nextclade v3.16.0 was used as part of the sequence-analysis workflow. The 270 sequences were analyzed in September 2024; the exact Pangolin database version could not be retrieved from the archived analysis record.

Results

Temporal distribution of SARS-CoV-2 lineages. A total of 270 consensus genome sequences were analyzed. Monthly sequencing volume varied substantially, from one specimen in August 2023 to 81 specimens in February 2023 (Figure 1). No specimens were represented in June, July, September, October or November 2023, or in May and June 2024.

In January 2023, BQ.1 was the most frequently assigned lineage (23/40; 57.5%). XBB-derived lineages subsequently predominated: XBB.1.5 accounted for 38/81 sequences

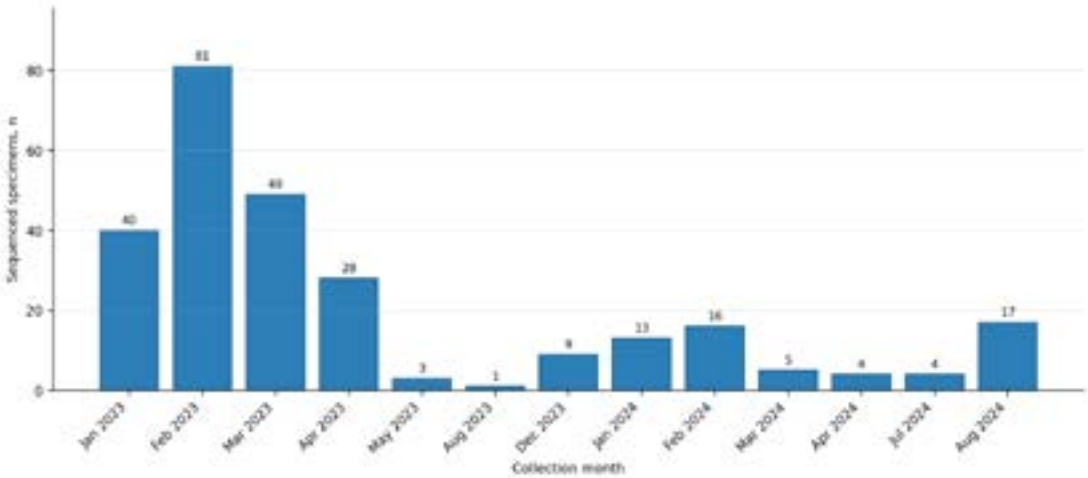

Figure 1. *Monthly number of SARS-CoV-2 specimens included in genomic analysis, Republic of Moldova, January 2023-August 2024.*

(46.9%) in February, while XBB.1.9 accounted for 27/49 (55.1%) in March. In April 2023, XBB.1.5 and XBB.1.9 each accounted for 14/28 sequences (50.0%). Only three specimens were analyzed in May 2023, one each assigned to XBB, XBB.1.5 and XBB.1.9; the single specimen analyzed in August 2023 was assigned to AY.46.6.

In December 2023, JN.1 accounted for 3/9 sequences (33.3%), increasing to 11/13 (84.6%) in January 2024, 15/16 (93.8%) in February, 4/5 (80.0%) in March and 4/4 (100%) in April. In July 2024, KP.3.1.1 accounted for 2/4 sequences (50.0%), while KP.3 and KP.3.3 each accounted for 1/4 (25.0%). In August 2024, JN.1.11.1 (5/17; 29.4%) and JN.1 (4/17; 23.5%) were the most frequent assignments; KP.2.3 and KP.3 each accounted for 2/17 (11.8%). Figure 2 summarizes the relative frequencies of major lineages; rare lineages are grouped as Other.

Mutational profile of the spike gene. Recurrent spike substitutions were identified in functionally relevant regions, including the N-terminal domain, receptor-binding domain and S2 region. The spike protein mediates viral entry through interaction with ACE2 and is a major target of neutralizing antibodies. Although previous studies have associated several detected substitutions with altered antigenicity, receptor interaction or protein stability, the present descriptive analysis did not directly test their functional effects. G142D was the most frequently detected substitution, occurring in 201 of 270 sequences (Figure 3).

Located in the N-terminal domain (NTD) of the Spike protein the mutation has been associated in previous studies with immune escape mechanisms particularly through reduced recognition of epitopes (critical regions for host immune cells to recognize a specific pathogen) by neutralizing antibodies. G142D occurs in globally circulating strains such as Delta and Omicron [4, 16, 17] and is closely seconded in frequency by T19I and A27S also in the NTD which collectively emphasize this region as a mutation hotspot for enhanced viral evasiveness of humoral immunity. These three highest S gene mutations show that NTD is involved not just in antigenic drift, but also in continuous transmission within populations with prior immunity, natural or vaccine-immunity derived.

A further cluster of mutations is located in the S Receptor-Binding Domain (RBD), which has direct interaction with the human ACE2 receptor. They are specified in the order of their frequency as K417N, N440K, S477N, T478K, Q498R, N501Y, and Y505H. All have potential epidemiological relevance since they have a dual action in increasing receptor-binding affinity and reducing neutralization by antibodies. K417N, observed in 172 samples, is a signature mutation of Beta and Omicron strains and reduces antibody binding at a key RBD site. S477N and T478K, both found in Delta and Omicron lineages, enhance viral binding to ACE2 while also enabling immune evasion simultaneously. Similarly the next mutations (Q498R, N501Y and Y505H) form a previously well-documented genetic triad of newer Omicron strains that result in significantly enhanced ACE2 binding and immune evasion. Most notably all of them have independently evolved in different viral lineages, so-called convergent evolution where different strains accumulated functionally similar mutations [18].

A second set of mutations are located within the S2 region of the Spike gene, which plays a role in the membrane fusion and viral entry process. They are H655Y, N764K, Q954H, N969K and are frequently found in Omicron lineages. These mutations are not directly involved in receptor binding or immune recognition but play crucial roles in maintaining the

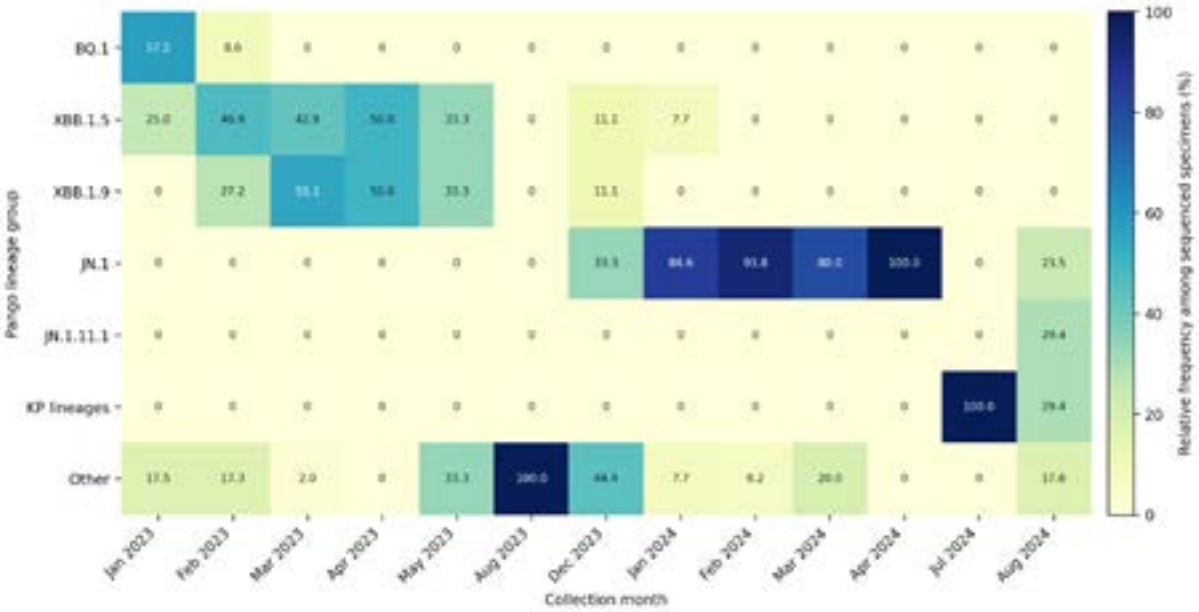

Figure 2. Relative frequency of major SARS-CoV-2 Pango lineage groups among sequenced specimens by collection month. KP lineages comprise KP.2.3, KP.3, KP.3.1.1 and KP.3.3; Other comprises all remaining assigned lineages.

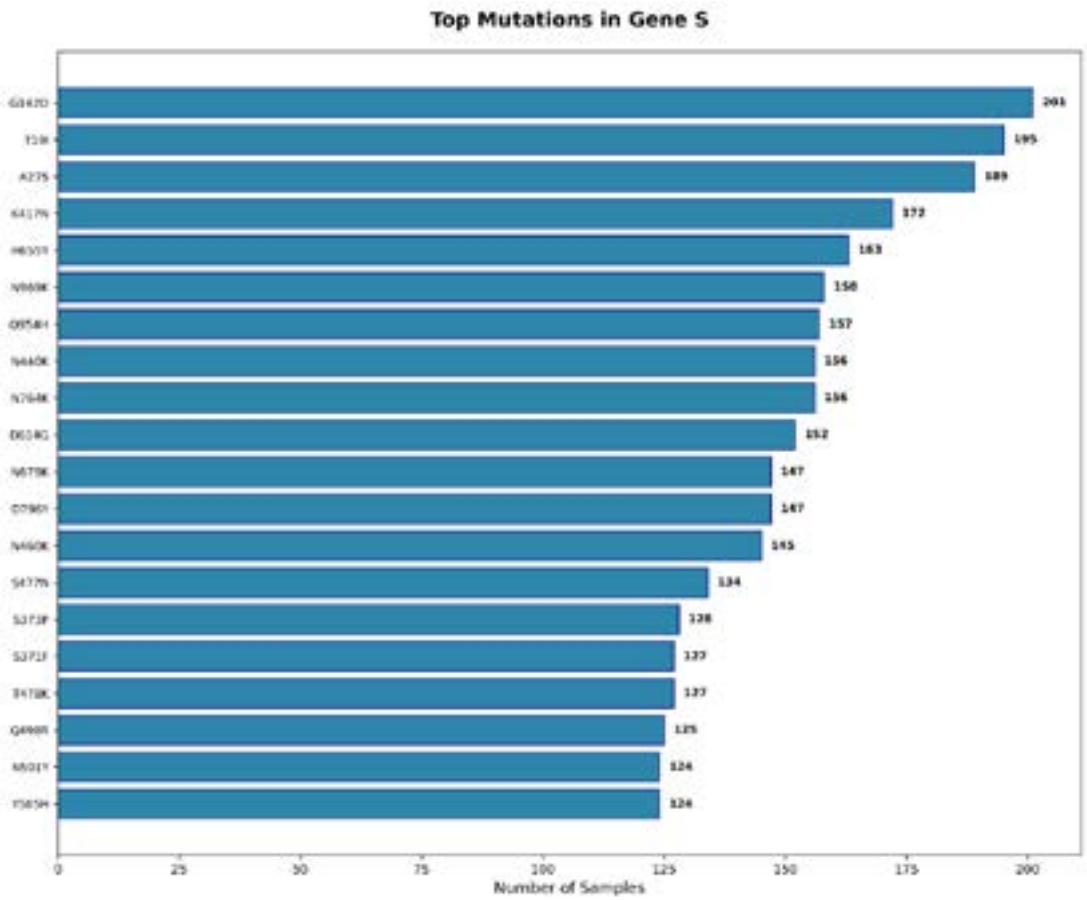

Figure 3. *Top mutations identified in S gene*

trimer stability and conformational dynamics. of the Spike protein. Such roles are particularly crucial in highly mutated strains, where the plasticity of the Spike, even with high number of amino acid substitutions needs to be maintained to ensure viral infectivity. The other less frequent mutations also contribute to the optimization of Spike protein function. These mutations found in Omicron and its sublineages are related to protein plasticity, stability, and epitope exposure.

Discussion

The genomic surveillance dataset showed a transition from BQ.1 and XBB-derived lineages in early 2023 to JN.1 and its descendants in 2024. The rise of JN.1 among the sequenced specimens was broadly consistent with its international expansion reported during the same period [14, 15]. However, monthly denominators varied substantially and several months were not represented; therefore, the reported frequencies describe the sequenced specimens and should not be interpreted as national prevalence estimates.

The detection of several KP lineages in July and August 2024 is consistent with diversification within the JN.1-derived lineage landscape. Because only four specimens were analyzed in July and 17 in August, these findings should be interpreted descriptively and cannot establish transmission advantage or population-level replacement.

Recurrent spike substitutions were concentrated in the N-terminal and receptor-binding regions. Several of these substitutions have previously been associated with altered antigenicity, antibody escape or ACE2 interaction [16-18]. The present study did not perform functional assays or formal selection analyses; consequently, biological effects cannot be inferred directly from mutation frequency alone.

These findings illustrate the value of sustained genomic surveillance in settings with lower sequencing throughput. Future surveillance would benefit from more uniform temporal and geographical sampling, complete preservation of bioinformatic version metadata and linkage of genomic findings with clearly defined epidemiological variables.

Conclusions

This descriptive genomic surveillance study characterizes SARS-CoV-2 lineage dynamics and recurrent spike substitutions among 270 specimens sequenced in the Republic of Moldova between January 2023 and August 2024. The sequence distribution showed successive predominance of BQ.1, XBB-derived lineages and JN.1, followed by diversification into JN.1-derived and KP lineages. Because sampling was restricted to selected specimens from hospitalized patients and monthly denominators varied substantially, the results should not be interpreted as national population prevalence or as direct evidence of functional effects. Continued genomic surveillance with standardized

sampling, transparent quality criteria and timely data sharing remains important.

Limitations

This study used selected archived specimens from hospitalized patients and may not represent SARS-CoV-2 circulation in the general population. Monthly sequencing volume varied substantially, several months were not represented and geographical coverage was not analyzed. The descriptive design does not establish that individual mutations caused enhanced transmissibility, immune escape or lineage expansion. The exact archived Pangolin database version could not be retrieved. Mutation frequencies were not supported by functional assays or formal selection analyses.

Ethics approval

The study was conducted within the doctoral research project "Monitoring of COVID-19 infection through whole-genome sequencing and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 isolates" (research project No. 22 of 30 March 2023). The Research Ethics Committee of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy reviewed the research protocol, participant information form, informed-consent form and confidentiality undertaking and issued favorable opinion No. 1 on 20 September 2023. The present analysis used anonymized archived SARS-CoV-2-positive specimens originally collected during routine clinical and public health surveillance; no directly identifying patient information was included in the analytical dataset.

Data availability

According to the author, all 270 SARS-CoV-2 consensus genome sequences were deposited in the GISAID EpiCoV database. No sequences were deposited in GenBank. GISAID accession identifiers and anonymized clinical metadata may be obtained from the corresponding author, subject to GISAID attribution requirements and applicable institutional and ethical conditions.

Relationship to previous publication

The present study includes the 71 SARS-CoV-2 genomes previously reported in Colac et al. (Arta Medica. 2025;94(1):11–16) as part of the expanded dataset of 270 genomes. The current analysis extends the observation period and analytical scope by examining longitudinal lineage dynamics from January 2023 to August 2024 and by characterizing Spike gene mutation patterns across the expanded dataset. Results and analyses previously reported for the 71 genomes are not presented as novel findings; rather, these sequences are incorporated into the broader longitudinal analysis.

Acknowledgments

The author gratefully acknowledges Viorel Munteanu (Department of Computers, Informatics and Microelectronics, Technical University of Moldova, Chisinau, Moldova; Department of Biomedical Sciences, College of Medicine and Biological Sciences, University of Suceava, Suceava, Romania; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4133-5945) and Victor Sitnic (Moldova State University, Chisinau, Moldova; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0449-1527) for their valuable scientific and technical support, constructive discussions, and assistance during the preparation of this manuscript.

Bibliography

1. Burki T. WHO ends the COVID-19 public health emergency. Lancet Respir Med. 2023;11(7):588. doi:10.1016/S2213-2600(23)00217-5.
2. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. Science. 2022;376(6593):eabn4947. doi:10.1126/science.abn4947.
3. Chung YS, Lam CY, Tan PH, Tsang HF, Wong SC. Comprehensive review of COVID-19: epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-emergency treatment strategies. Int J Mol Sci. 2024;25(15):8155. doi:10.3390/ijms25158155.
4. Colac S, Ulinici M, Burduniuc O. Genetic diversity analysis of the SARS-CoV-2 virus: a literature review. One Health Risk Manag. 2025;6(1):16-28. doi:10.38045/ohrm.2025.1.02.
5. Colac S, Ulinici M, Burduniuc O. Analiza diversităţii genetice a virusului SARS-CoV-2: revista literaturii. In: Sănătatea și fenomenul rezistenței la antimicrobiene în țările cu venituri mici și medii din Europa de Est; January 24, 2024; Chișinău, Republic of Moldova. p. 136. Accessed June 17, 2026. Available at: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/19657.
6. Colac S, Sîtnic V, Burduniuc O. Genomic monitoring of SARS-CoV-2 variants in the Republic of Moldova. Arta Med. 2025;94(1):11-16. doi:10.5281/zenodo.15879875.
7. Colac S. Analiza secvențierii genomului SARS-CoV-2: evoluția și impactul noilor linii Omicron în Republica Moldova. In: Patrimoniul cultural de ieri – implicaţii în dezvoltarea societăţii durabile de mâine; February 11-12, 2025; Chișinău,

Republic of Moldova. p. 280. Accessed June 17, 2026. Available at: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/244582.
8. QIAGEN. QIAamp Viral RNA Kits for RNA extraction. QIAGEN. Accessed June 17, 2026. Available at: https://www.qiagen.com/us/products/diagnostics-and-clinical-research/sample-processing/qiaamp-viral-rna-kits.
9. Illumina. Illumina COVIDSeq RUO Kits Reference Guide. Published December 5, 2024. Accessed June 17, 2026. Available at: https://support.illumina.com/downloads/illumina-covidseq-test-reference-guide-1000000126053.html.
10. Quick J. nCoV-2019 sequencing protocol v3 (LoCost). protocols.io. Published August 25, 2020. doi:10.17504/protocols.io.bp2l6n26rgqe/v3.
11. Focosi D, Spezia PG, Capria AL, Gueli F, McConnell S, Novazzi F, et al. Rise of the BQ.1.1.37 SARS-CoV-2 sublineage, Italy. Diagnostics (Basel). 2023;13(5):1000. doi:10.3390/diagnostics13051000.
12. Uraki R, Ito M, Furusawa Y, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Adachi E, et al. Humoral immune evasion of the Omicron subvariants BQ.1.1 and XBB. Lancet Infect Dis. 2023;23(1):30-32. doi:10.1016/S1473-3099(22)00816-7.
13. Joi P. Here's what we know about the new Omicron variant XBB.1.5. VaccinesWork. Published January 6, 2023. Accessed June 17, 2026. Available at: https://www.gavi.org/vaccineswork/heres-what-we-know-about-new-omicron-variant-xbb15.
14. Siddiqui AN, Musharaf I, Gulumbe BH. The JN.1 variant of COVID-19: immune evasion, transmissibility, and implications for global health. Ther Adv Infect Dis. 2025;12:20499361251314763. doi:10.1177/20499361251314763.
15. Wannigama DL, Amarasiri M, Phattharapornjaroen P, Hurst C, Modchang C, Chadsuthi S, et al. Wastewater-based epidemiological surveillance of SARS-CoV-2 new variants BA.2.86 and offspring JN.1 in South and Southeast Asia. J Travel Med. 2024;31(4):taae040. doi:10.1093/jtm/taae040.
16. Chavda VP, Bezbaruah R, Deka K, Nongrang L, Kalita T. The Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2: what we know so far. Vaccines (Basel). 2022;10(11):1926. doi:10.3390/vaccines10111926.
17. Chaudhari AM, Joshi M, Kumar D, Patel A, Lokhande KB, Krishnan A, et al. Evaluation of immune evasion in SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants. Comput Struct Biotechnol J. 2022;20:4501-4516. doi:10.1016/j.csbj.2022.08.010.
18. Focosi D, Quiroga R, McConnell S, Johnson MC, Casadevall A. Convergent evolution in SARS-CoV-2 Spike creates a variant soup from which new COVID-19 waves emerge. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2264. doi:10.3390/ijms24032264.
19. Colac S, Burlac V, Sîtnic V. Determinanți genetici și ai virulenței în genomul microorganismelor cu impact major asupra sănătății publice. In: Abordarea O singură sănătate pentru securitatea sănătăţii globale; November 20-21, 2025; Chișinău, Republic of Moldova. p. 15. Accessed June 17, 2026. Available at: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/242245.
20. Colac S, Tapu L, Anton M, Perde D, Leekitcharoenphon P, Otani S, et al. Genomic surveillance of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in the Republic of Moldova. Front Microbiol. 2026;17:1791267. doi:10.3389/fmicb.2026.1791267.

Received – *17.06.2026*, **accepted for publication –** *24.08.2026*
Corresponding author: *Svetlana Colac, svetlana.colac@ansp.gov.md*
Conflict of Interest: *The author declares no conflict of interest.*
Funding statement: *This article received no external funding.*
Author contributions statement: *Svetlana Colac – Conceptualization, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review and editing. Viorel Munteanu and Victor Sitnic provided scientific and technical support, participated in discussions and assisted during manuscript preparation; according to the author, these contributions did not meet the applicable criteria for authorship.*
Citation: *Colac S. Genomic surveillance and analysis of SARS-CoV-2 lineages in the Republic of Moldova, January 2023–August 2024. Arta Medica. 2026;99(2):e2026009. doi: 10.5281/zenodo.22087755*

Review article

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.20384037 · UDC: 616.329-003.972-072.1-089.819

NOUTĂȚI ÎN ABORDAREA METAPLAZIEI BARRETT: SINTEZA PROGRESELOR CLINICE ȘI TEHNOLOGICE ÎN 2025

UPDATES IN THE APPROACH TO BARRETT'S METAPLASIA: A SYNTHESIS OF CLINICAL AND TECHNOLOGICAL PROGRESS IN 2025

Doina Fosa, Natalia Șipitco, Sergiu Ungureanu, Alexandru Toma

Catedra de chirurgie nr.4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Introducere. În ultimii ani cercetările potențialului diagnostico-curativ ale mucoasei esofagiene metaplaziate (gastrică/intestinală) au avansat semnificativ: endoscopia asistată de Inteligența Artificială (IA), predictivitatea semnificativă a biomarkerilor moleculari, endoablațiile combinate cu imunoterapia au ameliorat atât diagnosticul precoce, cât și stratificarea riscului/progresiei spre dezvoltarea unui adenocarcinom esofagian.

Scopul acestei lucrări este de a analiza, sintetiza și de a aprecia impactul celor mai recente inovații medicale în diagnosticul și tratamentul esofagului Barrett, apărute în ultimii cinci ani.

Material și metode. Lucrarea a fost realizată accesând bazele de date PubMed, Scopus, Embase, Cochrane și Google Scholar folosind sintaxe constând din cuvinte cheie: esofagul Barrett, adenocarcinom esofagian, diagnostic endoscopic, tratament endoscopic, ablație, chirurgie minim invazivă, inteligență artificială. S-a utilizat restricția de căutare în limba engleză și anii de apariție a publicațiilor științifice în perioada 2022-2025.

Rezultate. Astfel, s-a constatat că la capitolul diagnostic, esofagul Barrett are noi metode și strategii: endomicroscopia confocală, *Teste non-invazive* (Cytosponge-TFF3, care este un test minim invaziv validat pentru *screening*-ul Barrett), *Biomarkeri moleculari* (TP53, Epigenetici (VIM, NELL1, CDKN2A), microARN (miR-21, miR-215)), *Inteligența Artificială* (sistemele de IA integrate în endoscopie detectează vizual displazia, iar asociată cu biomarkeri reprezintă un instrument de predicție personalizată a riscului de neoplazie). În contextul tratamentului metaplaziei esofagiene, Ablația prin Radiofrecvență (ARF) rămâne standard-ul pentru displazia de grad avansat și esofagul Barrett necomplicat, mucozectomia endoscopică și rezecția endoscopică de mucoasă (REM) este utilizată pentru leziuni focale sau suspecții de neoplazie incipientă. Tratamentele endoscopice ablative (radiofrecvență, crioterapie) și rezecțiile endoscopice segmentare (REM, disecția endoscopică de mucoasă (DEM)) au înlocuit în mare parte chirurgia radicală în stadiile incipiente ale acestei patologii, în timp ce chirurgia antireflux laparoscopică și abordările hibride (endoluminale-chirurgicale) își mențin rolul în managementul complex al cazurilor refractare sau recurente, dar și ca etapă de rezolvare a verigii etiopatogenetice a bolii.

Concluzii. Diagnosticul esofagului Barrett devine tot mai non-invaziv și molecular (testare salivară/epigenetică + IA), iar tratamentul este unul tot mai personalizat cu: stratificarea riscului, ablații ghidate de IA și metode alternative la ARF, astfel că se conturează o tranziție de la „toți pacienții egali" → la medicină de precizie în esofagul Barrett.

Cuvinte cheie: esofag Barrett, adenocarcinom esofagian, inteligență artificială, ablație endoscopică, medicină de precizie, biomarkeri

SUMMARY

Background. In recent years, research on the diagnostic and curative potential of metaplastic esophageal mucosa (gastric/intestinal) has advanced significantly. Artificial Intelligence (AI) -assisted endoscopy, the significant predictive value of molecular biomarkers, and endoablations combined with immunotherapy have improved both early diagnosis and the stratification of the risk of progression to esophageal adenocarcinoma (EAC).

Objective. The objective of this paper is to analyze, synthesize, and assess the impact of the latest medical innovations in the diagnosis and treatment of Barrett's esophagus (BE) that have emerged over the last five years.

Material and methods. The study was conducted by accessing the PubMed, Scopus, Embase, Cochrane, and Google Scholar databases, using syntax consisting of the following keywords: Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, endoscopic diagnosis, endoscopic treatment, ablation, minimally invasive surgery, artificial intelligence. The search was restricted to English-language scientific publications, published between 2022 and 2025.

Results. Thus, it was found that regarding diagnosis, Barrett's esophagus features new methods and strategies: confocal endomicroscopy, non-invasive tests (Cytosponge-TFF3, which is a minimally invasive test validated for Barrett's screening), molecular biomarkers (TP53, epigenetic (VIM, NELL1, CDKN2A), microRNA (miR-21, miR-215)), and Artificial Intelligence (AI systems integrated into endoscopy visually detect dysplasia, and when associated with biomarkers, represent a personalized prediction tool for neoplasia risk). In the context of treating esophageal metaplasia, Radiofrequency Ablation (RFA) remains the standard for high-grade dysplasia (HGD) and uncomplicated Barrett's esophagus, while endoscopic mucosectomy and endoscopic mucosal resection (EMR) are used for focal lesions or suspected early neoplasia. Ablative endoscopic treatments (radiofrequency, cryotherapy) and segmental endoscopic resections (EMR, endoscopic submucosal dissection (ESD)) have largely replaced radical surgery in the early stages of this pathology. Meanwhile, laparoscopic antireflux surgery and hybrid approaches (endoluminal-surgical) maintain their role in the complex management of refractory or recurrent cases, as well as serving as a step in resolving the etiopathogenetic link of the disease.
Conclusions. The diagnosis of Barrett's esophagus is becoming increasingly non-invasive and molecular (salivary/epigenetic testing + AI), and treatment is becoming more personalized through risk stratification, AI-guided ablations, and alternative methods to RFA. Thus, a transition is emerging from a universal approach to precision medicine in Barrett's esophagus.
Keywords: Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, artificial intelligence, endoscopic ablation, precision medicine, biomarkers

Introducere

Esofagul Barrett, descris pentru prima dată în anul 1950, actualmente este recunoscut ca principala leziune premalignă asociată adenocarcinomului esofagian. Prevalența globală, conform statisticilor de specialitate, este estimată între 1-2% în populația generală și până la 10-15% în rândul pacienților cu boală de reflux gastroesofagian (BRGE) cronică [1]. Deși riscul absolut de transformare malignă este relativ scăzut (0,1-0,3% anual) comparativ cu riscul dezvoltat de pacienții care asociază dezvoltarea unei displazii pe o mucoasă esofagiană metaplaziată (în acest caz, apare un risc anual de dezvoltare a neoplaziei >6 ori [2]), consecințele adenocarcinom esofagian (ACE), adesea diagnosticate tardiv, justifică o abordare proactivă de screening, supraveghere și tratament. Din perspectivă histologică, conform ghidurilor internaționale de specialitate, esofagului Barrett (EB) rămâne a fi definit de prezența epiteliului columnar intestinalizat, cu celule caliciforme, +1cm deasupra joncțiunii esogastrice. Factorii implicați în apariția și progresia acestei metaplazii includ: refluxul cronic gastro-esofagian (RGE) acid și mixt, inflamația persistentă pe acest fondal, predispoziția genetică, precum și stresul oxidativ [3]. În ultimele două decenii, managementul EB s-a schimbat semnificativ: chirurgia radicală a fost treptat înlocuită de terapii endoscopice și endoluminale minim invazive, iar în ultimii 5 ani – algoritmii diagnostici s-au rafinat prin introducerea tehnologiilor optice avansate (microscopie și colorant asociat), dar și a markerilor moleculari. În același timp, chirurgia își păstrează importanța, atât în controlul refluxului, precum și în tratamentul complicațiilor sau al displaziei extinse, avansate, și pentru care terapiile endoscopice reprezintă metode fără potențial curativ radical. Apariția procedurilor hibride, care combină tehnicile endoscopice cu abordul laparoscopic/toracoscopic, a extins arsenalul opțiunilor terapeutice, oferind rezultate comparabile cu rezecțiile radicale, dar cu morbiditate redusă. În 2022, Colegiul American de Gastroenterologie (ACG) și, ulterior, Societatea Europeană de Gastroenterologie Endoscopică (ESGE) în 2023, au publicat noi protocoale clinice pentru diagnosticarea și gestionarea esofagului Barrett [3, 4]. Modificările importante de la iterația anterioară a acestor ghiduri includ o extindere a modalităților de *screening* acceptabile pentru EB pentru a include metode non-endoscopice, intervalele individualizate pentru supravegherea EB cu segment scurt și criteriile de volum rezecțional pentru EB pentru centrele de terapie endoscopică. Unanim se recomandă terapia de eradicare endoscopică prin rezecție de mucoasă esofagiană pentru pacienții cu EB și displazia de grad avansat (DGA) și pentru cei cu EB și displazie de grad minor (DGM), iar zonele restante postmucosectomie se recomandă a fi înlăturate prin ablație. Pe baza gradului inițial de displazie, după ablația cu succes, se propun intervale de supraveghere structurate pentru pacienții cu EB displazic. ESGE recomandă rezecția endoscopică ca tratament curativ pentru cancerul Barrett T1 cu un grad histologic de diferențiere bun/moderat și fără semne de invazie limfovasculară. Conform aceleiași surse, neoplaziile de tip T1b pot fi rezecate endoscopic cu condiția evaluării diagnostice preoperatorii prin Ecoendoscopie (EUS) sau Tomografie Computerizată cu emisie de pozitroni (PET-CT) în vederea aprecierii invaziei limfoganglionare. Pentru celelalte cazuri de neoplazie se recomandă individualizarea tratamentului prin discuții multidisciplinare. Prima evaluare a tratamentului endoluminal trebuie să fie efectuată într-un centru de expertiză. Nu au fost făcute recomandări privind chimioprevenția sau utilizarea biomarkerilor în practica de rutină din cauza datelor și analizelor insuficiente [3]. Tot aceleași surse indică că niciun studiu clinic randomizat controlat nu a confirmat că *screening*-ul pacienților cu EB reduce mortalitatea cauzată de ACE; doar *screening*-ul, supravegherea endoscopică și terapia de eradicare endoscopică scad incidența adenocarcinomului esofagian și îmbunătățesc detectarea precoce. ACG recomandă acum *screening*-ul pentru esofagul Barrett la persoanele cu simptome cronice de BRGE care prezintă cel puțin 3 factori de risc suplimentari, inclusiv sexul masculin, vârsta peste 50 de ani, rasa albă, fumatul anterior sau prezent, obezitatea centrală sau antecedentele de EB sau ACE la o rudă de gradul întâi [5-7].

Etiopatogenie și fiziopatologie

Esofagul Barrett reprezintă rezultatul final al unei cascade inflamatorii cronice determinate de RGE persistent. Refluxul repetat de acid gastric și bilă asupra epiteliului esofagian scuamos, din porțiunea sa distală, generează leziuni epiteliale, inflamație (esofagite) și reparație anormală, proces cunoscut drept metaplazie columnară adaptativă. În timp, epiteliul scuamos este înlocuit de un epiteliu columnar intestinalizat, conținând celule caliciforme (*goblet*) – o transformare considerată un mecanism de protecție față de acid, dar care crește riscul de malignizare odată cu apariția displaziilor celulare la acest nivel. La nivel molecular, apar modificări epigenetice și genetice progresive: hipermetilarea genelor supresoare tumorale (p16, p53), amplificarea genelor proliferative (factorilor de creștere tumorală: EGFR, HER2), instabilitate genomică și dereglarea căilor de semnalizare *Notch* și *Hedgehog*. Inflamația cronică indusă de refluxul biliar stimulează producerea de citokine proinflamatorii (IL-6, TNF-α) și de stres oxidativ, favorizând procesele de proliferare celulară, precum și de inhibare a apoptozei. La o parte din acești pacienți, metaplazia progresează foarte rapid la DGM, apoi la DGA și, în final, la ACE. Procesul este neuniform și multifocal, ceea ce justifică importanța supravegherii endoscopice riguroase [1, 3]. Rolul refluxului biliar în patogeneză a fost recent reevaluat, studiile experimentale arătând că acizii biliari pot induce metaplazie prin activarea receptorilor nucleari de tip: FXR (receptorul X al farnesoidului) și a căii NF-κB, independent de aciditatea conținutului gastric. În plus, disbioza microbiomului esofagian, caracterizată prin scăderea speciilor de *Streptococcus* și creșterea *Prevotella* și *Veillonella*, are un potențial proinflamator și cancerigen puternic [8].

Material și metode

Prezenta lucrare este un studiu de tip sinteză narativă (review). Căutarea bibliografică a fost realizată accesînd bazele de date medicale internaționale PubMed, Scopus, Embase, Cochrane și Google Scholar. Pentru identificarea surselor relevante s-au utilizat sintaxe de căutare bazate pe următoarele cuvinte-cheie: esofagul Barrett, adenocarcinom esofagian, diagnostic endoscopic, tratament endoscopic, ablație, chirurgie minim invazivă, inteligență artificială. Au fost aplicate filtre de restricție pentru articolele publicate în limba engleză, apărute în ultimii cinci ani (perioada 2022–2025), cu un accent pe ghidurile clinice actualizate, trialuri randomizate și meta-analize.

Rezultate

Noutăți în diagnosticul esofagului Barrett

1. Endoscopia de înaltă rezoluție și tehnologiile optice avansate

Progresul tehnologic al endoscopiei a revoluționat diagnosticul EB. Endoscopia de înaltă rezoluție (HD-WLE) permite o vizualizare detaliată a mucoasei, însă acuratețea crește semnificativ prin utilizarea tehnicilor de *image-enhanced endoscopy* (IEE) [1], precum:

• *Narrow Band Imaging* (NBI) – metodă care utilizează filtre optice pentru evidențierea pattern-ului vascular, precum și a arhitecturii mucosale, crescând sensibilitatea pentru diagnosticul displaziei la peste 90%.

• *Blue Light Imaging* (BLI) și *Linked Color Imaging* (LCI) – tehnologii Fujifilm care îmbunătățesc contrastul cromatic și facilitează detecția zonelor suspecte pentru metaplazie sau displazie.

• Endoscopia cu capsulă esofagiană (ECE) este un tip de endoscopie cu capsulă video (VCE) și poate fi utilizată ca tehnică de imagistică fără fir sau cu dispozitiv de fixare, fiind neinvazivă și fără necesitatea sedării pacientului [9]. Într-un studiu comparativ cu endoscopia digestivă simplă, ECE a fost bine tolerată și sigură [10]. Cu toate acestea, dacă nu este fixată, o limitare semnificativă a acestei capsule o reprezintă timpul de tranzit prin esofag, care este rapid, iar aceasta reduce capacitatea capsulei de a capta complet imaginile din esofag [11]. O meta-analiză a nouă studii care au cuprins 618 pacienți a relevat o sensibilitate și o specificitate combinate de 77%, respectiv 86%, ceea ce este relativ scăzut și parțial atribuit timpului de tranzit rapid [12].

• Endocitoscopia – permite evaluarea celulară directă, cu acuratețe diagnostică comparabilă chiar și cu histologia convențională.

• Endomicroscopia confocală (CLE) și Tomografia cu Coerență Optică (TCO) – oferă imagini microstructurale în timp real, care pot fi echivalente unei biopsii virtuale.

• Endomicroscopia cu capsulă atașată (ECA), aceasta a fost adaptată pentru a efectua tehnicile de endomicroscopie, cum ar fi endomicroscopia confocală cu laser (ECL) și tomografia cu coerență optică (TCO), permițând vizualizarea țesutului în profunzime (până la stratul submucosal) la nivel celular [13]. Operatorul poate ghida capsula, iar, ulterior, o poate retrage pentru a fi reutilizată. Pentru interpretarea imaginilor sunt utilizate marcajele de pe capsulă. Tehnica oferă imagini de înaltă rezoluție fără a necesita sedarea pacientului. Într-un studiu de fezabilitate multicentric cu o populație de 147 de pacienți cu EB, 79% au înghițit cu succes capsula [14], iar în 95,5% din imaginile achiziționate a fost vizibilă mucoasa esofagiană, cu o corelație puternică (r = 0,77–0,79) cu imaginile obținute la endoscopia digestivă superioară (EDS) consecutivă. Mai mult, ECA pare a fi favorabilă în rândul pacienților, deoarece 18 din 29 de subiecți (62%) au declarat că ar prefera ECA în locul EDS într-un singur centru, destinat studiului de fezabilitate pentru tratament [15, 16]. Un dezavantaj al screening-ului ECA este lipsa confirmării patologice. Deși dovezile pentru ECA sunt încă în stadiu incipient, odată cu încorporarea tehnologiilor de imagistică optică, aceasta ar putea fi un instrument promițător pentru screening-ul EB.

• Endomicroscopia laser volumetrică (ELV) este un sistem de tomografie prin coerență optică (TCO) de a doua generație care utilizează lumina în infraroșu pentru a capta imagini de înaltă rezoluție ale peretelui esofagian [13], permițând vizualizarea structurilor în mod detaliat, la nivel micrometric. Un balon centrează sonda optică, care apoi este

introdusă printr-un endoscop standard, în timp ce sistemul ELV emite lumina infraroșie pentru a vizualiza țesutul până la o adâncime de 3 mm [15]. O revizuire sistematică și o meta-analiză privind acuratețea diagnostică a ELV în diagnosticarea DGA și a carcinomului intramucosal au relevat o sensibilitate și o specificitate combinate de 89% și 91% [14], optimizând astfel supravegherea și detectarea precoce a cancerului în EB. Cu toate acestea, toate cele 14 articole incluse în meta-analiză se concentrează pe supravegherea EB în loc de *screening*. Deși dispozitivul actual este mai puțin potrivit pentru *screening*, deoarece necesită un endoscop pentru a trece prin sondă, un sistem ELV conectat ar putea depăși această limitare în viitor. Cu toate acestea, nicio publicație nu abordează în prezent utilizarea sa în *screening*.

Conform ghidurilor ESGE (2023) și ACG (2022) oricare ar fi forma de evaluare endoscopică a pacientului cu EB, în timpul procedurii, timpul de inspecție trebuie să fie minimum 1 minut per cm de lungime Barrett, cu fotodocumentarea imaginilor pentru fiecare cm de metaplazie + a joncțiunii esogastrice. Pentru uniformizarea raportării endoscopice, oricare leziune vizibilă la acest nivel se va caracteriza conform clasificărilor Praga și Paris. Biopsiile randomizate după protocolul Seattle rămân a fi un standard, însă în centrele avansate, supraspecializate, acestea pot fi înlocuite de „biopsii țintite" (*target* biopsii) ghidate optic.

Conform ultimilor actualizări, EDS rămâne standardul acceptat unanim în supravegherea pacienților cu EB [3, 4]. Frecvența reexaminărilor endoscopice (Tabelul 1) este dependentă de prezența/asocierea unui anumit tip de displazie (în practică este utilizată clasificarea Vienna). Pentru pacienții cu esofag neregulat în linie Z/căptușit cu metaplazie columnară < 1 cm, nu se recomandă biopsii de rutină sau supraveghere endoscopică. De asemenea, dacă un pacient a împlinit vârsta de 75 de ani la momentul ultimei endoscopii de supraveghere și/sau speranța de viață a pacientului este mai mică de 5 ani, se poate lua în considerare întreruperea endoscopiilor de supraveghere ulterioare. Pentru o apreciere predictivă a EB, au fost validate criteriile PREDICT [16], dar și sistemul propus de grupul de lucru BING [17].

Tabelul 1. *Supravegherea pacienților cu esofag Barrett*

Tipul metaplaziei	Recomandări
EB nondisplazic	Dacă lungimea < 3 cm fără MI/displazie → se repetă FEGDS, dacă FEGDS este negativă → pacientul se exclude din grupul de supraveghere. Dacă FEGDS atestă MI → supraveghere la 3-5 ani. Dacă lungimea ⩾ 3 cm → supraveghere la 2-3 ani. Dacă ⩾ 10 cm se examinează într-un centru specializat.
EB indefinit pentru displazie	Se repetă FEGDS după terapia cu IPP timp de 3-6 luni. Dacă la FEGDS repetată metaplazia este IND, atunci supravegherea continuă timp de 12 luni.
EB cu displazia de grad scăzut	Se repetă FEGDS la 6 luni pentru confirmarea diagnosticului histopatologic. La confirmare: tratament endoluminal sau supraveghere fiecare 1 an.
EB cu displazie de grad înalt	Tratament endoluminal – dacă abnormalitățile nu depășesc 500 μm și nu este invazie limfoganglionară. Ulterior dacă biopsia este nondisplazică atunci se repetă FEGDS peste 3, 6, 12 luni.

Notă: *MI – metaplazie intestinală; FEGDS – fibrogastroduodenoscopia; IPP – inhibitorii pompei de protoni; IND – indefinit pentru displazie.*

2. Inteligența artificială (IA) în detecția displaziei

Integrarea IA în EDS a condus spre creșterea gradului de acurateță diagnostică în metaplazia Barrett, iar algoritmii de *deep-learning*, antrenați și concepuți pe mii de imagini endoscopice, genomice sau histopatologice pot identifica automat leziunile displazice subtile, uneori invizibile și inaccesibile pentru examinatorii umani, și care adesea pot fi influențați de curba de învățare sau de diferențe inter-observator. CAD-EYE™ (*computer-aided diagnosis*, Fujifilm) reprezintă una din formele de IA asociată endoscopiei. Aceasta oferă detecție în timp real a leziunilor suspecte în EB cu o sensibilitate de 92%, și totodată poate clasifica leziunile după tipul acestora: metaplazie intestinală/gastrică, displazie de grad minor/displazie de grad avansat. *EndoBRAIN* și *GI Genius* (Medtronic) testate pentru detectarea displaziei, au o sensibilitate comparabilă sau mai mare decât a endoscopiștilor experți, de asemenea acești algoritmi pot sugera în tip real dacă o anumită zonă necesită a fi biopsiată, ablată sau doar monitorizată [18].

Studiile recente (2021–2024) au demonstrat că sistemele IA ating sensibilități de peste 90% și specificități mai mari de 85% în detecția displaziei metaplaziei Barrett, cu un potențial de a standardiza interpretarea și de a reduce variabilitatea inter-observator. Ghidurile ASGE deja recomandă evaluarea sistematică a tehnologiilor IA în programele de supraveghere, iar studii [19, 20] au constatat reducerea semnificativă a ratei de omisiune a unei DGA și au crescut acuratețea diagnostică până la 94%.

Deci, beneficiul major al sistemelor IA integrate endoscopiei presupune o predicție cu o acurateță mai mare

a riscului de progresie neoplazică, scade numărul de biopsii inutile, scad costurile procedurale, dar, cel mai important, oferă scoruri personalizate pentru pacienți și astfel aceștia se bucură de recomandări și supravegheri endoscopice individualizate. Totodată, algoritmii IA cu ușurință sunt utilizați în simulatoarele educaționale unde reproduc diverse forme de displazie și pot ajuta medicii, fiind folosite ca instrumente educaționale.

3. Biomarkerii moleculari și predicția progresiei spre adenocarcinom esofagian

Conform protocoalelor internaționale standard, confirmarea diagnosticului histopatologic în metaplazia Barrett rămâne a fi constatată: fie de un specialist histopatolog specializat, fie de opinia a doi specialiști histopatologi independenți. În examenul histologic efectuat pe un EB, trebuie constatate celule *goblet* între celulele mucoase intermediare, iar această constatare ar trebui observată atât în epiteliul de suprafață, cât și în epiteliul glandular al mucoasei [1, 3]. Rezultatele histologice ale esofagului Barrett sunt clasificate în mare parte în patru categorii: fără displazie (negativă pentru displazie), indefinită, pozitivă pentru displazie și carcinom intramucosal, iar în cazul displaziei, se pot descrie suplimentar DGM și DGA [1, 21]. În esofagul Barrett, metaplazie intestinală poate fi diagnosticată histologic folosind imunofluorescența cu CK7 și CK20 [22]. În plus, supraexpresia genei MUC2 reprezintă unul din markerii patognomonici pentru EB, în timp ce expresia MUC1 crește odată cu apariția ACE [23]. Utilizarea biomarkerilor pentru EB, actualmente presupune 2 direcții – confirmarea diagnosticului, dar și cu scop predictiv, de stratificare a riscului persoanelor cu EB prin diagnosticarea unei displazii avansate sau chiar adenocarcinom, care poate fi omisă din cauza erorilor de eșantionare sau prin stratificarea riscului la pacienții fără displazie la momentul inițial.

Pentru aplicații diagnostice, zece gene — IGHV3-43, SLC38A4, PLLP, CELA3A, IGHV4-31, TMPRSS5, TP53, NR4A1, ATF3, IFI27 — au fost identificate ca fiind principalele candidate pentru detectarea displaziei, în special pentru a distinge EB non-displazic și DGM. Aceste gene sunt asociate cu diferite aspecte ale biologiei neoplazice, cum ar fi metabolismul, invazia celulară și procesele oncogene, sugerând potențialul lor ca biomarkeri în contextul displaziei EB [24].

Pentru aplicația prognostică: SNAI1, COL4A1, ZEB1 și TWIST – au fost asociate cu tranziția epitelio-mezenchimală (Lamouille, Xu & Derynck, 2014). COL4A1, ZEB1 și TWIST1 au fost, de asemenea, descrise ca potențiali biomarkeri de screening ai progresiei maligne a EB. COL4A1 este supraexpresat în ACE față de EB [25] și este asociat cu un prognostic slab al ACE [26], dar poate prezice răspunsul la inhibitorii punctelor de control imun în chimiotratamentul ACE [27].

În prezent, în practica clinică nu există instrumente moleculare implementate pentru identificarea bolii de tip DGM/DGA (displasie cu risc de progresie). Displazia este biomarker-ul major în stratificarea riscului EB, dar este adesea focală, ceea ce face ca caracterizarea precisă a biopsiilor de EB colectate să fie dificilă [28] și astfel duce la multe cazuri de EB clasificate drept displasie cu risc nedeterminat de progresie. Acest diagnostic rămîne o problemă de gestionare a displaziei, creând divergențe în tacticile terapeutice.

Markerii moleculari promițători pentru evaluarea riscului de progresie a EB, conform ACG și ESGE (2023) sunt prezentați în Tabelul 2.

Apariția și aplicarea în practica diagnostică a acestor markeri (Tabelul 2), reprezintă un atu pentru reducerea biopsiilor endoscopice inutile, favorizând prelevarea țesuturilor doar din zonele maximal suspecte, identifică

Tabelul 2. *Markerii moleculari pentru esofagul Barrett*

Biomarker	Tip	Utilizare	Recomandări ACG 2022	Recomandări ESGE 2023
TP53	Genetic	Displazie, prognostic	Recomandat imunohistochimie (IHC) în cazuri neclare	Recomandat IHC de rutină
TFF3	Proteic / Epigenetic	Screening (Cytosponge)	Aprobat în screening neinvaziv	Recomandat doar în centre specializate
CDKN2A (p16)	Genetic	Progresie	Menționat, nu recomandat de rutină	Menționat, doar în cercetare
VIM, NELL1	Epigenetic	Predicție progresie	În cercetare	Acceptat în studii clinice
miR-21, miR-215	microARN	Screening / prognostic	Doar experimental	Doar experimental

Tabelul 3. *Analiza comparativă a Scorurilor de predicție pentru Esofagul Barrett*

Panelul	Factori incluși	Utilizare	Avantaje și limite
BPS-score	- Vârsta, sex, obezitate, reflux, fumat - Lungimea segmentului Barrett (predictor major) - Histologie (indefinit pentru displazie/DGM) - Markeri moleculari	Pentru pacienții care AU deja Barrett; stratificarea riscului de progresie.	**Avantaje:** Precis pentru progresie; include date endoscopice si histologice. **Limite:** Mai complex.
HUNT-score	- Vârsta, sex, indicele masei corporale (IMC), reflux, fumat - Date populaționale pentru stratificarea riscului	Screening în populație largă sau programe naționale.	**Avantaje:** Validat pe cohorte mari. **Limite:** Mai puțin specific pentru individ.
MARK-BE-score	- Vârsta, sex, IMC, reflux, fumat - Istoric familial	Decide cine ar trebui investigat prin endoscopie sau Cytosponge.	**Avantaje:** Simplu, doar factori clinici. **Limite:** Nu e util pentru progresia Barrett după diagnostic.
Multi-omics approaches	- mutații (TP53, altele), - aneuploidie, - hipermetilare, - seturi de gene exprimate, proteine cheie, - miRNA relevante, - patternuri histologice digitale.	Stratificarea riscului de progresie spre neoplazie	**Avantaje:** Putere predictivă crescută **Limite:** Costuri mari, Necesitatea probelor de înaltă calitate, Responsabilitate legală: cine răspunde pentru o eroare de diagnostic asistată de IA.

pacienții cu risc crescut pentru progresie și individualizează schema de supraveghere și, nu în ultimul rând, aceasta evită supramonitorizarea pacientului cu risc scăzut.

Cu referire la biomarkeri, recomandările ghidurilor de specialitate de asemenea stipulează că:

• Anomalii genetice: mutațiile TP53 și alterările în CDKN2A sunt cele mai frecvente la pacienții cu displazie de grad înalt și sugerează utilizarea acestor biomarkeri clinici pentru a sprijini diagnosticul de displazie, îndeosebi în cazurile ambigue. Deși TP53 singur este insuficient pentru aplicații diagnostice și prognostice, s-a demonstrat că are valoare predictivă în combinație cu alți biomarkeri în contextul diagnostic. Aceste descoperiri confirmă rolul studiat anterior al TP53 în patogeneza displaziei EB [29, 30]. Deoarece mutațiile TP53 sunt adesea asociate cu un risc mai mare de progresie la pacienții cu EB [31], este necesară validarea suplimentară a acestui biomarker la nivel molecular, inclusiv a stării sale mutaționale și a nivelurilor de expresie a ARN-ului.

• Profiluri epigenetice: hipermetilarea genelor p16, și RUNX3, reprezintă biomarkeri care corelează cu un risc crescut de ACE.

• Analiza transcriptomică și proteomică: microRNA-192, miR-194 și expresia proteinei COX-2 reprezintă biomarkeri emergenți și oferă o imagine dinamică a expresiei genelor în celulele Barrett, însă aplicabilitatea lor clinică este limitată, fiind încă în faza de cercetare.

Tot mai frecvent în ultimii doi ani se discută despre bomarkerii multi-parametrici sau panelurile pentru EB. Acestea reprezintă combinații dintre mai mulți factori clinici, endoscopici și histologici pentru calcularea riscului individual de progresie. Per total în literatura de specialitate sunt descrise >20 de astfel de seturi (panouri moleculare, panouri proteice/imunohistochimice, panouri epigenice/transcriptomice și cele mixte). Cele mai cunoscute sunt scorurile: *Barrett's Progression Score (BPS)* – scor combinat cu mutații TP53, metilare VIM + factori clinici; *Multi-omics approaches* – combinație de ADN, ARN, proteomică și histologie digitală, adesea analizate cu ajutorul IA, scorurile *HUNT* și *MARK-BE* [32, 33]. Toate scorurile estimează riscul pentru neoplazie/apariția EB.

Noii biomarkeri permit identificarea pacienților cu metaplazie esofagiană care au un risc crescut de progresie spre ACE, chiar înainte de apariția displaziei evidente și, totodată, pot prioritiza unii pacienți pentru tratament endoluminal (ex: ablație).

4. Testele diagnostice non-invazive

Cytosponge-TFF3, un dispozitiv tip „burete", combinat cu testare imunohistochimică, oferă o alternativă validată pentru *screening*-ul populațional al EB și este recomandat fie în centrele specializate (conform ESGE), fie, după validarea

definitivă a testului, pe plan internațional (conform ACG), în clinică este deja acceptat doar în Marea Britanie (din 2024) [34-36].

Dispozitive alternative de colectare a celulelor sunt reprezentate de *EsoCheck* și *Esophacap*. EsoCheck este un dispozitiv de prelevare a probelor cu o capsulă care conține un balon gonflabil, ce este umflat de operator după trecerea prin sfincterul esofagian inferior (SEI) și care ulterior colectează celule din esofagul distal, după care, se retrage înapoi în capsulă pentru a fi îndepărtat [37]. Probele colectate sunt analizate folosind testul EsoGuard, care detectează 3 markeri de ADN metilat (MDM) indicatori ai EB [38]. EsophaCap analizează, de asemenea, probele colectate folosind MDM-uri. Acesta conține un burete incapsulat într-o capsulă de gelatină, care se extinde după dizolvarea în stomac, permițând colectarea celulelor esofagiene în timpul recuperării [39, 40]. Până în prezent, aceste dispozitive au fost testate în studii caz-control [40, 41] și studii prospective de mici dimensiuni [37-39, 41]. Performanța biomarkerilor este promițătoare, deși rata de înghițire insuficientă și ADN-ul colectat inadecvat de pe dispozitivele pentru testele de metilare au prezentat unele provocări [41]. Se așteaptă date din studii clinice randomizate, controlate, cu atât mai mult că în 2024 au fost inițiate teste de evaluare personalizată a riscului neoplazic la pacienții cu EB axate pe sistemele ce asociază IA cu markerii moleculari.

Cytosponge, Endosign, Esocheck și EsophaCap nu necesită sedare, sunt sigure și pot fi efectuate de persoane care nu sunt medici în cadrul asistenței medicale primare. Acest lucru le face și mai atractive pentru screening-ul metaplaziei esofagiene.

Analiza compușilor organici volatili (COV)

Compușii organici volatili (COV) din aerul expirat sunt produse ale metabolismului și ar putea servi drept biomarkeri în detectarea EB atunci când este folosită cromatografia gazoasă. Această tehnică, numită și „respirația esofagiană" sau „tehnologie volatilomică" are la bază identificarea acelui „profil unic" – COV produs de celulele esofagiene anormale. Într-un studiu multicentric de demonstrare a principiului, 402 pacienți cu EDS indicată clinic (pacienți cu BRGE) au furnizat o probă de aer expirat înainte de endoscopie [42]. Modelul de predicție a demonstrat capacitatea de a detecta EB cu o sensibilitate de 91% (IC 95% 84%–95%), care a crescut la 96% (IC 95% 90%–99%) în EB ≥ 3 cm, specificitate de 74% (IC 95% 69%–79%) [42]. Deși aceste noi dispozitive electronice sunt promițătoare datorită naturii lor neinvazive și rentabile, sunt necesare cercetări suplimentare în studii randomizate pentru a clarifica dacă factorii exogeni, de exemplu BRGE sau utilizarea inhibitorilor pompei de protoni (IPP), care ar putea influența profilurile COV. Concentrarea asupra rețelelor de senzori sensibile la COV specifici metaplaziei esofagiene ar putea astfel să își realizeze potențialul pentru *screening*-ul EB în populația generală.

Biopsiile lichide

Biopsiile lichide sunt teste diagnostice rapide și neinvazive care implică analiza biomarkerilor circulanți, cum ar fi microARN-ul (miARN) sau ADN-ul liber (cfADN) în fluidele corporale [42, 43]. Acești biomarkeri sunt utilizați pentru a detecta modificări genetice și epigenetice, de exemplu cele din gena TP53, care identifică precursorii sau prezența bolilor [43]. Un studiu exploratoriu cu opt pacienți cu EB și opt pacienți cu ACE a arătat că cel mai informativ panel de diagnostic al miARN-urilor circulante în plasmă a avut o acuratețe diagnostică a testului (AUC) de 0,832 pentru detectarea EB (IC 95% 0,698–0,967) [42]. Un studiu multicentric recent, efectuat într-o cohortă mai mare, a arătat rezultate promițătoare pentru un nou panel de biomarkeri miARN, cu trei miARN care se suprapun studiului anterior (miR-106b, miR-146a și miR-93) și o precizie diagnostică similar de mare în cohorte mai mari, atingând AUC de 91,9% cu o sensibilitate de 82,5% și o specificitate de 90,5% [44]. Prin urmare, utilizarea miARN ar putea ajuta la supravegherea pacienților cu EB cu risc crescut pentru malignizare. Cu toate acestea, rolul lor în screening-ul pentru EB rămâne nedefinit și mai sunt necesare studii suplimentare privind implementarea lor clinică, asigurând astfel eficiența testului din punct de vedere al costurilor și generalizabilității.

Strategii actuale și inovative în tratamentul chirurgical al esofagului Barrett

În prezent, abordările de tratament și monitorizare în diferite țări europene și în întreaga lume variază pentru EB. Cu toate acestea, majoritatea ghidurilor actuale favorizează terapia endoscopică ca primă linie de tratament a esofagului Barrett la pacienții cu/ fără hernie hiatală/BRGE.

Tratamentul esofagului Barrett (EB) urmărește două obiective principale:

1. Eradicarea metaplaziei și prevenirea progresiei displazice sau neoplazice, și

2. Controlul refluxului gastroesofagian, factorul patogenetic fundamental.

Mucosectomia endoscopică

Resecția Endoscopică de Mucoasă (REM) este indicată în cazurile cu displazie vizibilă sau adenocarcinom intramucos. REM permite excizia focală a leziunilor superficiale, cu evaluare histologică completă a specimenului. Disecția submucoasă endoscopică (DEM) reprezintă o tehnică avansată, dezvoltată inițial în Japonia, care permite rezecția *en bloc* a leziunilor extinse (>20 mm) sau recurente. Avantajul principal constă în obținerea marginii de siguranță complete, ceea ce reduce riscul de recidivă. Totuși, necesită expertiză specializată și are un risc ușor crescut de perforație (2-5%).

În ultimele două decenii, paradigma terapeutică s-a modificat radical, trecând de la chirurgia radicală către terapii endoscopice minim invazive, cu morbiditate redusă și eficiență comparabilă în stadiile precoce. Totuși, chirurgia continuă să joace un rol esențial în tratamentul cazurilor complexe, refractare sau asociate cu reflux sever.

Recomandările ESGE și AGA pentru tratamentul EB [3, 4]:

- Pentru leziunile asociate cu EB, se recomandă utilizarea Rezecției Endoscopice de Mucoasă (REM), în cazul când leziunile vizibile sunt ≤ 20 mm și cu probabilitate scăzută de

invazie submucoasă (tip Paris 0-IIa, 0-IIb) și pentru leziuni benigne (displazice) mai mari sau multifocale (recomandare fermă, dovezi de înaltă calitate).

- Pentru leziunile asociate cu EB, se sugerează utilizarea Disecției Endoscopice de Mucoasă (DEM) pentru leziunile suspecte de invazie submucoasă (tip Paris 0-Is, 0-IIc), pentru leziuni maligne > 20 mm și pentru leziuni în zone cicatrizate/fibrotice (recomandare slabă, dovezi de calitate scăzută).

- Rezecția *en bloc* R0 a unei leziuni superficiale asociate cu EB cu histologie nu mai avansată decât cancerul intramucosal, până la gradul moderat diferențiat, fără invazie limfovasculară, poate să fie considerată o rezecție cu risc foarte scăzut (curativă) și, în general, nu se recomandă nicio procedură ulterioară de stadializare (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).

- Se recomandă ablația întregii mucoase Barrett după o rezecție curativă sau cu risc local (recomandare fermă, dovezi de înaltă calitate).

- DEM este o alternativă rezonabilă la esofagectomie la pacienții cu ACE submucosal (T1b) cu caracteristici de risc scăzut (invazie <500 μm în submucoasă [sm1], diferențiere bună până la moderată și fără invazie limfatică), în special la cei care sunt candidați chirurgicali slabi.

- La toți pacienții supuși tratamentului endoscopic, ablația mucoasei trebuie aplicată: 1) la toată mucoasa esofagiană columnară vizibilă; 2) 5-10 mm proximal de joncțiunea scuamo-columnară și 3) 5-10 mm distal de joncțiunea gastroesofagiană, așa cum este demarcată de partea superioară a pliurilor gastrice (adică cardia gastrică), utilizând ablația focală într-un mod circumferențial.

- Abordarea recidivelor de EB este similară cu cea a terapiei inițiale; leziunile nodulare recurente vizibile necesită rezecție endoscopică, în timp ce zonele plate ale mucoasei columnare pot fi tratate cu ablație a mucoasei.

În comparație cu REM, DEM are ca rezultat mai frecvent rezecția R0. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu retrospectiv japonez care a implicat 13 centre și care a evaluat rezultatele pe termen lung ale REM și DEM ale leziunilor metaplazico-displazice ale joncțiunii esogastrice [46]. Deși este potențial comparabilă ca natură, nu este totuși clar cum se traduce această constatare în neoplazia asociată cu EB, pentru care tratamentul este în mare parte o combinație de rezecție și ablație a epiteliului columnar rezidual cu risc de recurență, indiferent dacă se utilizează REM sau DEM [47]. Yang și colab. au publicat o meta-analiză care evaluează siguranța și eficacitatea DEM pentru neoplazia EB incipientă. Aceasta a inclus 11 studii și 501 pacienți, cu o dimensiune medie a leziunii de 27 mm. Rata rezecției en bloc a fost de 92,9% (IÎ 95% 90,3%–95,2%), rezecția R0 a fost însă mai mică, la 74,5% (IÎ 95% 66,3%–81,9%), iar rata rezecției curative a fost de 64,9% (IÎ 95% 55,7%–73,6%). Perforația a apărut la 1,5% (IÎ 95% 0,4%–3,0%), sângerarea la 1,7% (IÎ 95% 0,6%–3,4%), iar rata raportată a stricturilor a fost de 11,6% (IÎ 95% 0,9%–29,6%). Recurența a fost constatată la 0,17% (IÎ 95% 0%–0,3%) după o perioadă medie de urmărire de 22,9 luni [48].

O meta-analiză mai recentă privind compararea DEM esofagiană versus REM a inclus 8 studii cu neoplazie EB și 3 studii care combină cancerul scuamocelular și EB [49]. Numai pentru leziunile >20 mm, autorii au descoperit rate mai mari de rezecție *en bloc* pentru DEM (OR [odds ratio] 47,25, 95% CI 23,86–93,57; P < 0,001), rate mai mari de rezecție curativă pentru DEM (OR 6,16, 95% CI 2,5–15,19; P < 0,001) și recurență locală mai mică pentru DEM (OR 0,19, 95% CI 0,05–0,81; P = 0,025). Ratele de complicații pentru perforație, sângerare și strictură nu au fost diferite între REM și DEM. Autorii au sugerat că dimensiunea leziunii ar trebui să fie unul dintre factorii determinanți pentru selectarea tehnicii de rezecție. Într-adevăr, deoarece timpul procedurii este semnificativ mai lung pentru DEM, este mai rentabil să se efectueze REM în majoritatea leziunilor [48, 49]. În cele din urmă, cel mai recent ghid al Societății Japoneze de Gastroenterologie Endoscopică (JGES) pentru DEM/REM pentru cancerul esofagian a inclus o revizuire sistematică care a comparat aceste două proceduri pentru neoplazia esofagiană cu EB (cu 26 de studii incluse). Rata de rezecție *en bloc* pentru REM a fost de 50% față de 96,4% pentru DEM, cu rate de rezecție R0 corespunzătoare de 39,7% și 81,9%. Rata de recurență locală pentru REM a fost de 12,4%, iar pentru DEM a fost de 2,5%. Ratele generale ale complicațiilor nu au fost diferite între DEM și REM. Ghidul JGES a concluzionat că, din cauza ratelor mai mari de rezecții *en bloc* și R0, și a unei rate mai mici de recurență locală, DEM a fost recomandată în locul REM pentru tratamentul leziunilor care erau susceptibile de rezecție *en bloc* [50].

Terapia endoscopică ablativă

După rezecția endoscopică reușită, componenta plată reziduală a segmentului EB trebuie tratată cu o terapie ablativă endoscopică. Datele demonstrează că rezecția endoscopică a leziunilor vizibile, urmată de supravegherea endoscopică a segmentului plat rezidual, produce rate inacceptabil de mari (14,5%–36,7%) de DGA recurentă sau ACE [51]. Prin urmare, singurul criteriu de evaluare acceptabil al tratamentului pentru marea majoritate a pacienților cu EB neoplazic este eradicarea endoscopică și histologică completă a tuturor metaplaziilor intestinale. În ceea ce privește cea mai bună abordare pentru eradicarea EB displazic de tip plat, mai multe dispozitive au documentat rate ridicate R0 în seriile de cazuri, cohortele retrospective și cohortele prospective. Metodele studiate includ terapia fotodinamică, coagularea cu plasmă de argon [52], coagularea hibridă cu plasmă de argon [53], crioterapia prin pulverizare și crioterapia cu balon [54] și RFA [55]. Având în vedere prezența dovezilor de nivel I care documentează superioritatea față de supravegherea endoscopică și numărul mare de publicații care documentează eficacitatea într-o varietate de contexte de tratament, ghidurile recomandă Ablația prin Radiofrecvență (RFA) ca terapie de primă linie pentru ablația EB în formele displazice de tip plat non-invaziv sau după rezecția leziunilor vizibile [54-56]. RFA este considerată *„gold standard”*-ul actual în tratamentul EB non-invaziv cu DGM/DGA. Prin utilizarea cateterelor circumferențiale sau focale, energia termică controlată distruge

epiteliul metaplazic, permițând regenerarea unui epiteliu scuamos normal. Rata de eradicare a displaziei: 90–95%, rata de eradicare completă a metaplaziei: 80-90%, recidivă la 5 ani: <10%, conform studiilor multicentrice [49, 50, 53, 54, 55]. Avantajul major constă în precizia și siguranța metodei, cu incidență minimă de stricturi postprocedurale (<5%). Majoritatea studiilor clinice utilizează dispozitivul cu balon (cateter cu balon Barrx 360 RFA; Medtronic, Sunnyvale, CA) ca terapie inițială pentru segmente EB ≥3 cm, cu utilizarea ulterioară a unui dispozitiv focal (12 J/cm^2; cateter focal Barrx 90 RFA; Medtronic) pentru a trata metaplazia și displazia reziduală la intervale de 2 până la 3 luni.

Cea mai dificilă zonă de tratat în timpul rezecției endoscopice este zona joncțiunii gastroesofagiene sau „neo-linea Z" (adică zona imediat deasupra capătului superior al pliurilor gastrice). Această zonă este ablată mai puțin eficient prin RFA pe bază de balon, deoarece pliurile gastrice și lărgirea herniei hiatale reduc contactul mucoasei cu electrozii RFA. Endoscopia nu este, în general, fiabilă pentru a evalua prezența EB rezidual în această zonă. În plus, acesta este, de asemenea, un loc frecvent pentru recurențele neoplazice care apar în timpul urmăririi. Din aceste motive, este extrem de important să se trateze adecvat zona dată, circumferențial, cu terapie focală/țintită.

Crioterapia endoscopică reprezintă o alternativă eficientă la RFA, utilizând azot lichid sau dioxid de carbon pentru inducerea necrozei tisulare prin congelare. Studiile recente arată eficacitate similară, dar cu tolerabilitate crescută și risc mai mic de fibroză. Crioterapia este recomandată în special la pacienții care nu tolerează RFA sau în cazurile recidivante.

Ablația cu plasmă cu argon (APC) și laser, deși utilizate mai rar în prezent, aceste metode pot fi utile pentru tratamentul zonelor metaplazice reziduale după rezecție endoscopică. Variantele moderne, precum Hybrid APC [53], combină injectarea submucoasă cu energia de plasmă, crescând siguranța.

Combinația REM/DES + RFA [56] s-a impus ca strategie standard în DGA și ACE superficial limitat la mucoasă, evitând necesitatea esofagectomiei la majoritatea pacienților.

Controlul refluxului gastroesofagian rămâne esențial în prevenirea progresiei EB și în reducerea riscului de recidivă postablație. Fundoplicatura laparoscopică aplicată în conformitate cu indicațiile manometrice și pH-metrice (Nissen, Toupet, Dor) reprezintă standardul terapeutic pentru pacienții cu reflux documentat endoscopic sau pH-metric, mai ales în absența răspunsului la terapia cu inhibitori de pompă de protoni (IPP) [1, 3, 4, 51, 53, 57]. Rata de regresie parțială a metaplaziei: 20-30%, iar reducerea riscului de progresie displazică: până la 32% conform studiilor longitudinale (ACG 2022). Procedura este sigură, cu mortalitate <0,1% și rezultate stabile la 10 ani. Procedurile moderne antireflux minim invazive s-au dezvoltat ca metode alternative de tratament endoluminal (Sistemul LINX® (inel magnetic esofagian [58]), Fundoplicatura transorală endoscopică (TIF), și Plicatura cu suturi endoscopice (OverStitch) [57]). Acestea oferă control eficient al refluxului cu spitalizare redusă, deși datele privind efectul lor pe termen lung asupra regresiei EB sunt încă limitate.

Chirurgia radicală și abordările hibride

În cazurile de adenocarcinom invaziv sau displazie extinsă nerecuperabilă endoscopic, esofagectomia rămâne opțiunea curativă. Tehnicile actuale includ [59]:

• Esofagectomia minim invazivă (MIE) – laparoscopică și toracoscopică, cu reducerea semnificativă a morbidității postoperatorii.

• Esofagectomia robotică – oferă o precizie sporită, vizualizare tridimensională și rezultate comparabile cu chirurgia deschisă.

• Procedurile hibride (endoscopic-chirurgicale) – combină rezecția endoscopică a leziunii cu fundoplicatura laparoscopică sau reparația hiatală, permițând control simultan al refluxului și al riscului oncologic.

Date recente din registre multicentrice [59] arată că MIE, asociată cu tratamente endoscopice anterioare, oferă o supraviețuire globală la 5 ani >85%-95%, cu o calitate a vieții net superioară comparativ cu abordurile tradiționale.

Noile direcții în managementul EB includ: utilizarea terapiei fotodinamice de generație nouă, a inhibitorilor de COX-2 ca agenți chimiopreventivi și a profilării genomice personalizate pentru ajustarea frecvenței supravegherii [57, 59].

Concluzii

• Progresele tehnologice din ultimul deceniu au redefinit radical managementul EB. Diagnosticul precoce s-a îmbunătățit semnificativ datorită dezvoltării endoscopiei de înaltă rezoluție și a tehnologiilor de imagistică augmentată, care permit o caracterizare detaliată a mucoasei esofagiene și detecția displaziei incipiente, în timp ce utilizarea biomarkerilor moleculari și a IA marchează începutul unei ere de medicină de precizie în această direcție.

• IA nu doar îmbunătățește acuratețea diagnosticului vizual, ci și optimizează fluxul de lucru clinic, standardizând interpretarea imaginilor și reducând dependența de experiența operatorului. În următorii ani, se preconizează integrarea IA în sistemele endoscopice de rutină, cu capacitatea de a furniza „diagnostic în timp real" și recomandări personalizate de tratament.

• În privința tratamentului, terapia endoscopică combinată (rezecție + ablație) a devenit standardul de îngrijire pentru EB displazic, demonstrând eficiență oncologică comparabilă cu esofagectomia în stadiile incipiente. Totuși, provocarea rămâne gestionarea recurenței și controlul refluxului rezidual, factori cheie pentru menținerea eradicării. Chirurgia antireflux, în special fundoplicatura laparoscopică sau sistemele moderne, completează eficient terapia endoscopică în cazurile selecționate.

• O altă direcție terapeutică, emergentă este chirurgia robotică, care oferă o precizie superioară în disecțiile fine ale mediastinului inferior și o recuperare postoperatorie mai rapidă. În combinație cu tehnicile hibride endoscopic-

chirurgicale, aceasta ar putea redefini tratamentul stadiilor intermediare ale EB.

• Cercetarea translațională explorează noi căi terapeutice, precum modularea microbiomului esofagian, inhibarea selectivă a inflamației cronice prin blocarea IL-6 sau NF-κB. În paralel, platformele de liquid biopsy ar putea permite în viitor o supraveghere neinvazivă, complet automatizată.

• În ansamblu, tendința generală este către o abordare personalizată, minim invazivă și multidisciplinară, care să integreze gastroenterologia, chirurgia, patologia moleculară și bioinformatica.

Bibliografie

1. Fosa D. Tratamentul chirurgical multimodal al pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană [teză de doctorat în medicină]. Chișinău; 2022.
2. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2008;67(3):394-398. doi:10.1016/j.gie.2007.07.019
3. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. Endoscopy. 2022;54(6):591-622. doi:10.1055/a-1811-7025
4. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, Bergman JJGHM. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review. Gastroenterology. 2020;158(3):760-769. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.051
5. van der Werf LR, Busweiler LAD, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL; Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA) group. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). Ann Surg. 2020;271(6):1095-1101. doi:10.1097/SLA.0000000000003210
6. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6(2):119-130. doi:10.21037/acs.2017.03.14
7. Wu J, Pan YM, Wang TT, Gao DJ, Hu B. Endotherapy versus surgery for early neoplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2014;79(2):233-241.e2. doi:10.1016/j.gie.2013.08.005
8. Provoost N, Fitzgerald RC, Honing J. Barrett's esophagus screening: Current modalities, risk-based approaches, and future perspectives. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2025;75:101989. doi:10.1016/j.bpg.2025.101989
9. Sanghi V, Thota PN. Barrett's esophagus: novel strategies for screening and surveillance. Ther Adv Chronic Dis. 2019;10:2040622319837851. Published 2019 Mar 26. doi:10.1177/2040622319837851
10. Ramirez FC, Akins R, Shaukat M. Screening of Barrett's esophagus with string-capsule endoscopy: a prospective blinded study of 100 consecutive patients using histology as the criterion standard. Gastrointest Endosc. 2008;68(1):25-31. doi:10.1016/j.gie.2007.10.040
11. Beg S, Card T, Warburton S, et al. Diagnosis of Barrett's esophagus and esophageal varices using a magnetically assisted capsule endoscopy system. Gastrointest Endosc. 2020;91(4):773-781.e1. doi:10.1016/j.gie.2019.10.031
12. Bhardwaj A, Hollenbeak CS, Pooran N, Mathew A. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2009;104(6):1533-1539. doi:10.1038/ajg.2009.86
13. Jain D, Fatima S, Jain S, Singhal S. Volumetric Laser Endomicroscopy for Barrett's Esophagus - Looking at the Fine Print. J Gastrointestin Liver Dis. 2017;26(3):291-297. doi:10.15403/jgld.2014.1121.263.jai
14. Rodriguez MAC, de Moura DTH, Ribeiro IB, et al. Volumetric laser endomicroscopy and optical coherence tomography in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2019;7(9):E1078-E1091. doi:10.1055/a-0965-6487
15. Trindade AJ, Inamdar S, Smith MS, et al. Volumetric laser endomicroscopy in Barrett's esophagus: interobserver agreement for interpretation of Barrett's esophagus and associated neoplasia among high-frequency users. Gastrointest Endosc. 2017;86(1):133-139. doi:10.1016/j.gie.2016.11.026
16. Dong J, Grant C, Vuong B, et al. Feasibility and Safety of Tethered Capsule Endomicroscopy in Patients With Barrett's Esophagus in a Multi-Center Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(4):756-765.e3. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.008
17. Sharma P, Bergman JJ, Goda K, et al. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. Gastroenterology. 2016;150(3):591-598. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.037
18. Jukema JB, Kusters CHJ, Jong MR, et al. Computer-aided diagnosis improves characterization of Barrett's neoplasia by general endoscopists (with video). Gastrointest Endosc. 2024;100(4):616-625.e8. doi:10.1016/j.gie.2024.04.013
19. Tan JL, Chinnaratha MA, Woodman R, et al. Diagnostic Accuracy of Artificial Intelligence (AI) to Detect Early Neoplasia in Barrett's Esophagus: A Non-comparative Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2022;9:890720. Published 2022 Jun 22. doi:10.3389/fmed.2022.890720
20. Bhatti KM, Khanzada ZS, Kuzman M, Ali SM, Iftikhar SY, Small P. Diagnostic Performance of Artificial Intelligence-Based Models for the Detection of Early Esophageal Cancers in Barret's Esophagus: A Meta-Analysis of Patient-Based Studies. Cureus.

2021;13(6):e15447. Published 2021 Jun 4. doi:10.7759/cureus.15447
21. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. Gut. 2002;51(1):130-131. doi:10.1136/gut.51.1.130
22. Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, et al. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. Hum Pathol. 1999;30(3):288-294. doi:10.1016/s0046-8177(99)90007-2
23. Chinyama CN, Marshall RE, Owen WJ, et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucin gene products in Barrett's metaplasia, dysplasia and adenocarcinoma: an immunopathological study with clinical correlation. Histopathology. 1999;35(6):517-524. doi:10.1046/j.1365-2559.1999.00791.x
24. Shulgin AA, Lebedev TD, Prassolov VS, Spirin PV. Plasmolipin and Its Role in Cell Processes. Mol Biol. 2021;55(6):773-785. doi:10.1134/S0026893321050113
25. Li K, Duan P, He H, et al. Construction of the Interaction Network of Hub Genes in the Progression of Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. J Inflamm Res. 2023;16:1533-1551. Published 2023 Apr 12. doi:10.2147/JIR.S403928
26. Qi W, Li R, Li L, Li S, Zhang H, Tian H. Identification of key genes associated with esophageal adenocarcinoma based on bioinformatics analysis. Ann Transl Med. 2021;9(23):1711. doi:10.21037/atm-21-4015
27. Li S, Hoefnagel SJM, Krishnadath KK. Molecular Biology and Clinical Management of Esophageal Adenocarcinoma. Cancers (Basel). 2023;15(22):5410. Published 2023 Nov 14. doi:10.3390/cancers15225410
28. Odze RD. Update on the diagnosis and treatment of Barrett esophagus and related neoplastic precursor lesions. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(10):1577-1585. doi:10.5858/2008-132-1577-UOTDAT
29. Kastelein F, Biermann K, Steyerberg EW, et al. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. Gut. 2013;62(12):1676-1683. doi:10.1136/gutjnl-2012-303594
30. Li S, Hoefnagel SJM, Krishnadath KK. Molecular Biology and Clinical Management of Esophageal Adenocarcinoma. Cancers (Basel). 2023;15(22):5410. Published 2023 Nov 14. doi:10.3390/cancers15225410
31. Redston M, Noffsinger A, Kim A, et al. Abnormal TP53 Predicts Risk of Progression in Patients With Barrett's Esophagus Regardless of a Diagnosis of Dysplasia. Gastroenterology. 2022;162(2):468-481. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.038
32. Wenker TN, Rubenstein JH, Thrift AP, Singh H, El-Serag HB. Development and Validation of the Houston-BEST, a Barrett's Esophagus Risk Prediction Model Adaptable to Electronic Health Records. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(9):2424-2426.e0. doi:10.1016/j.cgh.2022.08.007
33. Chan MW, Pouw RE. Risk-stratification models for Barrett's esophagus: Will we get to the perfect classifier?. Gastrointest Endosc. 2022;95(6):1123-1125. doi:10.1016/j.gie.2022.02.028
34. ClinicalTrials.gov. Study Results | Cytosponge Adequacy Study Evaluation II. Published May 4, 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02395471?intr=Cytosponge&aggFilters=results:with&viewType=Table&rank=7&tab=results
35. Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. Lancet. 2020;396(10247):333-344. doi:10.1016/S0140-6736(20)31099-0
36. Kakar MT, Ramani AK, Kumar A, et al. Diagnostic Test Accuracy of Cytosponge-Trefoil Factor 3 for Barrett Esophagus: A Systemic Review and Meta Analysis. JGH Open. 2025;9(8):e70248. Published 2025 Aug 4. doi:10.1002/jgh3.70248
37. Greer KB, Blum AE, Faulx AL, et al. Nonendoscopic Screening for Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma in At-Risk Veterans. Am J Gastroenterol. 2025;120(3):545-553. doi:10.14309/ajg.0000000000002962
38. Shaheen NJ, Othman MO, Taunk J, et al. Use of a Two-Gene Methylated DNA Biomarker Assay and Nonendoscopic Balloon for Detection of Barrett Esophagus Among High-Risk Individuals in a Screening Population. Am J Gastroenterol. 2024;120(7):1511-1520. Published 2024 Nov 26. doi:10.14309/ajg.0000000000003238
39. Wang Z, Kambhampati Thiruvengadam S, Cheng Y, et al. Methylation Biomarker Panel Performance in EsophaCap Cytology Samples for Diagnosing Barrett's Esophagus: A Prospective Validation Study. Clin Cancer Res. 2019;25(7):2127-2135. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3696
40. Iyer PG, Taylor WR, Slettedahl SW, et al. Validation of a methylated DNA marker panel for the nonendoscopic detection of Barrett's esophagus in a multisite case-control study. Gastrointest Endosc. 2021;94(3):498-505. doi:10.1016/j.gie.2021.03.937
41. Moinova HR, Verma S, Dumot J, et al. Multicenter, Prospective Trial of Nonendoscopic Biomarker-Driven Detection of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Am J Gastroenterol. 2024;119(11):2206-2214. doi:10.14309/ajg.0000000000002850
42. Peters Y, Schrauwen RWM, Tan AC, Bogers SK, de Jong B, Siersema PD. Detection of Barrett's oesophagus through exhaled breath using an electronic nose device. Gut. 2020;69(7):1169-1172. doi:10.1136/gutjnl-2019-320273
43. Bus P, Kestens C, Ten Kate FJ, et al. Profiling of circulating microRNAs in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. J Gastroenterol. 2016;51(6):560-570. doi:10.1007/s00535-015-1133-5
44. Rumiato E, Boldrin E, Malacrida S, et al. Detection of genetic alterations in cfDNA as a possible strategy to monitor the neoplastic progression of Barrett's esophagus. Transl Res. 2017;190:16-24.e1. doi:10.1016/j.trsl.2017.09.004
45. Miyoshi J, Mannucci A, Scarpa M, et al. Liquid biopsy to identify Barrett's oesophagus, dysplasia and oesophageal adenocarcinoma: the EMERALD multicentre study. Gut. 2025;74(2):169-181. Published 2025 Jan 17. doi:10.1136/gutjnl-2024-333364
46. Abe S, Ishihara R, Takahashi H, et al. Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic

resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. Gastrointest Endosc. 2019;89(6):1120-1128. doi:10.1016/j.gie.2018.12.010
47. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). Gut. 2016;65(4):555-562. doi:10.1136/gutjnl-2015-309298
48. Yang D, Zou F, Xiong S, Forde JJ, Wang Y, Draganov PV. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2018;87(6):1383-1393. doi:10.1016/j.gie.2017.09.038
49. Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus. 2021;34(4):doaa081. doi:10.1093/dote/doaa081
50. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. Dig Endosc. 2020;32(4):452-493. doi:10.1111/den.13654
51. Makazu M, Hirasawa K, Sato C, et al. Histological verification of the usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for horizontal margin diagnosis of differentiated-type early gastric cancers. Gastric Cancer. 2018;21(2):258-266. doi:10.1007/s10120-017-0734-5
52. Sie C, Bright T, Schoeman M, et al. Argon plasma coagulation ablation versus endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: late outcomes from two randomized trials. Endoscopy. 2013;45(11):859-865. doi:10.1055/s-0033-1344584
53. Manner H, May A, Kouti I, Pech O, Vieth M, Ell C. Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus. Surg Endosc. 2016;30(4):1364-1370. doi:10.1007/s00464-015-4336-1
54. Canto MI, Shaheen NJ, Almario JA, Voltaggio L, Montgomery E, Lightdale CJ. Multifocal nitrous oxide cryoballoon ablation with or without EMR for treatment of neoplastic Barrett's esophagus (with video). Gastrointest Endosc. 2018;88(3):438-446.e2. doi:10.1016/j.gie.2018.03.024
55. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(12):1209-1217. doi:10.1001/jama.2014.2511
56. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, et al. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(8):1086-1095.e6. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.001
57. ASGE Standards of Practice Committee, Desai M, Ruan W, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the diagnosis and management of GERD: summary and recommendations. Gastrointest Endosc. 2025;101(2):267-284. doi:10.1016/j.gie.2024.10.008
58. Bonavina L. Individualizing the choice of surgical therapy for gastroesophageal reflux disease. Curr Opin Gastroenterol. 2025;41(4):245-250. doi:10.1097/MOG.0000000000001082
59. Nakajima M, Nakagawa M, Fujita J, et al. Clinical features of Barrett's mucosa arising in the remnant esophagus after subtotal esophagectomy and esophago-gastric anastomosis for esophageal cancer. Esophagus. 2026;23(1):222-229. doi:10.1007/s10388-025-01153-4

Recepționat: *10.12.2025*, **Acceptat pentru publicare:** *21.05.2026*
Autor corespondent: *Doina Fosa, doina.fosa@usmf.md*
Declarația de conflict de interese: *Autorii declară lipsa conflictului de interese.*
Declarația de finanțare: *Autorii declară lipsa de finanțare.*
Contribuția autorilor: *Doina Fosa — conceptualizare, investigație, culegerea datelor, scriere şi redactarea manuscrisului inițial; Natalia Șipitco — investigație, culegerea datelor, scriere şi revizuire; Sergiu Ungureanu — investigație, revizuire şi editare, vizualizare, validare, supraveghere; Alexandru Toma — investigație, culegerea datelor, scriere şi revizuire.*
Citare: *Fosa D, Șipitco N, Ungureanu S, Toma A. Noutăți în abordarea metaplaziei Barrett: sinteza progreselor clinice și tehnologice în 2025 [Updates in the approach to Barrett's metaplasia: a synthesis of clinical and technological progress in 2025]. Arta Medica. 2026;99(2):e2026001. doi:10.5281/zenodo.20384037*

Review article

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.20692218 · UDC: 617.7-007.681-092:617.749

MODIFICĂRI BIOCHIMICE ÎN GLAUCOM ȘI IMPACTUL ACESTORA ASUPRA COMPOZIȚIEI UMORII APOASE

BIOCHEMICAL CHANGES IN GLAUCOMA AND THEIR IMPACT ON AQUEOUS HUMOR COMPOSITION

Maria Iacubițchii

Catedra de oftalmologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Obiective. Glaucomul primar cu unghi deschis (GPUD) este definit ca o neuropatie optică cauzată de presiunea intraoculară ridicată; cu toate acestea, cercetări tot mai numeroase sugerează că modificările metabolice și biochimice joacă un rol important în patogeneza bolii. Scopul acestui reviu este de a rezuma cele mai recente date proteomice, metabolomice și imunologice privind modificările biochimice în GPUD și de a evalua modul în care aceste modificări afectează compoziția umorii apoase.

Metode. A fost realizată o revizuire cuprinzătoare a literaturii de specialitate utilizând bazele de date PubMed, HINARI și Google Scholar. S-a pus accent pe investigațiile care utilizează profilarea proteică, metabolică și a stresului oxidativ, au fost examinate publicațiile de cercetare originale și reviurile sistematice care cercetează compoziția umorii apoase la pacienții cu GPUD. Semnalizarea receptorilor nucleari, căile metabolice, mediatorii inflamatori și markerii stresului oxidativ au fost evaluați și integrați în mod extensiv.

Rezultate. S-a demonstrat că GPUD prezintă modificări consistente în compoziția umorii apoase, inclusiv niveluri crescute de citokine proinflamatorii și componente ale complementului, dereglarea metabolismului energetic și lipidic, scăderea capacității antioxidante și creșterea indicatorilor de stres oxidativ. Analizele proteice și metabolice au demonstrat activarea căilor imunologice și inflamatorii, în timp ce enzimele glicolitice și proteinele mitocondriale sunt suprimate. Mai mult, s-a constatat că dezechilibrul metabolic și inflamația persistentă de grad scăzut în camera anterioară sunt legate de dereglarea căilor de semnalizare LXR/RXR și FXR/RXR.

Concluzii. GPUD este legat de un profil biochimic unic în umoarea apoasă, care reflectă interacțiunea dintre activarea imunologică, disfuncția metabolică și stresul oxidativ. Aceste modificări pot contribui în mod activ la disfuncționalitatea rețelei trabeculare și la progresia bolii. Profilarea bazată pe compoziția umorii apoase ar avea potențialul de a găsi biomarkeri semnificativi din punct de vedere clinic și de a crea planuri de tratament personalizate, bazate pe mecanisme.

Cuvinte cheie: glaucom primar cu unghi deschis, profilare proteomică, metabolomică și a stresului oxidativ, umoare apoasă

SUMMARY

Objectives. Primary open-angle glaucoma (POAG) is defined as an optic neuropathy due to high intraocular pressure; however, growing research suggests that metabolic and biochemical changes play an important role in disease pathogenesis. The purpose of this review is to summarize the most recent proteomic, metabolomic and immunologic data on biochemical changes in POAG and assess how these changes affect the aqueous humor's composition.

Methods. A comprehensive literature review was conducted using PubMed, HINARI, Google Scholar databases. With a focus on investigations using proteomic, metabolomic and oxidative stress profiling, original research publications and systematic reviews examining the composition of aqueous humor in POAG patients were examined. Nuclear receptor signaling, metabolic pathways, inflammatory mediators and oxidative stress markers were all extensively assessed and integrated.

Results. POAG was shown to have consistent changes in the composition of aqueous humor, including raised levels of pro-inflammatory cytokines and complement components, dysregulation of energy and lipid metabolism, decreased antioxidant capacity, and increased oxidative stress indicators. Proteomic and metabolomic analyses showed that immunological and inflammatory pathways were activated, while glycolytic enzymes and mitochondrial proteins were suppressed. Furthermore, metabolic imbalance and persistent low-grade inflammation in the anterior chamber were found to be linked by the dysregulation of the LXR/RXR and FXR/RXR signaling pathways.

Conclusions. POAG is linked to a unique biochemical profile in aqueous humor that reflects the interaction of immunological activation, metabolic dysfunction, and oxidative stress. These changes may actively contribute to trabecular meshwork malfunction and disease progression. Beyond lowering intraocular pressure, aqueous humor-based multi-omics profiling has the potential to find clinically significant biomarkers and create personalized, mechanism-based treatment plans.
Keywords: primary open angle glaucoma, proteomic, metabolomic and oxidative stress profiling, aqueous humor

Introducere

Una dintre cele mai frecvente cauze ale orbirii ireversibile în lume rămâne a fi glaucomul, ocupând locul doi. Acesta reprezintă o patologie neurodegenerativă, caracterizată prin afectarea nervului optic și pierderea progresivă a câmpului vizual [1-3].

Teoriile tradiționale ale patogeniei glaucomului incriminează mecanismul mecanic și cel vascular în apariția maladiei. Teoria mecanică susține că presiunea intraoculară (PIO) mărită comprimă axonii celulelor retiniene ganglionare pe lamina cribroasă, inducând apariția modificărilor glaucomatoase la nivelul papilei nervului optic [4]. Astfel, PIO este considerată un factor de risc major în dezvoltarea glaucomului, fiind estimat că la fiecare majorare a PIO cu 1 mmHg, există o creștere cu 10% a riscului relativ de a dezvolta glaucom primar cu unghi deschis (GPUD) [5].

Teoria vasculară se axează pe scăderea aportului de nutrienți și oxigen către nervul optic din cauza unei presiuni de perfuzie scăzute la nivel ocular, vasospasmului, care pot apărea în apneea de somn, migrenă, boli cardiovasculare, etc [6, 7]. PIO mărită are și aici un rol important, în special din cauza că poate crește rezistența fluxului sanguin la nivelul discului nervului optic, ducând la o reducere a aportului de sânge [8].

Totuși, aceste teorii au și anumite limitări, în special teoria mecanică nu poate explica patogenia glaucomului cu presiune normală, progresia patologiei în pofida diminuării PIO. Iar cea vasculară este determinată de dificultatea precizării dacă modificările vasculare preced neurodegenerarea, dificultăți în măsurarea fluxului sanguin, lipsa studiilor prospective și pe termen lung, etc [9].

Astăzi, un număr mare de studii indică faptul că modificările biochimice din interiorul ochiului sunt esențiale în inițierea și progresia bolii, mai degrabă decât a fi o afecțiune legată de presiune [10]. Aceste schimbări sunt deosebit de pronunțate în umoarea apoasă (UA), lichidul transparent din camera anterioară care are rol de nutriție a corneei și cristalinului, structuri oculare avasculare, precum și în menținerea PIO [11-13]. Astăzi, UA este considerată un biomarker important pentru sănătatea oculară, iar componența sa oferă o perspectivă asupra stării biochimice a camerei anterioare. Astfel, s-a constatat că modificările compoziției UA pot perturba homeostazia celulară, ducând la stres oxidativ, inflamație și apoptoză neuronală [14]. În glaucom, există abateri semnificative de la profilul normal al UA, inclusiv niveluri alterate de proteine, lipide, metaboliți etc.

Scopul acestei analize este de a oferi o sinteză a cunoștințelor actuale privind modificările biochimice care sunt implicate în glaucom, cu accentuarea influenței acestora asupra compoziției UA. Evidențierea acestora ar permite evaluarea biomarkerilor umorii pentru diagnosticarea precoce a bolii, evoluția acesteia, precum și noi abordări de tratament în dependență de mecanismul fiziopatologic implicat.

Materiale și metode

În cadrul acestei lucrări au fost analizate sursele bibliografice moderne privind căile biochimice implicate în glaucom, în special GPUD, care influențează compoziția UA. Au fost consultate baze medicale, precum PubMed, HINARI, Google Scholar. Căutarea s-a efectuat folosind cuvinte cheie: ”compoziția umorii apoase”, ”markeri biochimici”, ”markeri pentru glaucom primar cu unghi deschis”, ”fiziopatologia glaucomului”, ”analiză proteomică”, ”analiză metabolomică”. Au fost selectate surse de literatură publicate în ultimii 10 ani, incluzând studii originale, metaanalize și articole de sinteză care au cercetat modificările biochimice asociate glaucomului primar cu unghi deschis și impactul acestora asupra compoziției UA. Studiile cu date incomplete și cele care nu respectau standardele metodologice au fost excluse.

Rezultate

Dezvoltarea glaucomului primar cu unghi deschis este determinată de procese biochimice complexe, precum stresul oxidativ și afectarea sistemului antioxidant, inflamația cronică și dereglarea imună, mecanismele neurodegenerative (figura 1) [15, 16]. Aceste fenomene modifică compoziția UA (profilul proteinomic, metabolomic și lipidic) și contribuie la progresia bolii.

Modificări ale profilului proteic în glaucom

Analiza proteomică a UA la pacienții cu glaucom diferă semnificativ de cea a subiecților sănătoși sau a celor cu cataractă (care au servit drept grup de control). Într-un studiu vast de spectrometrie de masă, au fost identificate peste 1000 de proteine unice, cu o rată de detectare falsă mai mică de 1% [17]. În special, au fost evidențiate proteine asociate cu inflamația și răspunsul imun. Aceste procese au loc atât la nivel de rețea trabeculară, cât și la nivel de celule ganglionare retiniene (RGC).

Dintre procesele care contribuie la inflamația cronică și perturbarea sistemului imun este menționată dereglarea cascadei complementului, cu inducerea neurodegenerării. În patogenia GPUD a fost deja demonstrată implicarea cascadei complementului, în special faza sa terminală, aceasta ducând la modificarea compoziției UA. În condiții normale,

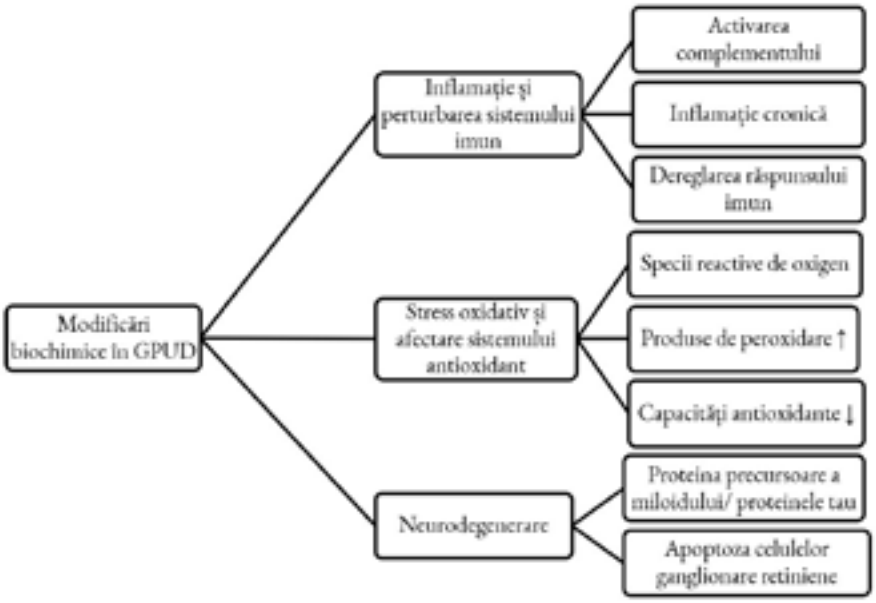

Figura 1. *Procesele biochimice implicate în patogenia GPUD*

sistemul complementului este implicat în diverse răspunsuri inflamatorii și de apărare ale gazdei, fiind responsabil de eliminarea celulelor degradate și a agenților patogeni, mecanisme dereglate la pacienții cu glaucom [18]. Cascada complementului contribuie semnificativ la dezvoltarea și progresia GPUD printr-o serie de mecanisme distincte, acționând ca un motor al neuroinflamației și leziunilor celulare. Această implicare este considerată a fi precoce, activarea complementului având loc chiar și în stadiile incipiente, afectând sinapsele și RGC înainte de apariția deteriorării majore a nervului optic. Odată activat, complementul dereglat declanșează un proces de neuroinflamație persistentă la nivelul retinei, care afectează direct funcția și supraviețuirea neuronilor. Un mecanism crucial de deteriorare este activarea căii finale a complementului, care culminează cu formarea complexului de atac al membranei (MAC sau C5b-9). Acest complex formează defecte în membranele RGC, conducând în cele din urmă la moarte celulară [19-21]. În plus se deregleazǎ și procesul de eliminare a sinapselor ”mai slabe” mediat de C1Q, ducând la eliminarea sinapselor RGC esențiale. Astfel, componente specifice precum C1q, C3 și MAC sunt găsite în mod constant activate la pacienții glaucomatoși, subliniind rolul lor central în mecanismele de deteriorare neuronală (tabelul 1) [21].

Neurodegenerarea în GPUD este reprezentată de relația dintre nivelurile scăzute ale factorilor de reglare și cele crescute ale proteinelor active ale complementului din UA [20, 21]. Au fost determinate niveluri crescute ale unor componente cheie ale complementului în umoare și în țesuturile oculare, precum: C1Q, CFI, C9, VTN, C8 lanțul A, pe când *C4B binding protein alpha* (C4BPA), CFH, C5, C6 și C7 sunt detectate în cantități scăzute [21]. Modificări semnificative ale nivelurilor acestor proteine pot varia în funcție de rasă, sex sau stadiul bolii [20].

Componentele C5, C6, C7 și C9 sunt esențiale pentru calea terminală, care se finalizează cu formarea MAC. Activarea proteolitică a C5 este un moment crucial, deoarece produce C5A (anafilatoxină puternic proinflamatorie) și C5B, care încep să formeze secvențial componentele C6, C7, C8 și C9. Deși C5B este cel mai frecvent identificat (prezent în caz de leziuni la nivel de retină), nivelurile componenților C6, C8G sunt frecvent detectate în cantități scăzute în UA a pacienților cu glaucom. Acest lucru indică utilizarea lor în procesul de formare MAC [18, 20, 22, 23]. Factori de reglare precum factorul H (CFH), factorul I (CFI) și vitronectina (VTN) protejează celulele rețelei trabeculare și RGC de atacul complementului prin acțiunea lor. Nivelurile scăzute în umoare la pacienții glaucomatoși subliniază un eșec de reglare, care permite complementului să rămână activ și să perpetueze neuroinflamația cronică [20]. O activare cronică și necontrolată a cascadei complementului este rezultată din balanța formată (↑ activare *vs* ↓ reglare), care produce fragmente proinflamatoare (C3A, C5A) și complexe terminale litice (MAC/C5B-9) [20, 22, 23].

Prin urmare, pierderea funcției de protecție a regulatorilor împreună cu abundența componentelor active face UA un mediu neurotoxic, care provoacă inflamație și moartea progresivă a RGC, eveniment patogenetic specific GPUD [22].

Niveluri crescute de citokine proinflamatorii, precum IL-8, IL-12, IL-15, IFN-γ, MCP-1 și IP-10, au fost detectate în mod constant în UA a pacienților cu GPUD (tabelul 2). Aceste proteine indică la fel o stare de inflamație cronică de grad scăzut în camera anterioară [24-27].

Mai multe studii au demonstrat că UA provenită de la pacienții cu GPUD prezintă o creștere semnificativă a citokinelor proinflamatorii precum IL-5, IL-12, IL-15 și INF-γ (interferon-gamma), susținând ideea că inflamația cronică de intensitate redusă este o componentă a fiziopatologiei glaucomatoase [24, 28]. Niveluri ridicate de

Tabelul 1. *Componentele cascadei complementului din umoarea apoasă implicate în glaucom*

Componentul complementului	Nivelul relativ în GPUD *vs* control	Funcție	Calea principală implicată
C3	Crescut sau modificat	Componentă centrală a tuturor căilor, scindată în C3A (anafilatoxină) și C3B (opsonină)	Clasic, alternativ, lectină
C4A, C4B	Crescut în unele cohorte (ex. afro-americani)	Componentă timpurie	Clasic, lectină
F2 (protrombină)	Crescut	Complement reglator/ factor de coagulare	Regulator
C6	Scăzut	Componentă esențială pentru formare MAC	Calea terminală
C9	Scăzut	Componentă finală, esențială pentru formare MAC	Calea terminală
CFH (complement factorul H)	Scăzut	Regulator al căii alternative, protejează celulele proprii	Alternativă (reglator)

Tabelul 2. *Principalele citokine din umoarea apoasă asociate glaucomului primar cu unghi deschis*

Citokinele	Nivelurile în UA	Referința
IL-5 IL-12 IL-15 IFN-γ	Creșteri semnificative pentru markeri pro-inflamatori (p<0,05)	Burgos-Blasco B. et al., 2020 [24], Chua J. et al., 2012 [25]
IL-8	Niveluri semnificative mai ridicate la pacienții cu GPUD față de grupul de control (p<0,001)	Kuchtey J., Rezaei K.A. et al., 2010 [26], Yoichi Kadoh et al., 2025 [27]
IP-10 MCP-1 MIP-1β	Niveluri semnificative mai ridicate față de grupul de control (p<0.05)	Kokubun T., Tsuda S. et al., 2017 [28]
IL-10	Niveluri semnificativ mai crescute la pacienții cu GPUD față de grupul de control (p<0,05)	Chua J. et al., 2012 [25], Azza D. et al., 2023 [29]
	Niveluri semnificativ mai scăzute la pacienții cu GPUD față de grupul de control (p<0,001)	Kuchtey J. et al., 2010 [26], Kokubun T., Tsuda S. et al., 2017 [28]

IL-12 și IFN-γ sugerează o activitate imunitară susținută de tip Th1 (limfocite T helper tip 1), care pot declanșa stresul oxidativ mediat de oxidul nitric și remodelarea matricei extracelulare în rețeaua trabeculară [25, 30]. De asemenea, creșterea IL-15 poate contribui la supraviețuirea prelungită și activarea celulelor citotoxice și NK (*natural-killer*) din camera anterioară (CA), în timp ce IL-5 – deși asociată în mod clasic cu activarea eozinofilelor – ar sugera implicarea subtilă a semnalizării imune de tip 2 [24, 31]. Această activare imunitară contribuie la disfuncția rețelei trabeculare, stresul mitocondrial și creșterea progresivă a PIO [30].

IL-8 este una dintre cele mai constant crescute citokine din UA a pacienților cu GPUD, reprezentând un puternic chemoatractant neutrofil și mediator al semnalizării imune înnăscute. IL-8 contribuie la stresul rețelei trabeculare prin promovarea eliberării de specii reactive de oxigen și amplificarea remodelării țesutului local. Nivelurile crescute de această proteină proinflamatorie sunt corelate cu o apoptoză mai mare a celulelor rețelei trabeculare și o reducere a excreției UA, sugerând un rol direct în creșterea progresivă a PIO [26, 28, 32]. Mai mult decât atât, imunocolorarea cu IgG de capră, purificată pe baza afinității obținute împotriva IL-8 umane, a dus la imunoreactivitate pozitivă la nivel de nerv optic și în retina internă, nefiind determinată în alte structuri oculare. Aceste rezultate sugerează că IL-8 este produsă de țesuturi oculare și că această sursă locală poate contribui la detectarea

ei în UA [26].

IP-10 (proteina 10 indusă de interferon-gamma), MCP-1 (peptidul - 1 chemoatractant al monocitelor), MIP-1β (proteina inflamatorie a macrofagelor 1 beta) sunt frecvent mărite în UA a pacienților glaucomatoși, indicând o inflamație cronică ușoară și potențiale leziuni ale celulelor ganglionare retiniene prin atragerea celulelor imune (monocite, macrofage) [24, 25]. În studiul efectuat de Taiki Kokubun și colab. a fost demonstrată corelarea semnificativă între valorile presionale cu nivelurile acestor citokine la pacienții cu glaucom primar versus pacienții cu cataractă care au servit drept lot de control. Au fost evidențiate cantități mărite de MCP-1 și MIP-1β pe măsura progresării patologiei, sugerând rolul lor în patogeneză și utilizarea lor în calitate de biomarkeri, deși nivelurile exacte ale acestora ar putea varia între studii și populații [28].

IL-10 este o citokină antiinflamatorie importantă, însă cercetările nivelului acestei proteine sunt controversate în literatura de specialitate, reflectând natura complexă și adesea contradictorie a neuroinflamației în glaucom. Multiple studii sugerează niveluri de IL-10 sunt semnificativ mai crescute în UA a pacienților cu GPUD în comparație cu cei cu cataractă. Creșterea acesteia ar putea reprezenta un mecanism compensator sau de neuroprotecție locală a țesuturilor oculare de a combate inflamația cronică și leziunile tisulare cauzate de PIO ridicată și stresul oxidativ asociat cu glaucomul [25, 29]. În același studiu realizat de Kokubun T. și colab. accentuează ratele scăzute de IL-10 la pacienții cu glaucom primar cu unghi deschis, subliniind mecanismele defecte în prevenirea apoptozei RGC [28].

De asemenea, analizele proteomice recente ale UA la pacienții cu glaucom au evidențiat o îmbogățire semnificativă a căilor de semnalizare ale receptorilor nucleari, în special activarea LXR/RXR (Receptor X Hepatic/Receptor X Retinoidic) și FXR/RXR (Receptor X Farnesoid/Receptor X Retinoid), care sunt esențiale pentru metabolismul lipidic, homeostazia colesterolului și reglarea inflamatorie în țesuturile oculare [33]. Expresia modificată a proteinelor legate de aceste căi sugerează că semnalizarea lipidică dereglată și dezechilibru metabolic pot contribui la disfuncția rețelei trabeculare și la răspunsurile inflamatorii cronice în GPUD [34]. Când sunt funcționali heterodimerii LXR/RXR, care sunt activați de oxisterolii endogeni și genele modulatoare implicate în efluxul colesterolului și răspunsurile antiinflamatorii, par să aibă un efect protector și antiinflamator în afecțiunile glaucomatoase [35]. În plus, modularea RXR a fost legată de efectele neuroprotectoare asupra RGC și reducerea răspunsului la stres. Acest lucru subliniază rolul semnalizării retinoide în fiziopatologia glaucomului [36]. În contextul biochimic al glaucomului, aceste constatări susțin ideea că activarea imunitară și neurodegenerarea sunt legate de disfuncția metabolică și căile inflamatorii reglate de lipide.

Modificări metabolice în glaucom

Analizele UA colectate de la pacienții diagnosticați cu GPUD au arătat în mod constant că glaucomul este asociat cu modificări extinse ale căilor metabolice importante (figura 2). Aceste modificări se reflectă în disfuncția bioenergetică, în remodelarea lipidelor și în metabolismul aminoacizilor, demonstrând că patologia glaucomatoasă afectează nu numai presiunea mecanică, ci și metabolismul celular fundamental [10, 37].

Niveluri modificate ale mai multor aminoacizi au fost raportate în mod repetat în UA a pacienților cu GPUD [10]:

- Glutamina,
- Glutamatul,
- Glicina,
- Alanina,
- Leucina,
- Izoleucina,
- Histidina,
- Lizina,
- Fenilalanina,
- Arginina.

Aceste modificări indică o afectare a căilor de biosinteză și degradare a aminoacizilor, inclusiv a metabolismului argininei și prolinei, glutaminei/glutamatului, glicinei și a biosintezei

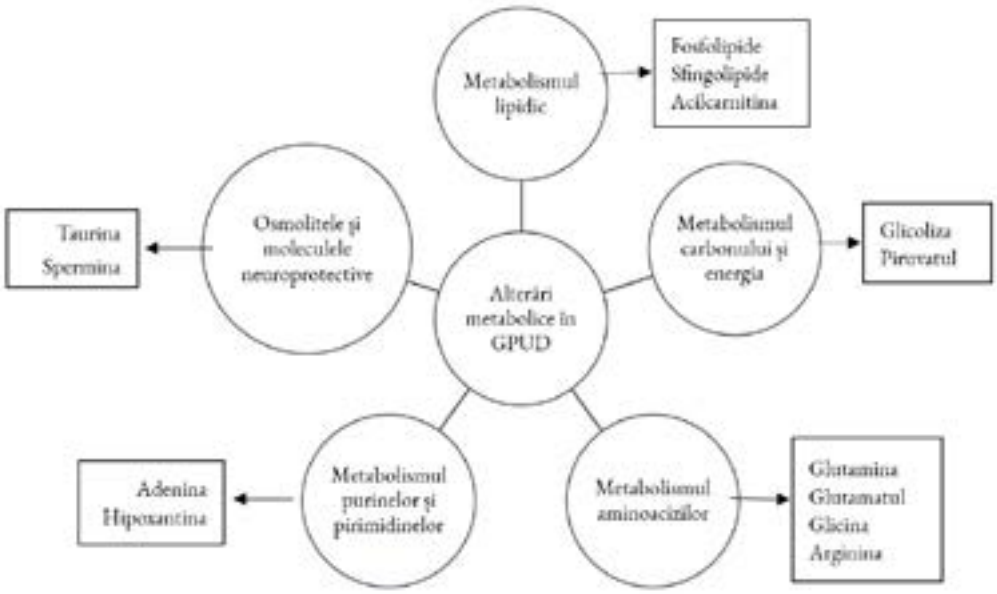

Figura 2. *Alterări metabolice în GPUD*

de aminoacil-ARNt. Aceste căi sunt direct legate de echilibrul azotului, ciclul neurotransmițătorilor, producția de energie și protecția antioxidantă. Acest proces leagă perturbarea metabolică de vulnerabilitatea RGC și disfuncția trabeculară [10].

De asemenea, metabolismul lipidic și remodelarea membranară sunt afectate în glaucom, prin dereglarea fosfatidilcolinelor, sfingomielinelor, acilcarnitinelor cu lanț scurt și alți derivați lipidici. Aceste modificări pot contribui la stresul, inflamația și reglarea osmotică afectată din CA și subliniază compoziția modificată a membranei, oxidarea acizilor grași [37]. Oxilipinele, care sunt metaboliți ai acizilor arahidonic și linoleic, subliniază rolul mediatorilor lipidici inflamatori în GPUD [38].

S-a demonstrat că metaboliții care participă la glicoliză, metabolismul piruvatului, calea pentozofosfatului și lanțul

Tabelul 3. *Markerii stresului oxidativ implicați în GPUD din umoarea apoasă*

Marker	Nivelul în GPUD *vs* control	Efect reprezentativ	Valoare p	Note asupra studiului	Referința
Malondialdehida (MDA)	↑	Creșterea nivelului de peroxidare lipidică	p < 0,05	Măsurători observaționale ale UA în studii caz-control	Benois d'Azy et al., 2016 [44]
8-hidroxi-2-deoxiguanosina	↑	Markeri crescuți ai leziunilor oxidative ale ADN-ului detectat în UA la pacienți cu GPUD	p < 0,05	Determinat prin ELISA sau HPLC din UA	Benois d'Azy et al., 2016 [44]
Superoxid dismutaza (SOD)	↑	Activitate crescută, interpretată ca răspuns compensator la stresul oxidativ	p < 0,001	Analize enzimatice sau proteomică	Goyal A. et al., 2014 [45], Takayanagi Y. et al., 2020 [46]
Glutation peroxidaza (GPx) (activitatea)	↓	Activitate Gpx scăzută sau niveluri reduse ale enzimelor legate de glutation în multe studii privind UA	p < 0,05	Teste de activitate enzimatică, susține apărarea antioxidantă epuizată	Benois d'Azy et al., 2016 [44]
Glutation S-transferaza (GST)	↓	Expresia/ activitatea redusă a enzimelor din familia GST	p < 0,05	Identificat prin teste specifice și prin profilarea proteomică a UA	Liu A et al., 2021 [47]
Sintaza inducibila de oxid nitric (iNOS/ NOS2) markeri nitrozativi	↑	Expresia crescută a NOS2 și creșterea markerilor de stres nitrozativ raportate în UA	p < 0,05	Identificarea proteomică și câteva teste biochimice, sugerează o componentă nitrozativă a dezechilibrului redox	Canto A. et al., 2019 [48]
Capacitatea antioxidantă totală (TAC)	↓	Capacitatea antioxidantă redusă în UA	p < 0,05	Studii caz-control utilizând teste TAC colorimetrice/ chemiluminescente	Benois d'Azy et al., 2016 [44]

de transport al electroliților sunt alterate în UA a pacienților cu glaucom. Acest fapt indică o modificare a metabolismului carbonului și a bioenergeticii mitocondriale în condiții glaucomatoase. Acesta face ca producția de ATP (adenozin trifosfat) să scadă și să crească stresul oxidativ. Întreținerea și supraviețuirea celulară în rețelele trabeculare și neuronii retinei pot fi compromise dacă există o scădere a compușilor legați de energie [39].

Metabolismul purinelor și al pirimidinelor suferă schimbări semnificative, inclusiv modificări ale nucleotidelor (adenina și hipoxantina), fapt demonstrat în mai multe studii. Acest lucru indică o perturbare a metabolismului acidului nucleic și a echilibrului energetic, ceea ce poate afecta replicarea celulară, repararea și răspunsul la stres [40]. Compuși precum taurina și spermina, care funcționează ca osmoprotectanți și agenți neuroprotectori, sunt prezenți în cantități mici în UA în caz de GPUD. În lipsa acestora este afectat mecanismul de protecție împotriva leziunilor oxidative [37].

Combinația acestor modificări metabolice indică faptul că GPUD implică o schimbare sistemică a homeostaziei. Multitudinea de procese care perturbă producerea de energie, stresul oxidativ și semnalizarea inflamatorie interacționează pentru a afecta fluxul din rețeaua trabeculară și a accelera pierderea celulelor ganglionare retiniene. Aceste date susțin ipoteza că reprogramarea metabolică este un factor determinant al fiziopatologiei glaucomatoase și nu doar o consecință a bolii.

Stresul oxidativ

Un mecanism biochimic fundamental responsabil de patogeneză a glaucomului primar cu unghi deschis este stresul oxidativ. Umoarea apoasă din CA este expusă în mod continuu la specii reactive de oxigen (ROS) produse în țesuturile oculare în urma acțiunii radiației ultraviolete, de procese metabolice și disfuncții mitocondriale. În condiții fiziologice normale sistemele de apărare antioxidantă, care includ superoxid dismutaza, glutation peroxidaza, catalaza și antioxidanții neenzimatici (vitamina C și E) mențin homeostazia redox. Acest echilibru este perturbat în glaucom, ceea ce duce la acumulare de ROS în exces și la leziuni oxidative ulterioare (tabelul 3) [41-43].

În comparație cu grupul de control, alcătuit din pacienții cu cataractă de aceeași vârstă, pacienții cu GPUD prezintă niveluri mai mari ai markerilor leziunilor oxidative (malondialdehida (MDA) – un produs major al peroxidării lipidelor), produselor oxidative ale ADN-ului (8-hidroxi-2-deoxiguanosina). Acest fapt reflectă prezența peroxidării lipidice crescute și a leziunilor acidului nucleic din țesuturile oculare expuse la generarea continuă de ROS [44, 45]. În același timp capacitatea totală antioxidantă este redusă în CA a pacienților cu glaucom, ceea ce indică faptul că sistemul de apărare antioxidantă este epuizat sau suprasolicitat. Anumiți antioxidanți enzimatici, precum glutation peroxidaza și superoxid dismutaza prezintă activități modificate. Unele studii indică o creștere a activității enzimelor ca răspuns compensator la nivelurile ridicate de ROS, în timp ce altele semnalează niveluri scăzute de expresie în UA, ceea ce sugerează o afectare structurală a sistemului antioxidant în rețeaua trabeculară și țesuturile ciliare [42, 45].

Studiile bazate pe determinarea compoziției proteinemice au identificat niveluri scăzute ale enzimelor antioxidante cheie (glutation tranferaza), precum și o expresie crescută a sintazei inductibile de oxid nitric. Aceste procese duc la stres nitrosativ și la formare de specii toxice de azot, exacerbând leziunile oxidative [48, 49]. Aceste modificări oxidative ale UA sunt asociate cu disfuncția rețelei trabeculare și vulnerabilitatea structurală, ceea ce contribuie la rezistența crescută la excreția umorii și la leziuni glaucomatose progresive.

Discuții

Rezultatele sistematizate în acest reviu susțin ideea că glaucomul primar cu unghi deschis este caracterizat prin multitudine de procese biochimice complexe, care influențează și compoziția UA. La nivelul rețelei trabeculare și a celulelor ganglionare retiniene, factorii care contribuie la patogeneza glaucomului includ disfuncții metabolice, stresul oxidativ, activare imunitară și semnalizare neurodegenerativă. În afară de presiunea intraoculară crescută, există dovezi convergente din studiile proteomice, metabolice și imunologice [9].

Astfel, GPUD afectează direct și cumulativ compoziția UA. Suprimarea căilor metabolice legate de energie (glicoliza și metabolismul mitocondrial) este una dintre cele mai consistente constatări din studiile proteomice și metabolice [39]. O insuficiență bioenergetică în țesuturile oculare glaucomatoase este indicată de niveluri reduse de enzime glicolitice și intermediari, precum și metaboliți alterați ai ciclului tricarboxilic [37, 39, 40]. O astfel de compromitere metabolică poate face celulele rețelei trabeculare mai susceptibile la deteriorarea oxidativă și senescență, contribuind în cele din urmă la afectarea fluxului de lichid apos și la creșterea susținută a presiunii intraoculare. În plus, ideea că stresul metabolic se extinde dincolo de segmentul anterior și poate afecta vulnerabilitatea celulelor ganglionare retiniene este susținută de lipsa metaboliților neuroprotectori și a proteinelor de susținere neuronale.

În GPUD, afectarea metabolică este strâns legată de leziunile structurale și funcționale provocate de stresul oxidativ. Un dezechilibru continuu între generarea speciilor reactive de oxigen și neutralizarea acestora este demonstrat de nivelurile crescute ale produselor de peroxidare lipidică și ale markerilor de leziuni oxidative ale ADN-ului în UA [10, 37], însoțite de o reducere a capacității antioxidante totale și de dereglarea enzimelor antioxidante importante [44-47]. Acest dezechilibru redox are potențialul de a agrava disfuncția rețelei trabeculare prin schimbări ale citoscheletului, remodelarea matricei extracelulare și creșterea rigidității celulare [46]. Este important de menționat că stresul oxidativ afectează și căile de semnalizare ale sistemului imunitar, amplificând reacțiile inflamatorii din CA.

În acest context, reglarea citokinelor și chemokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-8, IL-12, IL-15, IFN-γ și mediatorii imunitari asociați, oferă dovezi suplimentare

că GPUD este legat de o stare de inflamație cronică de grad scăzut [24, 28]. Citokinele menționate mai sus au capacitatea de a stimula stresul celular al rețelei trabeculare, apoptoza și remodelarea fibrotică, influențând în același timp procesele neuroinflamatorii asociate cu degenerarea celulelor ganglionare retiniene [28]. Analizele proteomice ale UA au arătat activarea simultană a componentelor cascadei complementului. Acest fapt susține și rolul mecanismelor imune înnăscute în progresia glaucomului.

Dezechilibrul căilor de semnalizare LXR/RXR și FXR/RXR poate duce la dereglare metabolică și imunitară în GPUD, deoarece acestea sunt căi ale receptorilor nucleari care controlează metabolismul lipidic, homeostazia colesterolului și suprimarea inflamatorie [33-36]. Aceste procese biochimice interdependente creează un micromediu patogen în UA, influențând leziunile glaucomatoase prin perpetuarea disfuncției trabeculare și neurodegenerării retiniene.

Per ansamblu, aceste modificări biochimice din componența UA indică că glaucomul primar cu unghi deschis este mai degrabă o patologie metabolică-inflamatorie multifactorială decât o neuropatie optică cauzată exclusiv de presiune. Determinarea componentelor UA ar putea sublinia utilitatea potențială acestora ca surse de biomarkeri pentru stadializarea bolii, monitorizarea progresiei și evaluarea răspunsului terapeutic. În plus, abordarea rezilienței metabolice, a stresului oxidativ și a modulării imune – atât separat, cât și în combinație cu strategii de reducere a PIO – poate fi o direcție promițătoare pentru viitoarea terapie a glaucomului.

Se impun cercetări viitoare pe studii longitudinale care ar clarifica legătura dintre factori și ar determina modificările biochimice timpurii care preced leziunile structurale ireversibile. În cele din urmă, utilizarea acestor abordări integrative ar putea ajuta la implementarea unui management personalizat, bazat pe compoziția UA, mecanisme specifice glaucomului primar cu unghi deschis.

Concluzii

1. Glaucomul primar cu unghi deschis este asociat cu procese biochimice distincte în umoarea apoasă, reflectând convergența stresului oxidativ, disfuncției metabolice și activării imune. Detectarea consistentă a proteinelor modificate, metaboliților, citokinelor și markerilor stresului oxidativ susțin conceptul că compoziția umorii apoase reflectă procesele patogene cheie care au loc în segmentul anterior.

2. Compoziția UA glaucomatoase este influențată de stres oxidativ, reprogramare metabolică, activare imunitară și semnalizarea dereglată a receptorilor nucleari. Acest lucru afectează apărarea antioxidantă, metabolismul energetic și lipidic, fiind stabilită inflamația cronică de grad scăzut și activarea complementului. Aceste procese sunt legate între ele și contribuie la disfuncția rețelei trabeculare, remodelarea matricei extracelulare și creșterea rezistenței la fluxul de ieșire. În același timp, aceste procese induc afectarea celulelor ganglionare retiniene și neurodegenerare progresivă.

3. Modificările biochimice ale umorii apoase susțin utilitatea lor potențială ca surse de biomarkeri relevanți din punct de vedere clinic, care ar permite stadializarea bolii, identificarea precoce și monitorizarea răspunsului terapeutic. Se impun cercetări longitudinale și integrative pentru a determina relațiile cauzale și a crea abordări personalizate bazate pe mecanismele prezente în glaucom.

Bibliografie

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90(3):262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224
2. Bagnasco L, Bagnis A, Bonzano C. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th ed. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. Savona, Italy: PubliComm; 2020. Accessed June 11, 2026. Available from: https://eugs.org/educational_materials/6
3. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
4. Ahmad SS. The mechanical theory of glaucoma in terms of prelaminar, laminar, and postlaminar factors. Taiwan J Ophthalmol. 2023;14(3):376-386. Published 2023 Dec 21. doi:10.4103/tjo.TJO-D-23-00103
5. Weinreb RN. IOP and the risk of progression to glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243(6):511-512. doi:10.1007/s00417-005-1195-9
6. Chan KKW, Tang F, Tham CCY, Young AL, Cheung CY. Retinal vasculature in glaucoma: a review. BMJ Open Ophthalmol. 2017;1(1):e000032. doi:10.1136/bmjophth-2016-000032
7. Enyong EN, Gurley JM, De Ieso ML, Stamer WD, Elliott MH. Caveolar and non-Caveolar Caveolin-1 in ocular homeostasis and disease. Prog Retin Eye Res. 2022;91:101094. doi:10.1016/j.preteyeres.2022.101094
8. Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res. 2002;21(4):359-393. doi:10.1016/s1350-9462(02)00008-3
9. Ahmad SS. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. Taiwan J Ophthalmol. 2016;6(4):182-186. doi:10.1016/j.tjo.2016.05.009
10. Tang Y, Shah S, Cho KS, Sun X, Chen DF. Metabolomics in Primary Open Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-

Analysis. Front Neurosci. 2022;16:835736. Published 2022 May 12. doi:10.3389/fnins.2022.835736
11. Benos DJ, Simon SA, eds. The eye's Aqueous Humor. Current Topics in Membranes, Volume 62 Series Editors. 2nd ed. San Diego, CA: Elsevier Inc; 2008.
12. Macknight AD, McLaughlin CW, Peart D, Purves RD, Carré DA, Civan MM. Formation of the aqueous humor. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000;27(1-2):100-106. doi:10.1046/j.1440-1681.2000.03208.x
13. Iacubitchii M, Bendelic E, Alsaliem S. Aqueous humor's biochemical composition in ocular pathologies. Mold Med J. 2019;62(2):38–43.
14. Böhm EW, Buonfiglio F, Voigt AM, et al. Oxidative stress in the eye and its role in the pathophysiology of ocular diseases. Redox Biol. 2023;68:102967. doi:10.1016/j.redox.2023.102967
15. Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. Prog Retin Eye Res. 2021;83:100916. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100916
16. Vernazza S, Tirendi S, Bassi AM, Traverso CE, Saccà SC. Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. J Clin Med. 2020;9(10):3172. Published 2020 Sep 30. doi:10.3390/jcm9103172
17. Adav SS, Wei J, Terence Y, Ang BCH, Yip LWL, Sze SK. Proteomic Analysis of Aqueous Humor from Primary Open Angle Glaucoma Patients on Drug Treatment Revealed Altered Complement Activation Cascade. J Proteome Res. 2018;17(7):2499-2510. doi:10.1021/acs.jproteome.8b00244
18. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. Nat Immunol. 2010;11(9):785-797. doi:10.1038/ni.1923
19. Tezel G, Yang X, Luo C, et al. Oxidative stress and the regulation of complement activation in human glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(10):5071-5082. doi:10.1167/iovs.10-5289
20. Vashishtha A, Maina SW, Altman J, et al. Complement System Proteins in the Human Aqueous Humor and Their Association with Primary Open-Angle Glaucoma. J Pers Med. 2023;13(9):1400. Published 2023 Sep 19. doi:10.3390/jpm13091400
21. Hoppe C, Gregory-Ksander M. The Role of Complement Dysregulation in Glaucoma. Int J Mol Sci. 2024;25(4):2307. Published 2024 Feb 15. doi:10.3390/ijms25042307
22. Mitchell CH, Nickells R, Shestopalov V, Hoppe C, Gregory-Ksander M. The role of complement dysregulation in glaucoma. Int J Mol Sci. 2024;25(4):2307. doi:10.3390/ijms25042307
23. Mok JH, Park DY, Han JC. Differential protein expression and metabolite profiling in glaucoma: Insights from a multi-omics analysis. Biofactors. 2024;50(6):1220-1235. doi:10.1002/biof.2079
24. Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2020;98(6):e768-e772. doi:10.1111/aos.14374
25. Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. Mol Vis. 2012;18:431-438.
26. Kuchtey J, Rezaei KA, Jaru-Ampornpan P, Sternberg P Jr, Kuchtey RW. Multiplex cytokine analysis reveals elevated concentration of interleukin-8 in glaucomatous aqueous humor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(12):6441-6447. doi:10.1167/iovs.10-5216
27. Kadoh Y, Takayanagi Y, Sugihara K, Kaidzu S, Takai Y, Tanito M. Aqueous Humor Cytokine Profiling Reveals Distinct Roles for Serum Amyloid A, Interleukin-8, and Endothelin-1 in Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma. Int J Mol Sci. 2025;26(4):1461. Published 2025 Feb 10. doi:10.3390/ijms26041461
28. Kokubun T, Tsuda S, Kunikata H, et al. Characteristic Profiles of Inflammatory Cytokines in the Aqueous Humor of Glaucomatous Eyes. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(8):1177-1188. doi:10.1080/09273948.2017.1327605
29. Dammak A, Sanchez Naves J, Huete-Toral F, Carracedo G. New Biomarker Combination Related to Oxidative Stress and Inflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. Life (Basel). 2023;13(7):1455. Published 2023 Jun 27. doi:10.3390/life13071455
30. Vidal-Villegas B, Burgos-Blasco B, Santiago Alvarez JL, et al. Proinflammatory Cytokine Profile Differences between Primary Open-Angle and Pseudoexfoliative Glaucoma. Ophthalmic Res. 2022;65(1):111-120. doi:10.1159/000519816
31. Oribio-Quinto C, Burgos-Blasco B, Pérez-García P, et al. Aqueous Humor Cytokine Profile in Primary Congenital Glaucoma. J Clin Med. 2023;12(9):3142. doi:10.3390/jcm12093142
32. Khalef N, Labib H, Helmy H, El Hamid MA, Moemen L, Fahmy I. Levels of cytokines in the aqueous humor of eyes with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and cataract. Electron Physician. 2017;9(2):3833-3837. doi:10.19082/3833
33. Liu X, Liu X, Wang Y, et al. Proteome Characterization of Glaucoma Aqueous Humor. Mol Cell Proteomics. 2021;20:100117. doi:10.1016/j.mcpro.2021.100117
34. Sharma S, Bollinger KE, Kodeboyina SK, et al. Proteomic Alterations in Aqueous Humor From Patients With Primary Open Angle Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(6):2635-2643. doi:10.1167/iovs.17-23434
35. Ju HH, Lee J, Kim SK, et al. Physiological activation of liver X receptor provides protection against ocular inflammation in uveitic glaucoma. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2025;1871(1):167573. doi:10.1016/j.bbadis.2024.167573
36. Sharma S, Shen T, Chitranshi N, et al. Retinoid X Receptor: Cellular and Biochemical Roles of Nuclear Receptor with a Focus on Neuropathological Involvement. Mol Neurobiol. 2022;59(4):2027-2050. doi:10.1007/s12035-021-02709-y
37. Buisset A, Gohier P, Leruez S, et al. Metabolomic Profiling of Aqueous Humor in Glaucoma Points to Taurine and Spermine

Deficiency: Findings from the Eye-D Study. J Proteome Res. 2019;18(3):1307-1315. doi:10.1021/acs.jproteome.8b00915
38. Xu J, Zhou K, Fu C, et al. Oxylipins in Aqueous Humor of Primary Open-Angle Glaucoma Patients. Biomolecules. 2024;14(9):1127. doi:10.3390/biom14091127
39. Monu M, Kumar B, Asfiya R, et al. Metabolomic Profiling of Aqueous Humor From Glaucoma Patients Identifies Metabolites With Anti-Inflammatory and Neuroprotective Potential in Mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2025;66(5):28. doi:10.1167/iovs.66.5.28
40. Pulukool SK, Bhagavatham SKS, Kannan V, et al. Elevated dimethylarginine, ATP, cytokines, metabolic remodeling involving tryptophan metabolism and potential microglial inflammation characterize primary open angle glaucoma. Sci Rep. 2021;11(1):9766. doi:10.1038/s41598-021-89137-z
41. Ciotu IM, Stoian I, Gaman L, Popescu MV, Atanasiu V. Biochemical changes and treatment in glaucoma. J Med Life. 2015;8(1):28-31.
42. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):62-69. doi:10.1016/s0002-9394(03)00788-8
43. Ghanem AA, Arafa LF, El-Baz A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma. Curr Eye Res. 2010;35(4):295-301. doi:10.3109/02713680903548970
44. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Oxidative and Anti-Oxidative Stress Markers in Chronic Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(12):e0166915. doi:10.1371/journal.pone.0166915
45. Goyal A, Srivastava A, Sihota R, Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. Curr Eye Res. 2014;39(8):823-829. doi:10.3109/02713683.2011.556299
46. Takayanagi Y, Takai Y, Kaidzu S, Tanito M. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. Antioxidants (Basel). 2020;9(12):1305. doi:10.3390/antiox9121305
47. Liu A, Wang L, Feng Q, et al. Low expression of GSTP1 in the aqueous humour of patients with primary open-angle glaucoma. J Cell Mol Med. 2021;25(6):3063-3079. doi:10.1111/jcmm.16361
48. Cantó A, Olivar T, Romero FJ, Miranda M. Nitrosative Stress in Retinal Pathologies: Review. Antioxidants (Basel). 2019;8(11):543. doi:10.3390/antiox8110543
49. Bagnis A, Izzotti A, Centofanti M, Saccà SC. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma. Exp Eye Res. 2012;103:55-62. doi:10.1016/j.exer.2012.07.011

Recepționat – *17.12.2025*, **Acceptat pentru publicare** – *24.05.2026*
Autor corespondent: *Maria Iacubitchii, maria.iacubitchii@usmf.md*
Declarația de conflict de interese: *Autorul declară absența oricărui conflict de interese financiar, profesional sau personal care ar fi putut influența elaborarea, interpretarea sau publicarea prezentei lucrări.*
Declarația de finanțare: *Lucrarea nu a beneficiat de finanțare externă.*
Citare: *Iacubițchii M. Modificări biochimice în glaucom și impactul acestora asupra compoziției umorii apoase [Biochemical changes in glaucoma and their impact on aqueous humor composition]. Arta Medica. 2026;99(2):e2026003. doi: 10.5281/zenodo.20692218*

Review article

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.21245261 · UDC: 159.942/.944+616-006

DIMENSIUNI PSIHOSOMATICE ALE RELAȚIEI DINTRE STRESUL CRONIC ȘI MECANISMELE DE PROTECȚIE ANTITUMORALĂ

PSYCHOSOMATIC DIMENSIONS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC STRESS AND ANTITUMOR PROTECTION MECHANISMS

Rodica Ghimpu

Școala Doctorală Psihologie, Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă", Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Obiective. Stresul cronic reprezintă un factor psihosomatic semnificativ, care influențează susceptibilitatea la cancer prin perturbarea mecanismelor neuroendocrine, imunologice și inflamatorii implicate în protecția antitumorală. Spre deosebire de stresul acut, stresul cronic se caracterizează printr-o expunere prelungită la factori percepuți ca amenințători și prin incapacitatea organismului de a reveni la starea de echilibru după activarea sistemelor de răspuns la stres. Această activare susținută determină modificări semnificative la nivel neuroendocrin, imunologic și metabolic.

Scopul studiului este de a analiza rolul stresului cronic ca factor psihosomatic implicat în creșterea riscului oncologic, prin investigarea interacțiunii dintre mecanismele neuroendocrine, sistemul imunitar, inflamația cronică și microambientul tumoral.

Materiale și metode. Prezentul articol are caracter teoretic și se bazează pe o analiză sistematică a literaturii de specialitate. Aceasta a inclus studii care au investigat efectele stresului cronic asupra mecanismelor neuroendocrine, imunologice și inflamatorii implicate în protecția antitumorală, precum și cercetări care au evaluat impactul intervențiilor psihologice asupra răspunsului biologic.

Rezultate. Analiza literaturii a evidențiat existența unei relații consistente între stresul cronic și alterarea mecanismelor biologice implicate în protecția antitumorală, incluzând diminuarea supravegherii imune și menținerea unui status inflamator persistent. Studiile au demonstrat că elementele psihologice, inclusiv sprijinul social, mecanismele de *coping adaptive* și intervențiile psihologice structurate, sunt legate de un răspuns imunitar îmbunătățit, scăderea markerilor inflamatori, indicând un posibil rol protector în raport cu riscul de cancer.

Concluzii. Integrarea strategiilor de reducere a stresului și de suport psihologic în programele de prevenție și îngrijire oncologică poate contribui la optimizarea răspunsului biologic și la îmbunătățirea sănătății generale. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru clarificarea mecanismelor implicate și pentru dezvoltarea unor intervenții interdisciplinare adaptate contextului clinic.

Cuvinte-cheie: stres cronic, cancer, suport social, mecanisme psihosomatice, prevenție oncologică

SUMMARY

Objectives. Chronic stress is a significant psychosomatic factor that influences susceptibility to cancer by disrupting the neuroendocrine, immunological, and inflammatory mechanisms involved in antitumor protection. Unlike acute stress, chronic stress is characterized by prolonged exposure to factors perceived as threatening and by the body's inability to return to a state of equilibrium after the activation of stress response systems. This sustained activation causes significant changes at the neuroendocrine, immunological, and metabolic levels.

The aim of the study is to analyze the role of chronic stress as a psychosomatic factor involved in increasing cancer risk by investigating the interaction between neuroendocrine mechanisms, the immune system, chronic inflammation, and the tumor microenvironment.

Materials and methods. This article is theoretical in nature and is based on a systematic analysis of the specialized literature. This included studies that investigated the effects of chronic stress on the neuroendocrine, immunological, and inflammatory mechanisms involved in antitumor protection, as well as research that evaluated the impact of psychological interventions on the biological response.

Results. The literature review revealed a consistent relationship between chronic stress and the alteration of biological mechanisms involved in antitumor protection, including decreased immune surveillance and the maintenance of a persistent inflammatory status. Studies have shown that psychological factors—including social support, *adaptive coping*

mechanisms, and structured psychological interventions—are associated with an improved immune response and a reduction in inflammatory markers, suggesting a possible protective role with regard to cancer risk.
Conclusions. Integrating stress reduction and psychological support strategies into cancer prevention and care programs may contribute to optimizing biological response and improving overall health. Further research is needed to clarify the mechanisms involved and to develop interdisciplinary interventions adapted to the clinical context.
Keywords: chronic stress, cancer, social support, psychosomatic mechanisms, cancer prevention

Introducere

Cancerul este recunoscut ca o patologie multifactorială, rezultată din interacțiuni complexe și dinamice între factori genetici, biologici, comportamentali și psihosociali. Modelele contemporane de înțelegere a oncogenezei depășesc abordările strict biomedicale, integrând dimensiunea psihologică drept componentă relevantă în explicarea vulnerabilității individuale la boală. În acest context, stresul cronic a devenit un subiect de interes major în cercetarea interdisciplinară, fiind asociat cu modificări fiziologice persistente care pot influența homeostazia organismului. Deși stresul nu este considerat un agent carcinogen direct, literatura de specialitate susține ipoteza conform căreia acesta poate contribui indirect la apariția și progresia bolilor oncologice. Mecanismele implicate includ inhibarea apoptozei, accentuarea inflamației cronice și diminuarea eficienței răspunsului imun antitumoral. Astfel, stresul cronic poate crea un context biologic favorabil carcinogenezei, în special în prezența altor factori de risc genetici sau de mediu [1].

Din perspectiva psihosomatică, relația dintre stres și cancer este înțeleasă ca un proces bidirecțional, în care factorii psihologici influențează procesele biologice, iar modificările biologice pot, la rândul lor, afecta funcționarea psihologică. Această abordare subliniază importanța evaluării stresului nu doar ca reacție emoțională, ci ca fenomen sistemic cu implicații pe termen lung asupra sănătății. Înțelegerea rolului stresului cronic în afectarea mecanismelor de protecție antitumorală oferă premise importante pentru dezvoltarea strategiilor de prevenție și intervenție timpurie în oncologie.

Scopul acestui articol este de a analiza relația dintre stresul cronic și mecanismele biologice implicate în protecția antitumorală, din perspectivă psihosomatică și psihoneuroimunologică, prin sinteza literaturii de specialitate. Sunt explorate mecanismele neuroendocrine, imunologice și inflamatorii prin care stresul cronic poate influența vulnerabilitatea oncologică, precum și rolul factorilor psihologici și al intervențiilor de reducere a stresului în prevenția oncologică.

Materiale și metode

Articolul de față reprezintă o analiză narativă a literaturii de specialitate. Au fost analizate studii teoretice, experimentale și clinice publicate în reviste indexate internațional, care investighează relația dintre stresul cronic, mecanismele neuroendocrine și imunologice și vulnerabilitatea oncologică. Selecția literaturii a vizat lucrări relevante din domeniile psihologiei sănătății, psihoneuroimunologiei și oncologiei, cu accent pe studiile care explorează axa hipotalamo–hipofizo–adrenală (HPA), inflamația cronică, supravegherea imună și rolul intervențiilor psihologice. Analiza a urmărit integrarea critică a rezultatelor raportate, cu evidențierea mecanismelor biologice și psihosomatice relevante pentru prevenția și îngrijirea oncologică.

Rezultate

Stresul cronic ca fenomen psihosomatic. Stresul cronic reprezintă o stare prelungită de tensiune psihică și fiziologică, în care organismul este expus în mod repetat sau continuu la factori percepuți ca amenințători, fără o rezolvare adecvată. Spre deosebire de stresul acut, care poate avea efecte adaptative, stresul cronic provoacă modificări sistemice, afectând atât funcțiile biologice, cât și procesele psihologice [2]. Din perspectiva psihosomatică, stresul cronic este un fenomen care reflectă interdependența dintre minte și corp. Experiențele psihologice – anxietatea, frustrarea, sentimentul de lipsă de control – declanșează răspunsuri neuroendocrine și imunologice care, dacă sunt menținute pe termen lung, pot contribui la dezvoltarea unor patologii cronice, inclusiv cancer [3]. Această legătură bidirecțională este esențială pentru înțelegerea modului în care experiențele subiective afectează sănătatea biologică.

Alostaza și încărcătura alostatică. Conceptul de alostază descrie capacitatea organismului de a menține stabilitatea internă prin ajustarea activității hormonale și fiziologice în fața factorilor de stres [4]. În mod normal, alostaza permite adaptarea eficientă, dar expunerea prelungită la stres generează încărcătura alostatică, adică costul fiziologic acumulat care afectează negativ sistemele neuroendocrine, cardiovasculare și imunitare [5]. Încărcătura alostatică ridicată este corelată cu niveluri crescute de cortizol, catecolamine și citokine inflamatorii, cu perturbarea ritmurilor circadiene și reducerea funcției imunologice, creând un mediu biologic favorabil inițierii și progresiei celulelor tumorale [6].

Manifestări psihosomatice. Stresul cronic se manifestă prin simptome psihologice (anxietate, depresie, iritabilitate) și fizice (tahicardie, hipertensiune, disfuncții gastrointestinale). Pe termen lung, aceste manifestări sunt asociate cu disfuncții ale sistemului cardiovascular, endocrin și imun [7]. La nivel celular, stresul cronic afec-

tează proliferarea limfocitelor, reducerea activității celulelor Natural Killer (NK) și dereglările sintezei citokinelor. Aceste efecte sunt mediate prin hiperactivarea axei HPA și a sistemului nervos simpatic, ceea ce duce la un microambient proinflamator și pro-oncogen [1].

Factori psihosociali și vulnerabilitatea biologică. Percepția subiectivă a stresului și resursele psihologice ale individului sunt determinante în modul în care stresul afectează sănătatea. Persoanele cu suport social puternic, optimism și strategii eficiente de *coping* manifestă răspunsuri neuroendocrine și imune mai echilibrate, chiar și în fața stresului cronic [7]. În contrast, izolarea socială, anxietatea prelungită și stilurile dezadaptative de *coping* sunt corelate cu niveluri crescute de cortizol și inflamație sistemică, amplificând riscul pentru cancer [8]. Această interacțiune între factori psihologici, comportamentali și biologici explică modul în care stresul cronic poate fi considerat un factor de risc indirect pentru cancer, prin compromiterea mecanismelor de protecție antitumorală și menținerea unui mediu inflamator persistent. Studii efectuate la persoane care acordă îngrijire unor membri ai familiei cu boli cronice au evidențiat modificări ale răspunsului imun asociat stresului cronic, sugerând că expunerea prelungită la stres poate influența funcționarea sistemului imunitar [9]. Inflamația cronică și nivelurile crescute de citokine pro inflamatorii, cum ar fi interleukina-6 (IL 6) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF α), sunt asociate cu deteriorarea răspunsului imun și pot contribui la un microambient pro oncogen. Dovezile epidemiologice sugerează că expunerea prelungită la stres poate favoriza progresia unor tipuri de cancer prin mecanisme neuroendocrine și imunologice complexe, însă relația cauzală directă dintre stres și apariția cancerului rămâne insuficientă demonstrată.

Dereglările neuroendocrine induse de stresul cronic. Stresul cronic afectează organismul nu doar la nivel psihologic, ci și prin modificări profunde ale sistemelor neuroendocrine și imunologice, care pot influența susceptibilitatea la boli, inclusiv cancer. Răspunsul neuroendocrin la stres este mediat în principal de axa hipotalamo–hipofizo–adrenală (HPA) și de sistemul nervos simpatic (SNS), care interacționează strâns pentru a regla homeostazia fiziologică [5].

Axa HPA și secreția de glucocorticoizi. Expunerea constantă la stres determină hipotalamusul să secrete hormonul eliberator de corticotropină (CRH), care activează hipofiza să elibereze adrenocorticotropină (ACTH), stimulând cortexul suprarenal să genereze cortizol. În situații acute, acest mecanism oferă protecție, însă stresul cronic menține niveluri crescute de cortizol, ceea ce poate genera rezistență la glucocorticoizi și dereglări ale reglării inflamatorii [6]. Cortizolul are efecte imunomodulatoare directe: reduce proliferarea limfocitelor T și a celulelor NK și inhibă, în condiții acute, producția de citokine proinflamatorii. Totuși, expunerea prelungită la niveluri crescute de glucocorticoizi poate determina apariția rezistenței la glucocorticoizi, favorizând menținerea unui status inflamator cronic de grad scăzut prin creșterea producției de citokine proinflamatorii. Această inflamație persistentă este considerată un mediu favorabil carcinogenezei [6].

Sistemul nervos simpatic și catecolaminele. Stresul cronic activează simultan sistemul nervos simpatic, care determină secreția de adrenalină și noradrenalină. Aceste catecolamine influențează funcția celulelor imune, reducând citotoxicitatea celulelor NK și alterând răspunsul limfocitelor T [10]. De asemenea, catecolaminele pot stimula angiogeneza și proliferarea celulelor tumorale prin activarea receptorilor adrenergici β, contribuind indirect la progresia oncologică [11].

Interacțiunea dintre HPA și SNS. Axa HPA și SNS nu acționează independent. Activarea simultană a celor două sisteme în stresul cronic creează un circuit de amplificare a răspunsului de stres, care perturbă echilibrul neuroimun și hormonal. De exemplu, cortizolul poate sensibiliza celulele la catecolamine, iar catecolaminele pot crește secreția de CRH, menținând o stare de alertă cronică care afectează negativ mecanismele antitumorale [5].

Efectele asupra markerilor imunologici. Stresul cronic modifică expresia genelor implicate în răspunsul imun și inflamator. Nivelurile crescute de cortizol și catecolamine reduc producția de interferon-gamma (IFN-γ), esențial pentru activarea macrofagelor M1 și a limfocitelor citotoxice T. Totodată, expresia receptorilor pentru citokine este afectată, ceea ce compromite capacitatea organismului de a răspunde eficient la celulele tumorale [7]. În plus, stresul cronic afectează ritmul circadian al secreției hormonale. Cortizolul ar trebui să urmeze un tipar zilnic specific, cu maxim dimineața și minim seara, dar stresul prelungit perturbă acest ritm, crescând secreția nocturnă și reducând eficiența reparării ADN și a mecanismelor de apărare antitumorală. Cercetările clinice indică faptul că pacienții cu niveluri ridicate de stres perceput prezintă creșteri ale markerilor inflamatori, precum proteina C reactivă (CRP), IL-6 și TNF-α, precum și o reducere a funcției celulelor NK și T citotoxice, asociate cu un prognostic mai nefavorabil în cancerele solide [1]. În modelele animale, stresul cronic a fost asociat cu accelerarea progresiei tumorale și stimularea angiogenezei, procese mediate prin activarea receptorilor β-adrenergici [12].

Implicații preventive și terapeutice. Cunoașterea mecanismelor neuroendocrine afectate de stresul cronic susține necesitatea integrării intervențiilor psihologice și comportamentale în strategiile de prevenție oncologică. Reducerea stresului, prin *mindfulness*, terapia cognitiv-comportamentală (CBT) sau exerciții regulate, poate normaliza activitatea HPA și SNS, echilibra citokinele și îmbunătăți funcția imună, reducând vulnerabilitatea biologică la cancer [13, 14].

Stresul cronic și mecanismele de protecție antitu-

morală. Mecanismele de protecție antitumorală sunt ansamblul proceselor prin care organismul identifică și elimină celulele cu potențial malign înainte ca acestea să prolifereze necontrolat și să formeze tumori clinice. Supravegherea imună reprezintă unul dintre cele mai semnificative mecanisme de acest tip și implică atât părți ale sistemului imunitar înnăscut, cât și pe cele adaptative, inclusiv celulele NK, limfocitele T citotoxice (CTL) și macrofagele M1 activatoare [9]. Stresul cronic afectează modul în care sistemul imunitar funcționează, prin mai multe mecanisme legate de interacțiunea dintre sistemul nervos și cel imunitar. Scăderea funcționării celulelor NK este una dintre subiectele cercetate în mod frecvent, care joacă un rol central în detectarea și distrugerea celulelor transformate înainte ca acestea să devină tumori clinice. Studiile arată că stresul prelungit scade semnificativ citotoxicitatea NK, ceea ce slăbește capacitatea organismului de a elimina celulele potențial tumorale [1].

Reducerea activității celulelor Natural Killer. Celulele NK sunt componente esențiale ale sistemului imunitar înnăscut, capabile să recunoască și să distrugă celulele cu expresie diminuată a moleculelor complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasa I – o caracteristică frecventă a celulelor tumorale. Activarea excesivă a axei de stres și secreția crescută de glucocorticoizi sunt asociate cu o scădere a expresiei receptorilor activatori de pe suprafața celulelor NK, ceea ce reduce eficiența lor citotoxică [9]. Această scădere a activității NK este corelată cu intensificarea semnalizării adrenergice induse de stres, care interferează cu funcțiile lor citotoxice normale [11].

Dereglări ale limfocitelor T citotoxice. CTL reprezintă un element al sistemului imunitar adaptativ cu rol critic în eliminarea celulelor cu antigeni tumorali specifici. În condiții optime, CTL recunosc antigenii tumorali prezentați de moleculele MHC de clasa I și declanșează moartea programată a celulelor afectate. Stresul cronic poate reduce proliferarea și funcția CTL prin perturbarea semnalizării interleukinei 2 (IL 2), o citokină esențială pentru activarea și expansiunea clonelor CTL [7]. Această perturbare imunologică poate fi exacerbată de secreția de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL 6 și TNF α, care alterează echilibrul celular spre un profil inflamator cronic, în detrimentul unui răspuns imun adaptativ eficient [11].

Influența stresului asupra macrofagelor și microambientului tumoral. Macrofagele joacă un rol dublu în oncogeneză, în funcție de starea lor de activare. Macrofagele de tip M1 sunt pro inflamatorii și pot susține distrugerea tumorilor, în timp ce macrofagele de tip M2 sunt asociate cu promovarea angiogenezei, supresia imunității și dezvoltarea tumorală [15]. Stresul cronic favorizează polarizarea macrofagelor către fenotipul M2, promovând un microambient pro tumoral. Această schimbare este mediată de semnalizarea adrenergică și de citokinele proinflamatorii, care reduc răspunsurile antitumorale eficiente și susțin supraviețuirea tumorii [11].

Perturbarea homeostaziei citokinice. Stresul cronic generează un dezechilibru în producția de citokine, favorizând un profil proinflamator. De exemplu, nivelurile de interleukina-1β (IL 1β), IL 6 și TNF α cresc în mod semnificativ sub influența stresului, ceea ce poate duce nu numai la inflamație cronică, dar și la suprimarea funcției celulelor imune antitumorale [16]. Acest profil citokinic proinflamator este asociat cu scăderea IFN γ, un mediator esențial pentru activarea macrofagelor M1 și pentru răspunsul CTL. Reducerea IFN γ compromite eficiența răspunsului imun adaptativ și permite supraviețuirea celulelor cu potențial malign [17].

Interacțiunea dintre stres, sistemul nervos și imunitate. Relația dintre sistemul nervos și sistemul imunitar este bidirecțională: stresul cronic activează sistemul nervos simpatic, care eliberează catecolamine ce influențează direct funcționarea celulelor imune [10]. Catecolaminele pot modifica semnalizarea receptorilor de pe celulele NK și limfocite, reducând eficiența lor antitumorală și favorizând un microambient imun suprimat. Această interacțiune neuroimună evidențiază faptul că factorii psihologici, cum ar fi percepția amenințării, anxietatea și stresul emoțional prelungit, nu sunt doar corelate epidemiologice, ci mecanisme biologice activ implicate în modularea capacității organismului de a detecta și elimina celulele transformate. Analiza literaturii a evidențiat că stresul cronic poate compromite mecanismele antitumorale. Studiile clinice efectuate pe pacienți cu cancer au arătat că nivelurile crescute ale markerilor de stres sunt asociate cu o scădere a densității infiltratelor imune antitumorale și cu un prognostic mai nefavorabil [8].

Inflamația cronică și microambientul pro-oncogen. Inflamația cronică de grad scăzut reprezintă o componentă centrală în modul în care stresul cronic contribuie la vulnerabilitatea oncologică. Aceasta implică activarea persistentă a sistemului imunitar, cu secreția continuă de citokine pro-inflamatorii, cum ar fi IL-6, IL-1β și TNF-α, care afectează funcția celulelor imune și promovează microambientul pro-oncogen [18].

Influența stresului asupra citokinelor pro-inflamatorii. Stresul psihologic cronic favorizează creșterea citokinelor inflamatorii, generând un dezechilibru între răspunsurile imune pro- și anti-inflamatorii. Această activare cronică poate duce la deteriorarea ADN-ului și la instabilitate genomică, factori esențiali în inițierea tumorilor. De asemenea, citokinele pro-inflamatorii stimulează proliferarea celulară și angiogeneza, susținând supraviețuirea celulelor tumorale și inhibând apoptoza [16]. Această combinație între inflamație și dereglarea mecanismelor de protecție antitumorală creează un microambient favorabil dezvoltării tumorale, chiar și în absența mutațiilor genetice inițiale.

Rolul microambientului tumoral. Microambientul tumoral reprezintă interacțiunea dintre celulele tumorale și celulele din jur, inclusiv fibroblaste, macrofage și

celulele endoteliale. Inflamația cronică induce polarizarea macrofagelor către fenotipul M2, favorabil dezvoltării tumorale, și stimulează fibroblastele să producă factori de creștere care susțin angiogeneza și proliferarea celulară [15]. Stresul cronic, prin intermediul hormonilor de stres și al citokinelor, poate menține microambientul tumoral într-o stare pro-oncogenă, reducând eficiența celulelor NK și CTL și favorizând progresia tumorilor. Această interdependență între stres, inflamație și microambientul tumoral evidențiază importanța abordării psihosomatice în prevenția oncologică. Rezultatele studiilor experimentale sugerează că stresul cronic contribuie la remodelarea microambientului tumoral prin activarea căilor β-adrenergice și stimularea angiogenezei, favorizând dezvoltarea și progresia tumorală [11]. Aceste observații la modele animale sunt susținute și de studiile clinice la oameni, unde pacienții cu niveluri ridicate de stres perceput și anxietate cronică prezintă profiluri inflamatorii similare și un prognostic mai nefavorabil în cancerele solide [1].

Rolul factorilor psihologici în reglarea răspunsului biologic. Factorii psihologici individuali reprezintă veriga principală prin care stresul cronic influențează funcționarea biologică și mecanismele de protecție antitumorală. Experiențele emoționale, stilurile de *coping*, nivelul de suport social și autoeficacitatea sunt elemente care determină modul în care organismul răspunde la stres, modulând activitatea sistemului neuroendocrin și a sistemului imunitar [7].

Strategii de *coping* și adaptare psihologică. Strategiile de *coping adaptative*, precum reevaluarea cognitivă, planificarea acțiunilor și utilizarea suportului social, pot reduce impactul stresului asupra organismului. Aceste strategii contribuie la reducerea impactului biologic al stresului, favorizând reglarea răspunsului neuroendocrin și imun și limitând procesele inflamatorii asociate stresului cronic [8]. În contrast, stilurile dezadaptative, precum evitarea, ruminația sau reținerea emoțiilor negative, sunt corelate cu niveluri crescute de stres perceput și cu dereglările fiziologice care pot amplifica vulnerabilitatea oncologică. Studiile arată că intervențiile psihologice orientate spre dezvoltarea unor strategii adaptative de *coping* sunt asociate cu ameliorarea răspunsului imun și cu reducerea impactului biologic al stresului cronic [8]. Aceasta sugerează că intervențiile psihologice care promovează abilități eficiente de *coping* pot avea efecte biologice directe și măsurabile, nu doar beneficii subiective.

Suportul social și influența asupra sistemului imunitar. Suportul social, definit ca percepția și disponibilitatea resurselor emoționale, informaționale și practice din partea rețelei sociale, joacă un rol protector semnificativ în reglarea răspunsului biologic la stres. Persoanele care raportează un nivel ridicat de suport social au o activitate imună mai robustă, cu reducerea markerilor inflamatori precum IL-6 și TNF-α [7]. Acest efect poate fi explicat prin mecanisme psihoneuroimunologice: suportul social diminuează percepția amenințării și reduce activarea cronică a axei hipotalamo–hipofizo–adrenale, scăzând astfel secreția de cortizol și limitând efectele negative asupra sistemului imun [19]. În plus, suportul social poate facilita comportamente sănătoase, precum menținerea unui stil de viață activ, alimentație adecvată și respectarea recomandărilor medicale, amplificând indirect protecția antitumorală [19].

Emoțiile negative și impactul asupra fiziologiei. Emoțiile negative prelungite, cum ar fi anxietatea cronică, frica și depresia, au fost asociate cu un risc crescut de dereglare imună și inflamație sistemică [8]. În special, depresia este corelată cu scăderea activității celulelor NK și cu reducerea nivelului de limfocite T citotoxice, ceea ce diminuează eficiența supravegherii antitumorale. Anxietatea și stresul perceput cresc secreția de cortizol și adrenalină, menținând organismul într-o stare de alertă cronică, cu efecte cumulative asupra mecanismelor de apărare naturală [5].

Emoțiile pozitive și factorii de reziliență. Pe de altă parte, emoțiile pozitive și reziliența psihologică sunt asociate cu efecte biologice protective. Optimismul, sentimentul de autoeficacitate și practicile de *mindfulness* sunt corelate cu niveluri mai scăzute de inflamație și cu o activitate imună mai eficientă [7]. Aceste resurse psihologice favorizează reglarea axei hipotalamo–hipofizo–adrenale și contribuie la reducerea secreției cronice de glucocorticoizi, susținând funcționarea adecvată a mecanismelor de supraveghere antitumorală [8].

Discuții

Implicații clinice și preventive. Dovezile analizate susțin faptul că intervențiile psihologice nu trebuie limitate la ameliorarea simptomelor emoționale, ci pot influența favorabil și răspunsurile biologice implicate în protecția antitumorală. Terapia cognitiv-comportamentală, *mindfulness*, suportul de grup și programele de reducere a stresului s-au dovedit a fi asociate cu îmbunătățirea funcției imune și reducerea proceselor inflamatorii, contribuind la menținerea mecanismelor de protecție antitumorală [8]. Prin urmare, integrarea intervențiilor psihologice în strategiile de prevenție oncologică și în managementul bolii reprezintă o componentă esențială a unei abordări terapeutice multidisciplinare, cu beneficii atât asupra calității vieții, cât și asupra răspunsului biologic al organismului.

Intervenții psihologice. Terapia cognitiv-comportamentală (CBT), programele de reducere a stresului bazate pe *mindfulness* (*Mindfulness-Based Stress Reduction* – MBSR) și intervențiile de suport emoțional contribuie la reducerea activării axei HPA și a nivelurilor hormonilor de stres, precum cortizolul și adrenalina, favorizând reglarea producției de citokine proinflamatorii și antiinflamatorii [13, 20]. Aceste efecte au fost demonstrate atât la pacienții cu cancer, cât și la voluntarii sănătoși, indicând că intervențiile psihologice pot preveni perturbările imune asociate

stresului cronic.

Suportul social și rolul comunității. Suportul social, perceput ca sprijin emoțional și instrumental din partea familiei, prietenilor sau grupurilor de suport, este corelat cu niveluri mai scăzute de cortizol și citokine pro-inflamatorii, precum și cu funcție imună mai eficientă [19]. În context clinic, promovarea suportului social și facilitarea accesului la grupuri de suport poate constitui o strategie de prevenție secundară pentru pacienții expuși la stres cronic.

Screening și evaluare psihosocială. Includerea evaluării stresului, anxietății și depresiei în cadrul programelor de screening oncologic poate permite identificarea indivizilor cu risc crescut de disfuncții imunologice. Aceasta deschide posibilitatea implementării timpurii a intervențiilor psihologice și a strategiilor de *coping adaptativ*, reducând impactul biologic al stresului și potențialul pro-oncogen.

Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe:

• elucidarea interacțiunilor precise dintre stresul cronic, inflamația sistemică și microambientul tumoral;

• investigarea rolului factorilor genetici și epigenetici în modularea răspunsului imun și inflamator la stres;

• evaluarea eficienței combinate a intervențiilor psihologice, nutriționale și a exercițiilor fizice în reducerea riscului oncologic.

O abordare interdisciplinară, care să integreze psihologia, medicina, imunologia și sănătatea publică, este esențială pentru dezvoltarea unor strategii preventive eficiente, cu impact real asupra sănătății populației.

Concluzii

Stresul cronic afectează mecanismele de protecție antitumorală prin dereglările neuroendocrine, imunologice și inflamatorii, amplificând vulnerabilitățile biologice și favorizând progresia proceselor patologice latente. Inflamația cronică de grad scăzut reprezintă un punct central între stres și carcinogeneză, influențând repararea ADN-ului și microambientul tumoral. Factorii psihologici și resursele individuale – suportul social, *copingul* adaptativ și emoțiile pozitive – pot modula aceste efecte, protejând răspunsul imun. Integrarea intervențiilor psihologice în prevenția și managementul oncologic, chiar înainte de apariția bolii, poate optimiza echilibrul biologic, reduce impactul stresului și crește calitatea vieții. Aceasta subliniază necesitatea unei abordări holistice, în care dimensiunea psihosomatică este integrată sistematic în strategiile de sănătate publică și intervențiile clinice.

Aceste constatări susțin integrarea abordărilor psihosomatice în programele de prevenție și tratament oncologic, cu beneficii pentru sănătatea publică.

Bibliografie

1. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. Lancet Oncol. 2004;5(10):617-625. doi:10.1016/S1470-2045(04)01597-9
2. Suls J, Rothman A. Evolution of the biopsychosocial model: prospects and challenges for health psychology. Health Psychol. 2004;23(2):119-125. doi:10.1037/0278-6133.23.2.119
3. Cohen S, Janicki-Deverts D. Can We Improve Our Physical Health by Altering Our Social Networks?. Perspect Psychol Sci. 2009;4(4):375-378. doi:10.1111/j.1745-6924.2009.01141.x
4. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med. 1998;338(3):171-179. doi:10.1056/NEJM199801153380307
5. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol Rev. 2007;87(3):873-904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
6. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev. 2000;21(1):55-89. doi:10.1210/edrv.21.1.0389
7. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. Psychol Bull. 2004;130(4):601-630. doi:10.1037/0033-2909.130.4.601
8. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. Cancer. 2019;125(9):1417-1431. doi:10.1002/cncr.31943
9. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Shuttleworth EC, Dyer CS, Ogrocki P, Speicher CE. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. Psychosom Med. 1987;49(5):523-535. doi:10.1097/00006842-198709000-00008
10. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(4):1920-1925. doi:10.1073/pnas.0438019100
11. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. Nat Rev Cancer. 2015;15(9):563-572. doi:10.1038/nrc3978
12. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. Nat Med. 2006;12(8):939-944. doi:10.1038/nm1447
13. Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schumacher J, et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. Psychosom Med. 2003;65(4):564-570. doi:10.1097/01.psy.0000077505.67574.e3
14. Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood,

symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. Psychosom Med. 2003;65(4):571-581. doi:10.1097/01.psy.0000074003.35911.41
15. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest. 2012;122(3):787-795. doi:10.1172/JCI59643
16. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002;420(6917):860-867. doi:10.1038/nature01322
17. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Annu Rev Immunol. 2004; 22:329-360.
18. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454(7203):436-444. doi:10.1038/nature07205
19. Uchino BN. Social support and health: a review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes. J Behav Med. 2006;29(4):377-387. doi:10.1007/s10865-006-9056-5
20. Creswell JD, Irwin MR, Burklund LJ, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction training reduces loneliness and pro-inflammatory gene expression in older adults: a small randomized controlled trial. Brain Behav Immun. 2012;26(7):1095-1101. doi:10.1016/j.bbi.2012.07.006

Recepționat – *11.02.2026*, **Acceptat pentru publicare** – *07.07.2026*
Autor corespondent: *Rodica Ghimpu, biarod17@yahoo.com*
Declarația de conflict de interese: *Autorul declară că nu există conflicte de interese.*
Declarația de finanțare: *Această cercetare nu a beneficiat de finanțare.*
Citare: *Ghimpu R. Dimensiuni psihosomatice ale relației dintre stresul cronic și mecanismele de protecție antitumorală [Psychosomatic dimensions of the relationship between chronic stress and antitumor protection mechanisms]. Arta Medica. 2026;99(2):e2026006. doi: 10.5281/zenodo.21245261*

Review article

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.22016937 · UDC: [616.26-007.43:616.33]-079.4+616.12-073.97

MODIFICĂRI ELECTROCARDIOGRAFICE ÎN PATOLOGIA GASTROINTESTINALĂ: ACCENT PE HERNIA HIATALĂ

ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES IN GASTROINTESTINAL DISEASE: FOCUS ON HIATAL HERNIA

Nadejda Șușu[1,2], Viorica Ochișor[1,2], Ecaterina Argint[1,2]

[1] *Disciplina de Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*
[2] *IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova*

REZUMAT

Introducere. Durerea toracică însoțită de modificări electrocardiografice este evaluată prioritar ca posibil sindrom coronarian acut, însă anumite patologii digestive pot mima ischemia miocardică, în special hernia hiatală voluminoasă, dilatarea gastrică și ocluzia intestinală.

Scopul studiului. Sinteza datelor recente din literatură referitoare la schimbările electrocardiografice întâlnite în hernia hiatală și în alte patologii gastrointestinale, cu evidențierea elementelor utile în diagnosticul diferențial cu patologia cardiovasculară.

Materiale și metode. A fost realizată o sinteză narativă a literaturii prin analiza articolelor identificate în PubMed și Google Scholar, completată cu ghiduri contemporane și publicații internaționale relevante, publicate preponderant în perioada 2015–2025, privind evaluarea durerii toracice însoțite de modificări electrocardiografice în cadrul interrelației cardio-digestive.

Rezultate. Literatura analizată arată că unele afecțiuni digestive pot mima ischemia miocardică și pot asocia supradenivelări de segment ST, dar și anomalii de repolarizare precum subdenivelarea de segment ST, unde T profund negative sau bifazice în derivațiile precordiale și, mai rar, unde Q aparent patologice. Hernia hiatală voluminoasă este cel mai frecvent corelată cu modificări pseudo-ischemice, prin compresie mediastinală, deplasarea cordului și reflexe viscero-cardiace. Alte entități relevante pentru diagnosticul diferențial sunt dilatarea gastrică, ocluzia intestinală, boala de reflux gastroesofagian și esofagita. În evaluare, electrocardiograma și determinarea seriată a troponinei rămân esențiale, iar ecocardiografia și tomografia computerizată (CT) toraco-abdominală pot demonstra compresia cardiacă extrinsecă din hernia hiatală. Atunci când există suspiciune de neoplazie gastrică, CT și ultrasonografia endoscopică (EUS) contribuie la caracterizarea leziunii și la stadializare. Scorul de calciu coronarian la pacienții selectați și coronarografia diagnostică completează algoritmul.

Concluzii. Patologia gastrointestinală trebuie avută în vedere în diagnosticul diferențial al durerii toracice însoțite de modificări de repolarizare electrocardiografică, în special atunci când tabloul clinic, biomarkerii și explorările imagistice nu pledează convingător pentru o etiologie coronariană.

Cuvinte-cheie: hernie hiatală, durere toracică, modificări ST-T, pseudo-ischemie, diagnostic diferențial, electrocardiogramă

SUMMARY

Introduction. Chest pain accompanied by electrocardiographic changes is primarily evaluated as a possible acute coronary syndrome, but certain digestive pathologies can mimic myocardial ischemia, especially large hiatal hernia, gastric dilatation, and intestinal obstruction.

Aim of the study. Synthesis of recent data from the literature regarding electrocardiographic changes encountered in hiatal hernia and other gastrointestinal pathologies, highlighting useful elements in the differential diagnosis with cardiovascular pathology.

Materials and methods. A narrative synthesis of the literature was conducted by analyzing articles identified in PubMed and Google Scholar, supplemented with contemporary guidelines and relevant international publications, published mainly between 2015–2025, regarding the evaluation of chest pain accompanied by electrocardiographic changes within the cardio-digestive interrelationship.

Results. The reviewed literature shows that some digestive disorders can mimic myocardial ischemia and can be associated with ST segment elevations, but also with repolarization abnormalities such as ST segment depression, deeply negative or

biphasic T waves in the precordial leads and, less frequently, apparently pathological Q waves. Large hiatal hernia is most frequently associated with pseudo-ischemic changes, through mediastinal compression, displacement of the heart and viscero-cardiac reflexes. Other entities relevant for the differential diagnosis are gastric dilatation, intestinal obstruction, gastroesophageal reflux disease and esophagitis. In the evaluation, the electrocardiogram and serial cardiac troponin testing remain essential, and echocardiography and thoraco-abdominal computer tomography (CT) can demonstrate extrinsic cardiac compression from the hiatal hernia. When gastric neoplasia is suspected, CT and endoscopic ultrasonography contribute to the characterization of the lesion and staging. Coronary calcium score in selected patients and diagnostic coronary angiography complete the algorithm.
Conclusions. Gastrointestinal pathology should be considered in the differential diagnosis of chest pain accompanied by electrocardiographic repolarization changes, especially when the clinical picture, biomarkers, and imaging studies do not convincingly argue for a coronary etiology.
Keywords: hiatal hernia, chest pain, ST-T changes, pseudo-ischemia, differential diagnosis, electrocardiogram

Introducere

În serviciile de urgență, durerea precordială este evaluată prioritar din perspectiva posibilității unui sindrom coronarian acut, deoarece întârzierea diagnosticului și a tratamentului se asociază cu creșterea morbidității și mortalității. În acest context, ghidurile actuale recomandă efectuarea rapidă a electrocardiogramei și determinarea seriată a troponinei cardiace, urmate de stratificarea riscului și de investigații suplimentare în funcție de probabilitatea clinică pre-test [1, 2]. Aceste situații sunt deosebit de relevante la pacienții vârstnici, la care comorbiditățile și polimedicația pot estompa prezentarea clasică. O categorie aparte sunt patologiile digestive, în special boala de reflux gastroesofagian și herniile hiatale voluminoase, care pot produce simptome anginoase și modificări de repolarizare în absența unei obstrucții coronariene acute [1-5].

Hernia hiatală este definită prin migrarea unei porțiuni a stomacului prin hiatusul esofagian în cavitatea toracică. Clasificarea clasică include patru tipuri: tip I (glisant), tip II (paraesofagian), tip III (mixt) și tip IV, în care în torace pot migra și alte organe abdominale [6, 7]. Deși majoritatea herniilor hiatale sunt asimptomatice sau se manifestă prin reflux, formele voluminoase pot determina compresie mediastinală și fenomene cardio-respiratorii, inclusiv dispnee, palpitații, intoleranță la efort, aritmii și modificări electrocardiografice [4, 6, 8, 9].

În literatura internațională sunt descrise cazuri și serii restrânse în care hernia hiatală a mimat infarctul miocardic acut cu supradenivelare ST, ischemia subendocardică sau un pattern de tip Wellens, iar normalizarea traseului electrocardiogramei (ECG) a fost observată după decompresie gastrică sau după tratamentul chirurgical al herniei [10-14]. Aceste observații susțin existența unor mecanisme mecanice, determinate de compresia și deplasarea inimii, dar și a unor mecanisme neurovegetative de tip reflex viscero-cardiac sau gastro-cardiac [15, 16, 17].

Deseori, afecțiunile gastrointestinale sunt asociate cu anomalii ale ECG, precum supradenivelarea segmentului ST, unde T profund inversate sau bifazice în derivațiile precordiale și, mai rar, unde Q aparent patologice. În diagnosticul diferențial trebuie incluse dilatarea gastrică, ocluzia intestinală, boala de reflux gastroesofagian, esofagita și alte urgențe abdominale, mai ales atunci când tabloul clinic este dominat de durere retrosternală sau disconfort toracic [15, 17-21].

Scopul prezentei lucrări de sinteză a fost analiza particularităților electrocardiografice raportate în patologia gastrointestinală, cu accent pe hernia hiatală, și formularea unor repere practice utile cardiologului în diagnosticul diferențial al durerii toracice de cauza extracardiacă.

Materiale și metode

Lucrarea de față reprezintă un articol de sinteză de tip narativ. Strategia de căutare a inclus bazele de date PubMed și Google Scholar, utilizând combinații de termeni precum: "hiatal hernia AND ECG", "gastrointestinal disease AND ST elevation", "pseudo-STEMI gastrointestinal", "Roemheld syndrome", "gastric dilatation electrocardiogram" și "chest pain differential diagnosis".

Au fost prioritizate publicațiile apărute în perioada 2015–2025, împreună cu ghidurile actuale pentru evaluarea durerii toracice și a sindroamelor coronariene acute. Lucrările mai vechi au fost păstrate atunci când au avut relevanță directă pentru mecanismele fiziopatologice sau pentru descrierea unor manifestări electrocardiografice clasice.

Selecția literaturii s-a desfășurat etapizat, prin identificarea studiilor potențial relevante, eliminarea duplicatelor, evaluarea titlurilor și a rezumatelor, urmată de analiza integrală a lucrărilor eligibile. Au fost excluse materialele duplicate, rezumatele fără text integral, articolele care nu răspundeau obiectivului lucrării și sursele care nu ofereau suficiente date privind tabloul clinic, contextul electrocardiografic sau verificarea diagnosticului. Deoarece prezenta lucrare este un articol de sinteză bazat exclusiv pe date deja publicate și nu include informații identificabile de pacient, nu a fost necesară aprobarea unui comitet de etică.

Rezultate

Analiza studiilor incluse a arătat că modificările electrocardiografice asociate cu patologia gastrointestinală sunt variate și, în anumite situații, pot evidenția o imagine sugestivă pentru ischemia miocardică acută. Cele mai frecvent descrise anomalii au fost reprezentate de modificări ale segmentului ST, exprimate prin supradenivelare sau subdenivelare, inversiunile profunde ori aspectul bifazic al

undei T în derivațiile precordiale, undele Q pseudopatologice, precum și tulburările de ritm și repolarizare ventriculară [1-5, 7-12, 14-27].

Patogeneza acestor modificări ECG la pacienții cu hernie hiatală rămâne incomplet clarificată, însă literatura menționează mai multe mecanisme posibile: 1) ischemie absolută prin compresia mecanică a arterelor coronare; 2) ischemie relativă indusă de creșterea presiunii intraventriculare într-un cord comprimat; și 3) iritație pericardică secundară procesului inflamator asociat esofagitei de reflux. De asemenea, s-a emis ipoteza că apropierea structurilor cardiace de electrozii precordiali poate modifica aspectul traseului electrocardiografic [15, 17, 24].

În general, literatura de specialitate sugerează că aceste modificări nu au un model unic, ci depind de tipul de boală digestivă, gradul de distensie sau compresie mediastinală și caracteristicile clinice ale pacientului. Cele mai bine documentate observații au fost raportate în cazul herniei hiatale voluminoase, mai ales atunci când stomacul migrează semnificativ în torace. În aceste situații, studiile au descris modificări electrocardiografice atribuite compresiei mecanice exercitate asupra cordului, deplasării acestuia în mediastin și posibilelor mecanisme reflexe viscero-cardiace. [16, 24].

Astfel, Hokamaki și colab. au descris modificări dinamice ale ECG care s-au ameliorat după decompresie și tratamentul chirurgical al herniei [11]. Rezultate similare au fost raportate de Zanini și colab., care au evidențiat inversiuni ale undei T în derivațiile anterioare, în absența ischemiei inductibile [14]. De asemenea, Narala și colab. și Gimenez și colab. au subliniat faptul că hernia hiatală de mari dimensiuni poate mima un infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) veritabil și trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al supradenivelării segmentului ST [10, 24]. Într-un raport mai recent, Ono și colab. au descris modificări ale undelor T cu aspect pseudo-hiperacut în contextul unei hernii hiatale gigante, cu remisia modificărilor după drenaj și corecție chirurgicală [13].

Din punct de vedere imagistic, ecocardiografia transtoracică poate evidenția compresia extrinsecă a atriului stâng, aspectul de pseudo-masă atrială sau, mai rar, un obstacol intraventricular dinamic, iar tomografia computerizată (CT) toracică sau toraco-abdominală confirmă poziționarea intratoracică a stomacului, deplasarea cordului și raporturile de compresie cu structurile cardiace [22, 24, 25, 28].

Khouzam și colab. au arătat că hernia hiatală poate simula ecocardiografic o pseudo-masă atrială stângă, iar Apard și colab. au descris la ecografia bedside o compresie extrinsecă a atriului stâng, ulterior confirmată prin CT toraco-abdominal [22, 25].

Un alt grup important de observații provine din cazurile de dilatație gastrică și ocluzie intestinală, în care distensia abdominală marcată a fost asociată cu modificări ECG spectaculoase, dar reversibile. Herath și colab. au raportat modificări dinamice de tip pseudo-STEMI în contextul distensiei gastrice și obstrucției intestinale, traseul electrocardiografic normalizându-se după rezolvarea cauzei abdominale [19]. În aceeași ordine de idei, Upadhyay și colab. au descris o supradenivelare ST inferolaterală reversibilă asociată cu ocluzie intestinală [20], iar Zhang și colab. au prezentat un caz de distensie gastrointestinală și ileus care a mimat infarctul miocardic acut cu supradenivelare ST [21]. Date similare au fost publicate și de Avidan și colab., care au raportat un model pseudo-STEMI anterolateral în dilatarea gastrică asociată cu ileus, cu remisie completă a modificărilor după laparotomie [18].

În boala de reflux gastroesofagian, inclusiv în formele asociate cu esofagită, literatura a raportat mai rar modele asemănătoare STEMI, însă a evidențiat mai frecvent modificări legate de reglarea autonomă și repolarizarea ventriculară. Milovanovic și colab. au demonstrat prezența disfuncției autonome cardiace la pacienții cu reflux gastroesofagian [5], iar Kaya și Barutçu au raportat modificări ale indicilor de repolarizare ventriculară, inclusiv prelungirea intervalului QT și creșterea intervalului T peak-T end [3]. În plus, analiza realizată de Javaid și colab., privind sindromul Roemheld, a evidențiat faptul că hernia hiatală, refluxul și distensia gastrointestinală pot fi asociate nu numai cu simptomatologie dureroasă toracică, ci și cu palpitații, extrasistole sau alte tulburări de ritm, aspect care poate îngreuna diagnosticul diferențial în practica clinică [16].

Per ansamblu, studiile incluse arată că patologia gastrointestinală poate fi asociată cu un spectru larg de modificări electrocardiografice, de la simple anomalii de repolarizare până la aspecte care pot imita ischemia miocardică acută. Această constatare susține necesitatea unei interpretări prudente a ECG-ului, întotdeauna în corelație cu datele clinice, biomarkerii necrozei miocardice și studiile imagistice.

Spectrul principalelor afecțiuni gastrointestinale asociate cu modificări ECG, mecanismele propuse și investigațiile utile pentru orientarea diagnosticului diferențial sunt sintetizate în Tabelul 1.

Discuții

Din perspectivă cardiologică, problema majoră nu este doar recunoașterea unui mimic ECG, ci și evitarea omisiunii unei ischemii reale. De aceea, evaluarea inițială trebuie să urmeze principiile ghidurilor actuale pentru durerea toracică: corelarea simptomelor cu ECG seriate, dinamica biomarkerilor și ecocardiografia pentru determinarea cineticii miocardice [1, 2, 29, 30]. Absența tulburărilor segmentare de cinetică în contextul unei troponine fără dinamică susține, de regulă, o etiologie extracardiacă, fără a o confirma însă în mod izolat.

La pacienții stabili, selectați, sau la cei cu probabilitate intermediară de boală coronariană, determinarea scorului de calciu coronarian (Agatston) poate oferi informații suplimentare privind sarcina aterosclerotică și poate să optimizeze stratificarea riscului [2, 29]. Totuși, această metodă nu reprezintă standardul de aur în conduita sindromului coronarian acut și nu trebuie utilizată ca metodă de triaj în situațiile cu durere toracică persistentă, modificări ECG

Tabelul 1. *Afecțiuni gastrointestinale relevante și principalele modificări ECG raportate*

Afecțiunea	Modificări ECG raportate	Mecanisme probabile	Investigații utile
Hernie hiatală voluminoasă	ST↑ tranzitoriu, unde T negative/bifazice, modificări ST-T, aritmii	Compresie cardiacă, deplasarea cordului, iritație pericardică, reflex viscero-cardiac	Troponine seriate, ecocardiografie, CT toracic/ toraco-abdominal, endoscopie, coronarografie selectivă
Dilatare gastrică / ocluzie intestinală	Pseudo-STEMI, modificări dinamice ST-T, bradicardie sau tahicardie	Distensie abdominală, compresie diafragmatică, modificări acute ale încărcării ventriculare	Radiografie/CT abdominal, monitorizare ECG, biomarkeri, evaluare chirurgicală
Boală de reflux gastro-esofagian / esofagită	Tulburări nespecifice de repolarizare, modificări ale indicilor de repolarizare ventriculară (QT)	Disfuncție autonomă, inflamație locală, hipersensibilitate esofagiană	ECG de control, ecocardiografie dacă este necesar, pH-metrie / endoscopie la indicație
Alte urgențe abdominale	Modificări ST-T nespecifice sau pattern pseudo-ischemic	Stres adrenergic, durere intensă, dezechilibre vegetative și metabolice	Examen clinic abdominal, ecografie / CT, bilanț biologic și cardiologic de excludere

Notă: *ST↑ – supradenivelare a segmentului ST; ST-T – segment ST și undă T; STEMI – infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; ECG – electrocardiogramă; CT – tomografie computerizată; QT – interval electrocardiografic QT*
Sursa: *Elaborat de autori pe baza [3-5, 13, 17, 19, 21].*

dinamice sau suspiciune clinică înaltă de ischemie miocardică acută. În asemenea cazuri, prioritară rămâne excluderea rapidă a unei ocluzii coronariene acute, prin corelarea datelor clinice cu ECG seriate, dinamica troponinelor, ecocardiografia și, atunci când este indicat, coronarografia diagnostică [1, 2].

În practică, caracteristicile care indică implicarea gastrointestinală includ relația simptomelor cu mesele, prezența disfagiei, regurgitației, meteorismului, durerii abdominale, a grețurilor sau a distensiei abdominale. Totuși, aceste indicii nu sunt suficiente în absența excluderii rapide a unui eveniment coronarian. De aceea, asocierea ECG cu ecocardiografia și biomarkerii cardiaci, iar ulterior cu explorări digestive și imagistice, este esențială pentru evitarea erorilor de diagnostic și pentru asigurarea unui prognostic favorabil [4, 5, 11, 13, 18, 19].

În situațiile în care tabloul clinic ridică suspiciunea unei leziuni tumorale gastrice, algoritmul imagistic trebuie extins. În cancerul gastric, CT cu contrast evidențiază frecvent îngroșarea focală sau circumferențială a peretelui gastric, neregularități parietale, adenopatii perigastrice și eventuale determinări metastatice, iar ultrasonografia endoscopică este utilă mai ales pentru aprecierea profunzimii invaziei parietale și a adenopatiilor locoregionale [27, 31, 32]. În situații rare, patologia neoplazică gastrointestinală poate mima afectarea cardiacă și prin metastazare; Konishi și colab. au descris un caz de adenocarcinom gastric cu metastază miocardică, în care ecocardiografia serială a evidențiat o masă progresivă la nivelul septului ventriculului stâng, asociată concomitent cu modificări ECG de tip infarct [26]. Ca metodă ultrasonografică complementară, ultrasonografia cu dublu contrast a demonstrat utilitate pentru stadializarea T preoperatorie a cancerului gastric, însă rolul său rămâne adjuvant față de CT și ultrasonografia endoscopică (EUS), nu substitutiv [33].

Datele sintetizate în această lucrare confirmă că hernia hiatală rămâne modelul cel mai clar de interacțiune cardio-digestivă cu expresie ECG. Totodată, dilatarea gastrică, ocluzia intestinală și refluxul gastroesofagian trebuie considerate în diagnosticul diferențial al durerii toracice, mai ales atunci când modificările electrocardiografice nu sunt însoțite de o dinamică tipică a biomarkerilor cardiaci. Dintre articolele internaționale cele mai apropiate de tabloul discutat se remarcă raportul lui Ono et al. privind hernia hiatală gigantică asociată cu pseudo-unde T hiperacute și articolul lui Zhang et al. despre distensia gastrointestinală care a mimat STEMI [13, 21].

În aceeași direcție, Brown și colab. au raportat în volvulusul gastric o compresie semnificativă a atriului stâng vizibilă ecocardiografic, cu confirmarea la CT a herniei intratoracice a stomacului și a raporturilor compresive asupra cordului, ceea ce susține valoarea ecocardiografiei ca metodă de orientare rapidă în patologia gastrointestinală cu expresie pseudo-cardiacă [23].

Prezența unei porțiuni importante a stomacului în cavitatea toracică poate genera atât manifestări cardiovasculare prin efect compresiv, cât și aspecte ecocardiografice atipice. În anumite incidențe, structura digestivă situată în vecinătatea atriului stâng poate fi interpretată eronat drept o formațiune intracardiacă. Asocierea cu dispnee sau sincopă poate complica suplimentar tabloul clinic, motiv pentru care o imagine ecocardiografică neobișnuită trebuie analizată în contextul simptomelor și al raporturilor anatomice evidențiate prin investigații imagistice complementare [25].

Prevalența raportată a cardiomiopatiei cirotice diferă în funcție de criteriile utilizate pentru aprecierea funcției miocardice. Meta-analiza realizată de Shahvaran și colab. a

evidențiat o prevalență de aproximativ 61% în studiile bazate pe criterii ecocardiografice convenționale, comparativ cu aproximativ 45% atunci când evaluarea a inclus imagistica Doppler tisulară (TDI). Aceste rezultate indică influența importantă a metodei de examinare asupra identificării disfuncției cardiace și impun prudență atunci când sunt comparate estimările provenite din studii care utilizeaza tehnici ecocardiografice diferite [34].

Deși complicațiile hemodinamice severe sunt rare, efectul mecanic al unei hernii hiatale voluminoase poate avea consecințe majore. Ohira și colab. au raportat un caz în care deplasarea intratoracică a stomacului a determinat compresia cordului, cu deteriorarea progresivă a statusului circulator până la stop cardiopulmonar. Cazul ilustrează potențialul unei hernii hiatale de mari dimensiuni de a produce, în circumstanțe particulare, nu doar manifestări pseudo-cardiace, ci și afectare hemodinamică severă [35].

Pe baza datelor analizate, reperele clinice și paraclinice care pot orienta diferențierea dintre ischemia miocardică și o cauză gastrointestinală sunt sintetizate în Tabelul 2.

Concluzii

În baza datelor analizate, patologia gastrointestinală trebuie considerată în diagnosticul diferențial al durerii toracice, mai ales în situațiile în care electrocardiograma sugerează ischemie, dar tabloul clinic, dinamica troponinelor și evaluarea imagistică nu susțin convingător un sindrom coronarian acut. Hernia hiatală voluminoasă rămâne entitatea digestivă cel mai frecvent asociată cu modificări electrocardiografice pseudo-ischemice, însă dilatarea gastrică, ocluzia intestinală, refluxul gastroesofagian și esofagita pot genera tablouri asemănătoare și pot complica evaluarea inițială.

Din această perspectivă, interpretarea ECG trebuie corelată cu biomarkerii cardiaci, iar ecocardiografia pentru aprecierea cineticii miocardice, scorul de calciu coronarian la pacienții hemodinamic stabili și coronarografia diagnostică în cazurile cu suspiciune ischemică persistentă pot orienta corect conduita și pot reduce atât riscul de supradiagnosticare, cât și pe cel de omitere a unei patologii coronariene reale și cu un prognostic nefavorabil.

Tabelul 2. *Repere practice pentru diagnosticul diferențial al durerii toracice cu modificări ECG*

Situație clinică	Elemente ce susțin ischemia miocardică	Elemente ce sugerează etiologia digestivă	Investigații de completare
ST↑ sau unde T profund negative, cu durere toracică acută	Simptome tipice, troponine în creștere, tulburări segmentare de cinetică	Biomarkeri fără dinamică, simptome digestive asociate, relație cu mesele	ECG seriate, ecocardiografie, coronarografie dacă suspiciunea rămâne înaltă
Suspiciune de hernie hiatală mare	Factori de risc coronarieni semnificativi și instabilitate hemodinamică neexplicată	Disfagie, reflux, sațietate precoce, imagine mediastinală posterioară	CT toracic / toraco-abdominal, endoscopie, evaluare chirurgicală selectivă
Pacient stabil, risc coronarian intermediar	Istoric sugestiv pentru angină sau testare anterioară pozitivă	Manifestări digestive predominante și biomarkeri negativi	Scor de calciu coronarian (Agatston), eventual CT coronarian
Distensie abdominală / ocluzie	Durere atipică, dar ECG foarte alarmant și context metabolic sever	Abdomen meteorizat, vărsături, abolirea tranzitului, ameliorare după decompresie	Radiografie/CT abdominal, consult chirurgical, monitorizare cardiacă

Notă: *ST↑ – supradenivelare a segmentului ST; ECG – electrocardiogramă; CT – tomografie computerizată.*
Sursa: *Elaborat de autori pe baza [6, 12, 13, 21, 25, 27, 33]*

Bibliografie

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
2. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;144(22):e368-e454. doi:10.1161/CIR.0000000000001030
3. Kaya H, Barutçu S. Gastroesophageal reflux disease is associated with abnormal ventricular repolarization indices. Turk J Gastroenterol. 2019;30(12):1021-1024. doi:10.5152/tjg.2019.181008
4. Krawiec K, Szczasny M, Kadej A, Piasecka M, Blaszczak P, Głowniak A. Hiatal hernia as a rare cause of cardiac complications - case based review of the literature. Ann Agric Environ Med. 2021;28(1):20-26. doi:10.26444/aaem/133583
5. Milovanovic B, Filipovic B, Mutavdzin S, et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol. 2015;21(22):6982-6989. doi:10.3748/wjg.v21.i22.6982

6. Fuchs KH, Kafetzis I, Hann A, Meining A. Hiatal Hernias Revisited-A Systematic Review of Definitions, Classifications, and Applications. Life (Basel). 2024;14(9):1145. doi:10.3390/life14091145
7. Kohn GP, Price RR, DeMeester SR, et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. Surg Endosc. 2013;27(12):4409-4428. doi:10.1007/s00464-013-3173-3
8. Abbood A, Al Salihi H, Parellada J, Madruga M, Carlan SJ. A Large Intrathoracic Hiatal Hernia as a Cause of Complete Heart Block. Case Rep Cardiol. 2021;2021:6697016. doi:10.1155/2021/6697016
9. Bhandari A, Woodruff R 3rd, Murthy A. A large hiatal hernia causing frequent premature ventricular contractions with bigeminy: A case report and review of literature. J Cardiol Cases. 2023;28(1):36-39. doi:10.1016/j.jccase.2023.03.002
10. Rubini Gimenez M, Gonzalez Jurka L, Zellweger MJ, Haaf P. A case report of a giant hiatal hernia mimicking an ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J Case Rep. 2019;3(3):ytz138. doi:10.1093/ehjcr/ytz138
11. Hokamaki J, Kawano H, Miyamoto S, et al. Dynamic electrocardiographic changes due to cardiac compression by a giant hiatal hernia. Intern Med. 2005;44(2):136-140. doi:10.2169/internalmedicine.44.136
12. Narala K, Banga S, Hsu M, Mungee S. Hiatal hernia mimicking ST elevation myocardial infarction. Cardiology. 2014;129(4):258-261. doi:10.1159/000367778
13. Ono H, Uetani T, Inaba S, et al. Pseudo-hyperacute T Waves in a Giant Hiatal Hernia. Intern Med. 2023;62(18):2681-2684. doi:10.2169/internalmedicine.1084-22
14. Zanini G, Seresini G, Racheli M, et al. Electrocardiographic changes in hiatal hernia: a case report. Cases J. 2009;2:8278. doi:10.4076/1757-1626-2-8278
15. Ceasovschih A, Șorodoc V, Covantsev S, et al. Electrocardiogram Features in Non-Cardiac Diseases: From Mechanisms to Practical Aspects. J Multidiscip Healthc. 2024;17:1695-1719. doi:10.2147/JMDH.S445549
16. Umair Javaid M, Ikrama M, Abbas S, et al. Exploring Roemheld syndrome: a comprehensive review with proposed diagnostic criteria. Untersuchung des Roemheld-Syndroms: eine umfassende Übersicht mit einem Vorschlag für Diagnosekriterien. Herz. 2024;49(6):448-455. doi:10.1007/s00059-024-05249-y
17. Khurana KV, Ranjan A. ST-Segment Elevation in Conditions of Non-cardiovascular Origin Mimicking an Acute Myocardial Infarction: A Narrative Review. Cureus. 2022;14(10):e30868. doi:10.7759/cureus.30868
18. Avidan Y, Tabachnikov V, Aker A. Gastric Dilatation Masquerading as Anterolateral ST-Elevation Myocardial Infarction. Cureus. 2023;15(7):e41442. Published 2023 Jul 6. doi:10.7759/cureus.41442
19. Herath HM, Thushara Matthias A, Keragala BS, Udeshika WA, Kulatunga A. Gastric dilatation and intestinal obstruction mimicking acute coronary syndrome with dynamic electrocardiographic changes. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16(1):245. doi:10.1186/s12872-016-0423-z
20. Upadhyay A, Chauhan S, Jangda U, Bodar V, Al-Chalabi A. Reversible Inferolateral ST-Segment Elevation Associated with Small Bowel Obstruction. Case Rep Med. 2017;2017:5982910. doi:10.1155/2017/5982910
21. Zhang J, Basrawala H, Patel S, et al. Gastrointestinal Distention Masquerading as ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. JACC Case Rep. 2020;2(4):604-610. Published 2020 Apr 15. doi:10.1016/j.jaccas.2020.02.016
22. Apard M, Pognonec C, Yordanov Y, Thiebaud PC. Left atrial compression by a large hiatal hernia: A rare cause of cardiac dysfunction. Am J Emerg Med. 2021;49:265-267. doi:10.1016/j.ajem.2021.06.038
23. Brown A, Austin D, Kanakala V. Cardiac compression due to gastric volvulus: an unusual cause of chest pain. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2017219595. doi:10.1136/bcr-2017-219595
24. Carmona-Puerta R, Pérez-Sanchez D, Pichardo-Ureña JM, Rodríguez-Monteagudo JL, Lorenzo-Martínez E. The cardiovascular effects of large hiatal hernias: a narrative review of cases and studies. Postgrad Med. 2024;136(4):358-365. doi:10.1080/00325481.2024.2360886
25. Khouzam RN, Akhtar A, Minderman D, Kaiser J, D'Cruz IA. Echocardiographic aspects of hiatal hernia: A review. J Clin Ultrasound. 2007;35(4):196-203. doi:10.1002/jcu.20312
26. Konishi S, Kojima T, Ichiyanagi K, et al. A case of double cancers with myocardial metastasis mimicking acute myocardial infarction both on an electrocardiogram and on Tc-99m-MIBI myocardial SPECT. Ann Nucl Med. 2001;15(4):381-385. doi:10.1007/BF02988248
27. Kwak S, Duncan M, Johnston FM, et al. Cross-sectional imaging of gastric cancer: pearls, pitfalls and lessons learned from multidisciplinary conference. Abdom Radiol (NY). 2024;49(12):4400-4415. doi:10.1007/s00261-024-04392-8
28. Salvati L, Atesler S, Valla M. Une cause rare d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST de type 2 : compression cardiaque et obstruction intraventriculaire gauche par une volumineuse hernie hiatale [A rare cause of type 2 non-ST-elevation myocardial infarction: Cardiac compression and left ventricular obstruction by a giant hiatal hernia]. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2020;69(5):311-316. doi:10.1016/j.ancard.2020.09.004
29. Obisesan OH, Osei AD, Uddin SMI, Dzaye O, Blaha MJ. An Update on Coronary Artery Calcium Interpretation at Chest and Cardiac CT. Radiol Cardiothorac Imaging. 2021;3(1):e200484. doi:10.1148/ryct.2021200484
30. Riley RF, Batchelor WB, Goldstein JA, et al. The 2021 AHA/ACC Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: An Interventionalist's Viewpoint. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2022;1(3):100305. doi:10.1016/j.jscai.2022.100305

31. Giandola T, Maino C, Marrapodi G, et al. Imaging in Gastric Cancer: Current Practice and Future Perspectives. Diagnostics (Basel). 2023;13(7):1276. doi:10.3390/diagnostics13071276
32. Ziogas DI, Kalakos N, Manolakis A, et al. Endoscopic Ultrasound (EUS) in Gastric Cancer: Current Applications and Future Perspectives. Diseases. 2025;13(8):234. doi:10.3390/diseases13080234
33. Zhang X, Yao J, Zhang Y, Huang X, Wang W, Huang H. Updated Evaluation of the Diagnostic Performance of Double Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Preoperative T Staging of Gastric Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. Front Oncol. 2022;12:844390. doi:10.3389/fonc.2022.844390
34. Shahvaran SA, Menyhárt O, Csedrik L, Patai ÁV. Diagnosis and Prevalence of Cirrhotic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. Curr Probl Cardiol. 2021;46(10):100821. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100821
35. Ohira S, Okada Y, Ishida Y, Akiyama S. Cardiopulmonary arrest secondary to compression of the heart owing to esophageal hiatal hernia: a case report. Acute Med Surg. 2020;7(1):e615. doi:10.1002/ams2.615

Recepționat – *01.04.2026*, **Acceptat pentru publicare** – *19.08.2026*
Autor corespondent: *Nadejda Șușu, rnadea873@gmail.com*
Declarația de conflict de interese: *Autorii declară lipsa conflictului de interese.*
Declarația de finanțare: *Autorii declară lipsa de finanțare.*
Contribuția autorilor: *Nadejda Șușu - Conceptualizare, Selecția literaturii, Redactarea versiunii inițiale; Viorica Ochișor - Supervizare, Revizuire critică, Validarea formei finale; Ecaterina Argint - Supervizare, Revizuire critică, Validarea formei finale.*
Citare: *Șușu N, Ochișor V, Argint E. Modificări electrocardiografice în patologia gastrointestinală: accent pe hernia hiatală [Electrocardiographic changes in gastrointestinal disease: focus on hiatal hernia]. Arta Medica. 2026;99(2):e2026008. doi: 10.5281/zenodo.22016937*

Review article

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.22235904 · UDC: 616.153.922-056.7-07-08

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ: IMPORTANȚA RECUNOAȘTERII PRECOCE A UNEI BOLI SILENȚIOASE

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: THE IMPORTANCE OF EARLY RECOGNITION OF A SILENT DISEASE

Tatiana Nistor, Mădălina Costin, Viorica Ochișor, Ecaterina Argint

Departamentul de Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Obiective. Acest articol de sinteză își propune să sintetizeze dovezile științifice actuale din literatura de specialitate privind hipercolesterolemia familială cu accent pe mecanismele genetice și fiziopatologice, criteriile de diagnostic, evaluarea riscului cardiovascular și strategiile terapeutice, în vederea optimizării practicii clinice și a prevenției cardiovasculare.

Metode. A fost realizată o sinteză narativă a literaturii de specialitate, cu prioritate pentru ghiduri internaționale, documente de consens, studii clinice, meta-analize și studii observaționale relevante identificate în PubMed/MEDLINE, Cochrane Library și prin consultarea listelor bibliografice ale publicațiilor selectate. Au fost urmărite mecanismele genetice și fiziopatologice, diagnosticul, evaluarea riscului și tratamentul hipercolesterolemiei familiale.

Rezultate. Analiza literaturii bazate pe dovezi arată că hipercolesterolemia familială este determinată predominant de mutații ale genelor receptorului pentru lipoproteine cu densitate joasă (LDLR), apolipoproteina B (APOB) și convertaza proproteică subtilizină/kexină de tip 9 (PCSK9), care conduc la clearance deficitar al colesterolului asociat lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C) și la expunere cumulativă crescută încă din copilărie. Studiile observaționale și genetice confirmă legătura directă între nivelurile crescute de LDL-C și riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură, independent de alți factori tradiționali. Ghidurile internaționale recomandă utilizarea criteriilor clinice standardizate pentru diagnostic, iar datele din diverse studii demonstrează că screeningul familial crește semnificativ rata de identificare a cazurilor nediagnosticate și permite inițierea precoce a tratamentului.

Rezultatele studiilor clinice randomizate și ale meta-analizelor indică faptul că statinele în doză maximă tolerată reprezintă terapia de primă linie și determină reduceri semnificative ale LDL-C, iar asocierea cu ezetimib produce un efect aditiv suplimentar. Inhibitorii PCSK9 s-au dovedit eficienți în obținerea unor reduceri suplimentare ale LDL-C la pacienții care nu ating țintele terapeutice prin terapia convențională sau care prezintă intoleranță la statine. Dovezile disponibile arată că atingerea țintelor stricte de LDL-C recomandate de ghidurile ESC, precum și reducerea procentuală semnificativă a LDL-C conform recomandărilor American Heart Association/ American College of Cardiology (AHA/ACC), sunt asociate cu o scădere substanțială a riscului de evenimente cardiovasculare majore. Inițierea precoce și menținerea pe termen lung a terapiei hipolipemiante sunt corelate cu reducerea progresiei aterosclerotice și cu îmbunătățirea prognosticului cardiovascular la pacienții cu hipercolesterolemie familială.

Concluzii. Hipercolesterolemia familială este o patologie genetică asociată cu risc cardiovascular crescut, determinat de expunerea precoce și persistentă la valori ridicate ale LDL-C. Diagnosticarea timpurie, screeningul familial și inițierea precoce a terapiei hipolipemiante intensive, conform ghidurilor internaționale, sunt esențiale pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare și îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.

Cuvinte-cheie: hipercolesterolemie familială, screening în cascadă, LDL-C, statine, inhibitori PCSK9

SUMMARY

Objective. This literature review aims to synthesize the current scientific evidence in the literature on familial hypercholesterolemia, with a focus on genetic and pathophysiological mechanisms, diagnostic criteria, cardiovascular risk assessment, and treatment strategies, with a view to optimizing clinical practice and cardiovascular prevention.

Material and methods. A narrative review of the literature was conducted, prioritizing international guidelines, consensus statements, clinical trials, meta-analyses, and relevant observational studies identified in PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library, and the reference lists of selected publications. Genetic and pathophysiological mechanisms, diagnosis, risk assessment, and treatment of familial hypercholesterolemia were reviewed.

Results. Evidence-based literature analysis shows that familial hypercholesterolemia is predominantly caused by mutations in the genes of the low-density lipoprotein receptor (LDLR), apolipoprotein B (APOB), and proprotein

convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) genes, which lead to impaired low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) clearance and increased cumulative exposure from childhood. Observational and genetic studies confirm the direct link between elevated LDL-C levels and the risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease, independent of other traditional factors. International guidelines recommend the use of standardized clinical criteria for diagnosis, and data from various studies demonstrate that family screening significantly increases the rate of identification of undiagnosed cases and allows early initiation of treatment.
The results of randomized clinical trials and meta-analyses indicate that statins at the maximum tolerated dose are first-line therapy and cause significant reductions in LDL-C, and the combination with ezetimib produces an additional effect. PCSK9 inhibitors have been shown to be effective in achieving additional LDL-C reductions in patients who do not achieve therapeutic targets with conventional therapy or who are intolerant to statins. Available evidence shows that achieving the strict LDL-C targets recommended by the ESC guidelines, as well as significant percentage reductions in LDL-C according to the AHA/ACC recommendations, are associated with a substantial reduction in the risk of major cardiovascular events. Early initiation and long-term maintenance of lipid-lowering therapy are correlated with reduced atherosclerotic progression and improved cardiovascular prognosis in patients with familial hypercholesterolemia.
Conclusions. Familial hypercholesterolemia is a genetic pathology associated with increased cardiovascular risk, determined by early and persistent exposure to high LDL-C values. Early diagnosis, family screening and early initiation of intensive lipid-lowering therapy, according to international guidelines, are essential for reducing the risk of cardiovascular events and improving long-term prognosis.
Keywords: familial hypercholesterolemia, cascade screening, LDL-C, statins, PCSK9 inhibitors

Introducere

Importanța hipercolesterolemiei familiale în prevenția cardiovasculară

Hipercolesterolemia familială (HF) este cea mai frecventă tulburare genetică care predispune pentru patologie cardiovasculară aterosclerotică prematură din cauza expunerii cumulative pe tot parcursul vieții la niveluri crescute de colesterol cu densitate joasă (LDL-C). Prezența unei variante de HF este asociată cu un risc de boală coronariană de 2 ori mai mare, chiar și la LDL-C moderat crescut. Cercetările recente sugerează că HF nediagnosticată poate fi asociată cu un risc mai mare de deces prematur în comparație cu persoanele sănătoase [1]. Fiind un factor de risc independent și sever pe parcursul vieții, HF poate determina complicații severe: boală coronariană, infarct miocardic fatal sau non-fatal, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular cerebral, stenoză aortică, boală arterială periferică, deces de cauză cardiovasculară. Screeningul și diagnosticul optim al HF sunt primordiale în prevenirea evenimentelor cardiovasculare premature [2]. Progresele în terapia hipolipemiantă, incluzând statinele, ezetimibul și agenții biologici de ultimă generație, au extins semnificativ posibilitățile de control al LDL-C, facilitând atingerea țintelor terapeutice recomandate de ghidurile ESC/EAS (European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society) [3]. Rolul scăderii LDL-C în reducerea riscului de boală cardiovasculară este una dintre cele mai investigate și bine stabilite relații din medicina modernă. Reducerea cu 1 mmol/L (~39 mg/dL) a LDL-C se corelează cu scăderea riscului de evenimente cardiovasculare cu 20–25%, indiferent de nivelul inițial de LDL-C, iar la pacienții cu HF beneficiul absolut este cu mult mai mare [4].

Motivația definirii ca urgență preventivă

Hipercolesterolemia familială nu este doar un LDL-C mare, ci reprezintă o prioritate majoră de prevenție, ce necesită intervenție pe termen lung. Recunoașterea și tratamentul precoce previne infarctul și salvează ani de viață. Fiecare an fără tratament crește ireversibil povara aterosclerotică. Conceptul de urgență preventivă derivă din existența unei ferestre de timp în care inițierea tratamentului modifică radical pronosticul, iar întârzierea terapiei reduce beneficiul absolut. Un diagnostic de HF implică automat risc pentru rudele de gradul I, fiind o urgență preventivă multigenerațională, motiv pentru care screeningul în cascadă are eficiență și cost-eficacitate ridicată.

Obiective

Acest articol de sinteză își propune să sintetizeze dovezilor științifice actuale din literatura de specialitate privind hipercolesterolemia familială cu accent pe mecanismele genetice și fiziopatologice, criteriile de diagnostic, evaluarea riscului cardiovascular și strategiile terapeutice, în vederea optimizării practicii clinice și a prevenției cardiovasculare.

Materiale și metode

A fost realizată o sinteză narativă a literaturii de specialitate privind hipercolesterolemia familială. Literatura a fost identificată prin căutări efectuate în PubMed/MEDLINE, ScienceDirect și Google Scholar, precum și prin resursele disponibile prin HINARI. Au fost utilizați individual și în combinație termeni precum „familial hypercholesterolemia", „LDL cholesterol", „genetic testing", „cascade screening", „cardiovascular risk", „statins", „ezetimibe", „PCSK9 inhibitors" și „lipid-lowering therapy". Au fost prioritizate ghidurile și documentele de consens internaționale, studiile clinice, meta-analizele, studiile observaționale și articolele de sinteză relevante pentru mecanismele genetice și fiziopatologice, diagnosticul, evaluarea riscului cardiovascular și tratamentul hipercolesterolemiei familiale. Au fost consultate suplimentar listele bibliografice ale publicațiilor selectate pentru identificarea unor surse relevante. Selecția finală a publicațiilor s-a realizat în funcție de relevanța pentru obiectivele articolului și actualitatea informațiilor. Data ultimei căutări bibliografice: 24 august 2026.

Rezultate

Definiția hipercolesterolemiei familiale

Hipercolesterolemia familială (HF) este o tulburare

genetică a metabolismului lipoproteinelor, caracterizată prin valori crescute ale LDL-C încă de la naștere și prin risc de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură. Majoritatea formelor monogenice sunt determinate de variante patogene în LDLR, APOB sau PCSK9 și prezintă transmitere autosomal dominantă, cu exprimare fenotipică dependentă de numărul și severitatea alelelor afectate. Variantele bialelice determină, de regulă, forma homozigotă, mai severă; rar, variantele bialelice LDLRAP1 produc o formă autosomal recesivă. Clasificarea Fredrickson descrie fenotipul lipoproteic, nu etiologia genetică: HF corespunde în mod obișnuit fenotipului IIa. Tipurile IIb și III nu trebuie considerate forme ale HF [2, 6].

În clasificarea Fredrickson, fenotipul IIa se caracterizează prin creșterea predominantă a LDL. Fenotipul IIb include creșterea LDL și VLDL, iar tipul III corespunde disbetalipoproteinemiei. Aceste fenotipuri nu sunt echivalente cu diagnosticul genetic de HF.

Tip I – chilomicroni;

Tip IIa – beta lipoproteine (LDL);

Tip IIb – beta (LDL) și pre-beta (VLDL - very low- density lipoprotein) lipoproteine;

Tip III – boala beta-extinsă („broad beta disease”);

Tip IV – pre-beta lipoproteine (VLDL);

Tip V – chilomicroni și VLDL.

HF a avut o influență imensă asupra biologiei moleculare, treisprezece cercetători care au studiat colesterolul au primit Premiul Nobel, ale căror experimente asupra receptorului lipoproteinelor cu densitate mică (LDL-R) la pacienții cu HF au definit prototipul endocitozei mediate de receptori [5].

Cele trei mutații genetice principale cunoscute în HF sunt clasificate ca defecte ale LDLR, apolipoproteina B (ApoB) sau proprotein convertază subtilisină/Kexină tip 9 (PCSK9). Pacienții pot prezenta mutații homozigote sau heterozigote, ceea ce va determina severitatea bolii și vârsta de debut a manifestărilor bolilor cardiovasculare [5]. HF reprezintă o formă monogenică de dislipidemie, caracterizată prin creșterea marcată a colesterolului LDL-C, încă din copilărie. Spre deosebire de dislipidemiile multifactoriale, în care nivelurile LDL-C sunt influențate predominant de factori de mediu și stil de viață, HF se asociază cu valori ale LDL-C, de obicei, ≥ 190mg/dL la adulți, în absența hipertrigliceridemiei, și cu un risc semnificativ crescut de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură (ASCVD) [6].

Prevalența globală și regională

HF este de 2 ori mai frecventă în populația generală decât se considera anterior; 1 din 250 are HF heterozigotă (HeFH) și 1 din 300.000 HF homozigotă (HoFH) [6]. Totuși, poate ajunge până la 1 din 67 în unele grupuri etnice, cum ar fi populația africană, canadienii francezi și libanezii [7]. HF este clasificată drept o afecțiune de Nivel 1 de către Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, ceea ce înseamnă că există dovezi foarte puternice că Boala aterosclerotică cardiovasculară poate fi prevenită. Cu toate acestea, doar aproximativ 10% dintre pacienții care suferă de HF le este stabilit diagnosticul [6]. Per se, dislipidemia nu provoacă niciun simptom, de aceea rata de diagnostic este scăzută în multe țări, cu discrepanța majoră între prevalența și diagnostic. Subdiagnosticarea prelungește perioada de expunere la LDL-C mare, care crește riscul de evenimente cardiovasculare și necesită tratamente costisitoare și spitalizări repetate [7].

Rolul genelor LDLR, APOB, PCSK9

Întrucât HF este o tulburare a metabolismului LDL-C, este important să înțelegem procesul de bază al acestei căi. Particulele LDL sunt alcătuite dintr-o moleculă apoB100, care învelește un nucleu de esteri de colesterol și triacilgliceroli, împreună cu cantități mai mici de alte specii lipidice. În mod normal, aceste particule se leagă de receptorii LDL exprimați pe suprafața ficatului prin intermediul moleculei lor apoB. Legarea particulei LDL de receptorul său induce o internalizare rapidă a complexului receptor–particulă LDL în compartimentul endozomal al celulei, unde lipoproteina este descompusă în lipidele și aminoacizii constituenți. Receptorul LDL este apoi fie reciclat înapoi în membrana plasmatică, fie redirecționat către un lizozom și degradat, astfel încât receptorul LDL nu mai este disponibil. Prin urmare, defectele în oricare dintre aceste procese pot provoca potențial HF. Orice defect al genei LDLR duce la pierderea funcției receptorilor LDL, rezultând o captare redusă a particulelor LDL din circulație cu creșterea nivelului acestuia. Mutațiile genei LDLR care cauzează HF se găsesc pe întreaga lungime a genei [8]. Aproximativ 80% până la 85% din HF este determinată de mutații ale genei LDLR, fiind identificate până în prezent peste 1200 de mutații. Absența receptorilor LDL funcționali sau sinteza receptorilor ineficienți duce la o eliminare deficitară a LDL-C din plasmă. Mutațiile missense (mutații punctiforme cu înlocuirea unui nucleotid cu altul, care determină modificări în structura și funcția proteinei) ale genei APOB determină imposibilitatea legării LDL-C de receptorul său pentru a realiza endocitoza acestuia și reprezintă încă 5% până la 10% din HF. Mutațiile de tip „gain-of-function” în PCSK9 (participă la degradarea receptorului LDL) reprezintă aproximativ 1%. Rareori, mutațiile în LDLRAP1, care codifică proteina adaptoare 1 a LDLR, provoacă o formă autozomal recesivă de HF [6]. HF heterozigotă (mono-alelică) (HeFH): este determinată de mutații în genele LDLR, APOB sau PCSK9 moștenite de la un singur părinte. HF homozigotă (bi-alelică) (HoFH): este datorată variantelor bialelice, moștenite de la ambii părinți care cauzează în mod clasic dislipidemii distincte [9].

HF homozigotă poate fi clasificată ca:

a. Homozigotă reală (HoFH): când aceeași mutație afectează ambele alele ale uneia dintre genele majore asociate cu HF (LDLR, APOB sau PCSK9);

b. Heterozigotă compusă: când mutații diferite situate pe alele diferite afectează una dintre genele majore asociate cu HF;

c. Heterozigotă combinată: când mutații diferite afectează două gene diferite legate de HF [10].

Mecanismele de acumulare LDL-C

Dovezi recente au confirmat că evenimentul declanșator al aterogenezei este acumularea de LDL și alte lipoproteine bogate în colesterol la nivelul peretelui arterial [3]. Procesul patogen al aterosclerozei începe cu disfuncția celulelor

endoteliale, ducând la acumularea și oxidarea particulelor LDL-C, activarea celulelor endoteliale și recrutarea monocitelor în intima peretelui arterial. În stadiul incipient al aterogenezei, macrofagele diferențiate fagocitează LDL-ul oxidat și formează celule spumoase. Celulele imune, cum ar fi celulele T, contribuie la progresia formării striurilor adipoase. Ulterior, celulele musculare netede din stratul mediu migrează și proliferează în intimă, iar matricea extracelulară, cum ar fi colagenul, se degradează. Se dezvoltă necroza și calcificarea, rezultând o stabilitate redusă a plăcilor aterosclerotice și, în cele din urmă, ruptura acestora. Ulterior, se activează trombocitele cu formarea trombilor în stadiul avansat al aterosclerozei. LDL-ul oxidat a fost considerat în mod convențional principalul factor determinant al aterogenezei [11].

Conceptul de povara LDL pe durata vieții

Deși nivelurile actuale de LDL-C ghidează de obicei terapia, se sugerează că expunerea cumulativă la LDL-C oferă o estimare mai precisă a riscului cardiovascular la persoanele cu HF, de aceea sunt importante, nu doar nivelurile actuale. Povara LDL-C reflectă expunerea cumulativă a organismului la LDL-C peste un nivel de referință considerat fiziologic, integrând atât magnitudinea creșterii LDL-C, cât și durata acestei expuneri, se exprimă ca produsul dintre excesul mediu de LDL-C (mmol/L) față de valoarea de referință și numărul de ani de expunere (mmol/L x ani). Deoarece placa aterosclerotică se dezvoltă în timp, iar durata și magnitudinea expunerii totale la LDL-C la nivelul peretelui arterial definesc riscul de boală cardiovasculară, care este mai mare în comparație cu persoanele fără mutație, cu niveluri actuale similare de LDL-C. Studiile recente au arătat că estimarea încărcăturii de LDL-C oferă o predicție a riscului mai bună la pacienții cu HF decât nivelurile individuale de LDL-C și că fiecare creștere de 75 mM-ani a încărcăturii LDL-C este asociată cu o dublare a volumului total al plăcii. Deși pentru populația generală au fost sugerate praguri teoretice pentru încărcătura de LDL-C la care riscul de infarct miocardic începe să crească (125 mM-ani sau 5000 mg/dL-ani) și o încărcătură medie de LDL-C la care apare infarctul (210 mM-ani sau 8000 mg/dL-ani), nu se știe dacă aceste valori prag pot fi relevante pentru pacienții cu HF [12].

Fenotipul clinic

Hipercolesterolemia familială evoluează frecvent fără simptome. Xantoamele tendinoase și arcul cornean prematur pot apărea în forma heterozigotă, iar în forma homozigotă depunerile lipidice extravasculare sunt de obicei mai precoce și mai extinse [13]. La persoanele cu forma HeFH, valorile LDL-C din sânge sunt cuprinse în mod obișnuit între 5 și 13 mmol/L (190 - 500 mg/dL), iar boala coronariană se manifestă, de regulă, înaintea vârstei de 55 de ani la bărbați și 60 de ani la femei. În schimb, pacienții cu HoFH, prezintă concentrații de LDL-C ce depășesc în general 13 mmol/L (500 mg/dL), suferind de afecțiuni cardiovasculare premature [14]. Profilul lipidic poate fi similar în mai multe tipuri de dislipidemii, gradul de suprapunere depinzând de gravitatea mutației genetice, de prezența altor modificări genetice concomitente și de factorii de mediu. Din acest motiv, stabilirea diagnosticului pe baza tabloului clinic poate fi dificilă, semnele fizice specifice fiind rare, în principal prezentate de xantoame tendinoase sau arcul cornean în HF (figura 1) și xantoamele palmare, plate sau tuberoase în disbetalipoproteinemie sau pancreatita recurentă încă din copilărie în chilomicronemia familială datorată deficitului de lipoproteinlipază. Însă, lipsa acestor stigmate nu exclude existența bolii.

Figura 1. *Arcul cornean la un pacient cu HF din activitatea clinică (IMSP Institutul de Cardiologie).*

Severitatea manifestărilor depinde de gena cu mutație și urmează de obicei ordinea LDLR>APOB>PCSK9. Și în cadrul mutațiilor "gain-of-function" ale PCSK9 există, de asemenea, variabilitate, în funcție de prezența variantei p.(Asp374Tyr), care generează un fenotip mai sever. În ciuda faptului că unii pacienți prezintă un fenotip clinic sugestiv pentru HF, testul genetic este negativ. În general, cu cât nivelurile de LDL-C sunt mai mari, cu atât este mai probabil să se găsească o mutație într-o genă cauzală pentru HF, așadar recomandarea pentru testarea genetică pentru suspiciunea de HF monogenică ar fi niveluri de LDL-C 6,2 mmol/L (240 mg/dL). Formele homozigote mai puțin frecvente sau HF bialelică, sunt mai severe, cu niveluri de LDL-C > 10,34 mmol/L (400 mg/dL), boli cardiovasculare mai premature, xantoame precoce, chiar din copilărie. Hipercolesterolemia poligenică (HP) este un diagnostic diferențial al HF monogenice, care cuprinde suma diferitelor mutații punctuale sau polimorfisme nucleotidice unice (SNP) în genele implicate în metabolismul lipidic, care, izolat, au un efect mic asupra concentrațiilor de LDL-C, dar împreună generează hipercolesterolemii primare cu valori ale LDL-C uneori similare cu cele din formele monogenice. Hipercolesterolemia multifactorială izolată sau hiperlipidemia combinată multifactorială se întâlnește adesea cu niveluri de LDL-C ≥ 3,36 mmol/L (130 mg/dL) sau colesterol non-HDL ≥ 4,13 mmol/L (160 mg/dL) (non-HDL include toate lipoproteinele aterogene: LDL-C, VLDL-C, IDL-C, lipoproteina (a)) [15].

Evenimente coronariene, cerebrovasculare și boala arterială periferică

În studiile anterioare din era pre-statinelor, riscul cumulativ de evenimente coronariene fatale și non-fatale până la vârsta de 60 de ani era de 50% la bărbați și 30% la femei, dacă aceștia nu erau tratați [16]. În studiul SAFEHEART, prevalența BCVA (boala cardiovasculară aterosclerotică) a fost de 3 ori

mai mare la pacienții cu HF confirmată molecular, comparativ cu rudele lor neafectate, arătând diferențe semnificative în manifestările clinice coronariene [14]. HoFH provoacă frecvent și stenoză aortică, atât valvulară, cât și supravalvulară, din cauza depunerii de lipide în valvele aortice și în rădăcina aortică. Prevalența HeFH este mai mare la pacienții cu IM, de la ~5% la pacienții cu vârsta <60 de ani până la aproape 20% la pacienții cu vârsta <45 de ani [16].

Diagnosticul hipercolesterolemiei familiale. Criterii clinice (DLCN, Simon Broome)

Diagnosticul de HF poate fi stabilit în baza criteriilor clinice sau genetice. Pacienții cu HF prezintă frecvent un nivel semnificativ crescut de LDL-C, niveluri normale ale trigliceridelor și un nivel redus de colesterol lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C) [16]. Există criterii de diagnostic specifice: conform Societății Europene de Cardiologie, Scorul Dutch Lipid Clinic Network (DLCNS) (tabelul 1) și criteriile Registrului Simon Broome din Regatul Unit (tabelul 2), care combină parametri genetici, clinici, biochimici și moleculari, sunt criteriile cele mai frecvent utilizate pentru diagnosticul HeFH [13].

Un instrument de diagnostic alternativ, mai puțin specific, pentru diagnosticul HeFH este testul United States-Make Early Diagnostics to Prevent Early Deaths (US-MEDPED), bazat doar pe puncte specifice vârstei pentru colesterolul total sau criteriile recomandate de experții Asociației Naționale de Lipide (tabelul 3) [13].

Diagnosticul clinic al HF se pune adesea după un eveniment cardiovascular prematur sau după descoperirea întâmplătoare a unor niveluri plasmatice foarte crescute de LDL-C la pacienții cu antecedente familiale de hipercolesterolemie și/sau evenimente cardiovasculare premature, împreună cu constatări fizice sugestive (de exemplu, xantoame tendinoase și arc cornean). Ghidurile actuale recomandă testarea genetică moleculară doar pentru a confirma un diagnostic clinic de HF sau ca parte a unui program de screening genetic al rudelor de gradul întâi [14]. Nivelul optim de lipide variază în funcție de vârstă, sex și alți factori de risc ai individului, dar în general, pentru stabilirea diagnosticului se recomandă următoarele intervale:

- Colesterol LDL: ≤ 2,58 mmol/L (100 mg/dL)
- Colesterol HDL: ≥ 1,03 mmol/L (40 mg/dL) pentru

Tabelul 1. *Criteriile de diagnostic Dutch Lipid Clinic Network pentru hipercolesterolemia familială [3].*

Criteriile	Punctaj
Istoric familial	
Rudă de gradul I cu boală coronariană sau vasculară prematură (bărbați < 55 ani, femei < 60 ani) sau rudă de gradul I cu LDL-C peste percentila 95	1
Rudă de gradul I cu xantoame tendinoase și/sau arc cornean, sau copii < 18 ani cu LDL-C peste percentila 95	2
Antecedente personale	
Pacient cu boală coronariană prematură (bărbați < 55 ani, femei < 60 ani)	2
Pacient cu boală vasculară cerebrală sau periferică prematură (bărbați < 55 ani, femei < 60 ani)	1
Examen fizic	
Xantoame tendinoase	6
Arc cornean sub vârsta de 45 ani	4
LDL-C (fără tratament)	
LDL-C > 8,5 mmol/L (> 326 mg/dL))	8
LDL-C 6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
LDL-C 5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
LDL-C 4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analiza ADN	
Mutații funcționale la nivelul genelor LDLR, Apo-B sau PCSK9	8
HF certă necesită >8p	
HF probabilă necesită 6-8p	
HF posibilă necesită 3-5p	

Notă: *LDL-C – colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; Apo-B – apolipoproteina B; PCSK9 – convertaza proproteică subtilizină/kexină de tip 9; LDLR – gena receptorului pentru lipoproteine cu densitate joasă; HF – hipercolesterolemie familială; p – puncte.*

Tabelul 2. *Criteriile Registrului Simon Broome din Regatul Unit pentru hipercolesterolemia familială [13].*

Criterii	Probabilitate
• Adulți: Col-tot > 7,5 mmol/L (290 mg/dL) (sau LDL-C > 4,9 mmol/L (189,5 mg/dL)) • Copii: Col-tot > 6,7 mmol/L (259,1 mg/dL) sau LDL-C > 4mmol/L (154,7 mg/dL) ȘI • Xantoame tendinoase la pacient sau rudă de gr.I/II, SAU alternativ • Prezența mutației LDLR, ApoB sau PCSK9	Definită
• Adulți: Col-tot > 7,5 mmol/L (290 mg/dL) (sau LDL-C > 4,9 mmol/L (189,5 mg/dL)) • Copii: Col-tot > 6,7 mmol/L (259,1 mg/dL) sau LDL-C > 4 mmol/L (154,7 mg/dL) ȘI • Istoric familial de infarct miocardic < 50 ani la rudă de gr. II sau < 60 ani la rudă gr. I SAU alternativ • Istoric familial de Col-tot > 7,5 mmol/L (290 mg/dL) la rudă de gr. I/ II	Posibilă

Notă: *Pentru a converti LDL-C din mmol/L în mg/dL, înmulțiți cu 38,67.*
Notă: *Col-tot – colesterol total; LDL-C – colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; ApoB – apolipoproteina B; PCSK9 – convertaza proproteică subtilizină/kexină de tip 9; LDLR – gena receptorului pentru lipoproteine cu densitate joasă; gr. – gradul.*

Tabelul 3. *Criterii orientative pentru evaluarea hipercolesterolemiei familiale la copii și adulți.*

Copii și adolescenți	Adulți
Suspiciune de HF: LDL-C persistent ≥4,1 mmol/L (160 mg/dL), după excluderea cauzelor secundare. Praguri mai mici pot fi relevante în prezența unui părinte cu HF sau a unei variante familiale cunoscute.	Suspiciune de HF: LDL-C netratat ≥4,9 mmol/L (190 mg/dL), mai ales în asociere cu antecedente familiale sau boală cardiovasculară prematură.
Screening universal al profilului lipidic la 9–11 ani; evaluare de la vârsta de 2 ani când există istoric familial important sau factori majori de risc, conform recomandărilor pediatrice americane citate.	Evaluare clinică prin criterii validate (DLCN/Simon Broome), excluderea cauzelor secundare și, când este disponibilă și indicată, testare genetică.
La copilul cu un părinte diagnosticat, screeningul în cascadă trebuie efectuat indiferent de prezența simptomelor.	La identificarea unui caz index se recomandă screeningul în cascadă al rudelor biologice de gradul I

Notă: *LDL-C – colesterol asociat lipoproteinelor cu densitate joasă; HF – hipercolesterolemie familială.*

bărbați și ≥ 1,29 mmol/L (50 mg/dL) pentru femei
- Trigliceride: <1,7 mmol/L (<150 mg/dL)
- Colesterol total: ≤ 5,17 mmol/L (200 mg/dL) [7]

În absența unui studiu genetic definitiv sau a unui rezultat neconcludent (de exemplu, pentru variante cu semnificație incertă), această afecțiune poate fi totuși diagnosticată clinic dacă există hipercolesterolemie severă cu xantoame tendinoase la proband sau la o rudă de gradul I, sau în prezența unui LDL-C >6,4 mmol/L (250 mg/dL) la proband sau la o rudă de gradul I plus un model de hipercolesterolemie dominantă, cu transmitere verticală multigenerațională și aproximativ 50% rude de gradul I afectate, cu un singur părinte afectat [9]. Lipoproteina(a) – Lp(a) conține aproximativ 30-45% colesterol în fiecare moleculă, iar la persoanele cu Lp(a) >50 mg/dL, formula Friedewald utilizată pentru estimarea nivelurilor de LDL-C nu diferențiază colesterolul din LDL de cel din Lp(a), astfel poate supraestima nivelurile cu 20-40% la cei cu niveluri foarte ridicate de Lp(a). Mai exact, un pacient poate părea cu un fenotip sever de HF, când de fapt o parte importantă din LDL-C este colesterolul provenit din Lp(a). Acest lucru este important în cazul HF, deoarece pacienții sunt de obicei diagnosticați pe baza nivelurilor de LDL-C peste un anumit prag. Prin urmare, nivelurile ridicate de Lp(a) pot contribui nu numai la riscul ridicat în HF, ci pot fi și cauza fenotipului HF. Lp(a) crescută poate mima fenotipul de hipercolesterolemie familială prin supraestimarea LDL-C calculat, conducând la supradiagnostic și supraestimarea riscului cardiovascular. Pacienții cu HF au demonstrat niveluri plasmatice crescute de Lp(a); cu toate acestea, mecanismele implicate și rolul LDL- R în eliminarea Lp(a) sunt încă un subiect de dezbatere și controversă. Datele raportate în literatura de specialitate indică faptul că pacienții cu HoFH au avut niveluri de Lp(a) de 2 ori mai mari decât cei cu HeFH, iar aceștia din urmă au avut, de asemenea, niveluri de Lp(a) semnificativ mai mari în comparație cu subiecții fără HF [17].

În studiul SAFEHEART, care a inclus 1960 de pacienți cu HF și 957 de rude neafectate, nivelurile mediane de Lp(a) și procentul de cazuri cu Lp(a) > 50 mg/dL au fost mai mari la pacienții cu HF, comparativ cu rudele lor neafectate (23,6 mg/dL vs. 21,9 mg/dL și 29,3% vs. 22,2%, p<0,0001, respectiv). Studiile ulterioare au arătat că pacienții cu diagnostic clinic de HF au niveluri mai mari de Lp(a)

comparativ cu populația generală, precum și comparativ cu subiecții hipercolesterolemici fără HF; cu toate acestea, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește nivelurile de Lp(a) între pacienții cu sau fără o variantă patogenă în LDLR sau alte gene înrudite [17]. Conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie, măsurarea Lp(a) ar trebui luată în considerare cel puțin o dată în viața fiecărui adult, fie la primul profil lipidic, fie la următorul. Nivelurile de Lp(a) pot crește după menopauză, iar o a doua măsurare este rezonabilă, în special dacă nivelurile premenopauzale au fost la limită [18]. Este important ca lipoproteina(a) să nu fie confundată cu lipoproteina alfa (HDL – colesterolul cu densitate înaltă); în realitate, Lp(a) este o particulă aterogenă înrudită cu LDL.

Testarea genetică nu este implementată pe scară largă, în principal din cauza costului său. Screeningul HF este considerat un bun exemplu în care se poate realiza medicina personalizată, iar screeningul pediatric al HF a fost recent recunoscut de Portalul Comisiei Europene pentru Cele Mai Bune Practici în Sănătate Publică ca fiind una dintre cele mai eficiente strategii în prevenirea bolilor netransmisibile [19].

Societatea Internațională de Ateroscleroză (IAS) a propus o definiție a HF severă (incluzând atât HeFH, cât și HoFH), potențial asociată cu un risc cardiovascular crescut, bazată pe trei criterii:

1) niveluri de LDL-C la prezentare (LDL-C netratat) singure sau în combinație cu alte afecțiuni cu risc crescut (de exemplu, vârstă > 40 de ani fără tratament, fumat, sex masculin, Lp(a) > 75 nmol/L (50 mg/dL), niveluri de HDL-C < 1 mmol/L (40 mg/dL), hipertensiune arterială, diabet zaharat, antecedente familiale de HF precoce la rude de gradul întâi [< 55 de ani la bărbați și < 60 de ani la femei], boală renală cronică și indice de masă corporală >30 kg/m2);

2) prezența aterosclerozei subclinice avansate (adică scorul CAC > 100 unități Agatston sau > percentila 75 pentru vârstă și sex, plăci evaluate cu angiografie computerizată având > 50% obstrucție sau plăci neobstructive în mai mult de un vas); și

3) prezența bolilor cardiovasculare aterosclerotice manifeste clinic. Conform acestei definiții, HF severă este diagnosticată atunci când este îndeplinit cel puțin unul dintre aceste trei criterii. Cu toate acestea, utilitatea și fiabilitatea acestei definiții pentru identificarea pacienților cu HF cu un fenotip mai sever și un risc cardiovascular potențial mai mare au fost puse sub semnul întrebării [14].

Screeningul familial în cascadă. Principii și metode

HF îndeplinește criteriile Organizației Mondiale a Sănătății pentru screeningul populațional. În 2012, Biroul de Genomică în Sănătate Publică (Office of Public Health Genomics) al Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) a desemnat HF ca fiind una dintre cele trei afecțiuni de nivel 1 pentru adulți pentru care se recomandă screeningul familial în cascadă, utilizând testarea ADN. Screeningul în cascadă presupune începerea cu un proband diagnosticat cu o afecțiune genetică autosomal dominantă și efectuarea urmăririi și testării sistematice a rudelor de gradul I și extins pentru a identifica cazuri suplimentare [20]. Ca exemplu al eficacității sale, un program de screening în cascadă din Olanda, a ajutat la identificarea a 70% din cazuri la nivel național [21]. Conform raportului din Best Practice Portal, pot fi efectuate diferite tipuri de screening:

- screening în cascadă,
- screening în cascadă inversă – se începe cu copiii prin screening pediatric, apoi se investighează părinții și familia,
- screening selectiv/oportunistic- se face în contexte specifice, istoric familial de patologie cardiovasculară prematură, nivel ridicat de LDL-C și
- screening universal – testarea tuturor copiilor și adulților dintr-o populație [19].

Stratificarea riscului cardiovascular. Particularități ale riscului în HF

Conceptul susținut în Ghidurile ESC/EAS din 2019 este menținut și în actualizarea din 2025, conform căruia riscul absolut estimat al unei persoane de a avea un eveniment cardiovascular acut ar trebui utilizat pentru a ghida intensitatea scăderii LDL-C. Beneficiul clinic al scăderii LDL-C depinde de reducerea obținută; prin urmare, persoanele cu risc cardiovascular mai mare necesită o scădere mai intensă. Iar reducerea riscului cardiovascular care poate fi obținută prin scăderea nivelurilor lipidice aterogene pare a fi mai mare la vârste mai tinere. De exemplu, conform ghidului ESC/EAS 2025, pentru fiecare scădere cu 1 mmol/L a LDL-C are loc o scădere proporțională medie a riscului cu 20%, este un număr constant obținut prin cercetări și se aplică indiferent de riscul inițial al pacientului. Astfel încât la o persoană cu risc cardiovascular absolut inițial de 20%, posibilitatea de a dezvolta evenimente cardiovasculare aterosclerotice acute scade la 16% (reducerea relativă este de 20%, iar absolută este de 4%), comparativ cu o persoană cu risc cardiovascular inițial de 10%, reducerea va fi până la 8% (reducerea relativă aceeași de 20%, iar absolută va fi de doar 2%). Cu cât riscul inițial este mai mare, cu atât beneficiul absolut este mai crescut ("lower is better"). Actualizarea din 2025 recomandă utilizarea scorurilor de risc precum SCORE2 și SCORE2-OP (în loc de algoritmul SCORE) pentru estimarea riscului de a face infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic sau un eveniment cardiovascular aterosclerotic fatal în următorii 10 ani la persoanele fără boli cardiovasculare (BCV) cu vârsta cuprinsă între 40 și 89 de ani. SCORE2 și SCORE2-OP sunt calibrate pentru patru grupuri de țări (risc CV scăzut, moderat, ridicat și foarte ridicat) pe baza ratelor naționale de mortalitate prin BCV. În HF, scorurile convenționale de estimare a riscului cardiovascular (SCORE-2, SCORE-2OP) subestimează riscul real, deoarece nu iau în considerare expunerea cumulativă pe parcursul vieții la valori marcant crescute ale LDL-C. Conform ghidurilor ESC/EAS, pacienții cu HF sunt considerați cel puțin cu risc cardiovascular înalt, iar în prezența bolii cardiovasculare aterosclerotice sau a factorilor de risc majori, cu risc foarte înalt [18].

Pragul de manifestare a evenimentelor cardiovasculare (liniile roșii) variază la pacienții cu HF în funcție de încărcătura cumulativă a LDL-C (axa X), în funcție de nivelurile circulante de LDL-C (pantă) și de timp (axa y), dar și în funcție de o interacțiune complexă a diferiților modificatori ai

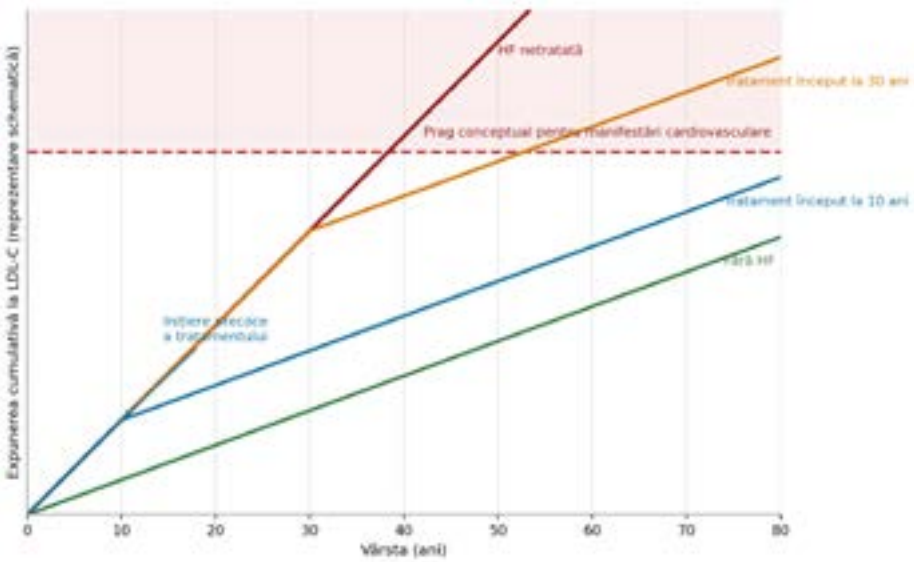

Figura 2. *Model conceptual al relației dintre expunerea cumulativă la LDL-C, momentul inițierii tratamentului și pragul manifestărilor cardiovasculare. Elaborare grafică originală pe baza conceptului descris în [14].*

riscului cardiovascular (figura 2). Totodată, este vizibil faptul că intervenția precoce prin terapia de scădere a LDL-C poate întârzia semnificativ apariția evenimentelor cardiovasculare. Recent, au fost propuși doi algoritmi de predicție a riscului cardiovascular specifici pentru HeFH. Unul este Montreal-FH-SCORE (MFHS), care a apărut în 2017. MFHS a combinat valorile numerice atribuite celor mai puternici cinci predictori independenți ai bolilor cardiovasculare în populația respectivă (adică vârsta, sexul, fumatul, hipertensiunea arterială și nivelurile LDL-C netratate) și s-a dovedit a fi un instrument precis pentru predicția riscului cardiovascular. Pacienții cu un MFHS ridicat (>20) au avut un risc de 10,3 ori mai mare de a prezenta evenimente cardiovasculare decât pacienții cu un MFHS mai mic. Cu toate acestea, MFHS a fost dezvoltat pentru a prezice retrospectiv evenimente cardiovasculare prevalente, dar nu incidente. În plus, a fost validat într-o populație mică de HeFH, care a inclus doar pacienți cu mutații LDLR cauzatoare de HF. Prin urmare, acuratețea sa predictivă trebuie evaluată în studii prospective mai ample ale pacienților cu HeFH purtători și mutații non-LDLR, înainte de a putea fi aplicată pe scară largă în predicția riscului cardiovascular la pacienții cu HeFH [14]. Al doilea algoritm de predicție a riscului specific pacienților cu HeFH, este ecuația de risc SAFEHEART, care a fost construită prin combinarea a 8 elemente (vârsta, sexul masculin, antecedentele de evenimente cardiovasculare anterioare, hipertensiune arterială, indicele de masă corporală crescut, fumatul activ, nivelurile netratate de LDL-C și Lp(a)) identificate printre predictorii independenți ai evenimentelor cardiovasculare incidente în populația respectivă. S-a raportat că acest algoritm estimează evenimentele cardiovasculare incidente cu o precizie mai ridicată decât alți algoritmi predictivi validați în populația generală. În consecință, ecuația de risc SAFEHEART a demonstrat o calibrare și o performanță mai bune. Cu toate acestea, trebuie luate în considerare două limitări principale: perioada scurtă de urmărire a studiului în care această ecuație a fost validată, face ca utilizarea sa să nu fie fiabilă pentru prezicerea riscului pe o perioadă de 10 ani și necesitatea validării externe în alte populații cu HeFH [14]. Recent, un scor de risc genetic pentru prezicerea riscului de boli cardiovasculare (GRSCAD) specific populației cu HeFH a fost validat la 725 de pacienți de la Institutul de cercetări clinice din Montréal. Acest scor, bazat pe 192 de mutații de tipul SNP cu o asociere semnificativă cu boala coronariană, a prezis semnificativ evenimentele cardiovasculare prevalente (OR 1,80; 95%, CI 1,14–2,85; P = 0,01) chiar și după ajustarea pentru factorii de risc cardiovascular. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că valoarea sa predictivă a fost evaluată retrospectiv într-o populație canadiană mică cu HF. Prin urmare, fiabilitatea sa trebuie evaluată și în studii prospective mai ample ale populațiilor multietnice cu HF [14].

Evaluarea riscului la copii și adulți

Este crucial să se ia în considerare diagnosticul de HF la copiii cu LDL-C persistent > 4,1 mmol/L (160 mg/dL), la adulții cu LDL-C > 4,9 mmol/L (190 mg/dL) (în special dacă există antecedente familiale) și la toți pacienții cu patologie aterosclerotică cardiovasculară precoce. Screeningul universal al lipidelor la copiii cu vârste cuprinse între 9 și 11 ani, așa cum este recomandat de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI), Academia Americană de Pediatrie (AAP), Asociația Americană a Inimii (AHA), Asociația Națională a Lipidelor (NLA) și Colegiul American de Cardiologie (ACC), are potențialul de a îmbunătăți substanțial depistarea cazurilor. Acesta permite cea mai bună diferențiere între cei cu și fără HF și evită rezultatele eronate cauzate de modificările tranzitorii ale nivelului de LDL-C, care apar fiziologic în timpul pubertății. Screeningul lipidelor mai devreme, la vârsta de 2 ani, este recomandat dacă un copil are un istoric familial puternic de patologie cardiovasculară cu debut precoce (bărbați, cu vârsta < 55 de ani; femei, cu vârsta < 65 de ani)

la un părinte, bunic, mătușă, unchi sau frate/soră; un părinte cu un colesterol total > 6,2 mmol/L (240 mg/dL); sau dacă copilul are factori de risc cardiac subiacenți, cum ar fi diabetul zaharat sau obezitatea [13].

Limitările scorurilor clasice de risc

Algoritmii existenți pentru predicția riscului cardiovascular care au fost validați în populațiile generale (de exemplu, graficele de risc European SCORE) nu sunt adecvați pentru a evalua riscul cardiovascular în populația cu HF. Cu siguranță, din cauza creșterii pe tot parcursul vieții a nivelurilor de LDL-C în rândul pacienților cu HF, aceștia ar subestima considerabil riscul real de boli cardiovasculare la această populație cu risc crescut. Indiferent de caracteristicile lor individuale, toți algoritmii disponibili pentru stratificarea riscului cardiovascular specifici populației cu HF (adică MFHS, SAFEHEART Risk Equation și GRSCAD) au unele limitări comune în ceea ce privește aplicabilitatea lor clinică [14].

Strategii terapeutice actuale

Depistarea și tratamentul precoce al HF sunt recomandate pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare. Scopul tratamentului este de a reduce LDL-C cu 50% față de nivelurile inițiale. Modificarea stilului de viață, terapia hipolipemiantă, afereza LDL și, în cazuri rare, transplantul hepatic sunt terapiile de bază pentru scăderea LDL-C la pacienții cu HF. Datele din literatura de specialitate indică faptul că o proporție considerabilă dintre pacienții cu HF care iau medicamente pentru colesterol nu ating nivelurile dorite în termen de 2 ani de la diagnosticare. Cel mai frecvent motiv invocat pentru controlul inadecvat al nivelului de colesterol al pacienților a fost „acceptarea" unui nivel suboptimal de LDL-C de către medicul curant, iar alte cauze ale controlului inadecvat includ dozarea incorectă a medicamentelor și vârsta târzie la diagnosticare.

Dintre terapiile medicale noi, inhibitorii PCSK9 sunt cele mai promițătoare. Inhibitorii PCSK9 sunt anticorpi monoclonali injectabili care se leagă de proteina PCSK9, blocându-i activitatea și creșterea numărului de receptori LDL, care va capta LDL-C circulant. Reprezentanți ai acestei clase sunt Evolocumab și Alirocumab. Studiul DESCARTES de fază III a prezentat recent date de urmărire la 52 de săptămâni care au comparat Evolocumab și placebo la pacienții deja tratați cu terapii standard de scădere a lipidelor. Datele arată o reducere cu 57% a LDL-C în grupul Evolocumab comparativ cu placebo. Un alt argument în sprijinul acestei clase de medicamente este studiul ODYSSEY, care a randomizat pacienți heterozigoți cu HF, tratați cu Alirocumab sau placebo. Rezultatele au arătat că Alirocumab a redus LDL-C cu 49% față de valoarea inițială, în timp ce grupul placebo a înregistrat o creștere cu 9% a LDL-C. Impresionant este că, în această populație cu HF, procentul de pacienți care au atins LDL-C-ul țintă a fost de 70-80% [22]. Mai mult, analiza post-hoc a unui studiu separat ODYSSEY Long Term a fost remarcabilă pentru o reducere în jumătate a evenimentelor cardiovasculare adverse majore în grupul Alirocumab față de placebo, un rezultat semnificativ statistic (rata evenimentelor a fost 1,7% vs 3,3%) [23]. Când modificările stilului de viață se dovedesc inadecvate și intervențiile farmaceutice fie nu sunt tolerate, fie pacientul nu răspunde adecvat la ele, afereza lipoproteinelor poate fi utilizată pentru a elimina LDL-ul circulant, împreună cu alte particule aterogene. Ședințele de afereză durează de obicei 3 ore și sunt efectuate în medie la fiecare două săptămâni pentru pacienții cu HeFH și la fiecare 7–10 zile pentru pacienții cu HoFH [24].

Totodată, au fost dezvoltate mai multe terapii țintite noi, cu anticorpi monoclonali și terapii țintite pe ARN, iar unele sunt testate pentru a atinge obiectivele LDL-C pentru pacienții cu HF cu risc crescut/foarte ridicat, așa cum este recomandat de ghidurile ESC/EAS 2016-2019 [22]. În acest sens, a fost conceput tratamentul special pentru HoFH cu un inhibitor selectiv al proteinei microsomale de transfer al trigliceridelor (MTP) - Lomitapida. Deoarece mecanismul său de acțiune este independent de receptorul LDL, aspect deosebit de important în formele severe de boală, Lomitapida reduce asamblarea și secreția hepatică a lipoproteinelor care conțin apolipoproteina B, ceea ce va determina în consecință o scădere a concentrațiilor circulante de LDL-C. Avantajul acestor terapii este că oferă medicilor posibilitatea implementării medicinei personalizate și adaptarea tratamentului în funcție de profilul genetic și caracteristicile clinice individuale [25].

Managementul non-farmacologic

Intervențiile asupra stilului de viață sunt recomandate tuturor pacienților cu HF și completează, fără a înlocui, tratamentul hipolipemiant. Sunt indicate o alimentație de tip mediteraneean, reducerea grăsimilor saturate și eliminarea grăsimilor trans, activitate fizică regulată, control ponderal și renunțarea la fumat. Recomandările trebuie individualizate în funcție de vârstă, comorbidități și riscul cardiovascular. Restricțiile alimentare rigide privind colesterolul nu trebuie prezentate ca substitut al terapiei farmacologice la persoanele cu HF [18, 25].

Terapia farmacologică

Apariția statinelor în urmă cu peste 30 de ani a marcat un progres esențial în domeniul medicamentelor care scad LDL-C. În ultimii 20 de ani, au apărut o serie de medicamente noi care vizează combaterea bolii cardiovasculare aterosclerotice. Schema de tratament necesară și răspunsul individual la acest tratament variază în funcție de heterogenitatea genetică și fenotipică a HF, hipercolesterolemia autosomal recesivă răspunzând mai robust la tratament. Statinele sunt agenți farmacologici de primă linie în tratamentul HF; s-a demonstrat că acestea reduc mortalitatea cardiovasculară. Ghidurile actuale recomandă terapia maximă cu statine pentru a reduce nivelurile de LDL-C cu cel puțin 50% față de valorile inițiale. Terapia trebuie inițiată cu o statină cu potență mare la cea mai mare doză tolerată. Înaintea tratamentului se recomandă evaluarea profilului lipidic și a transaminazelor; CK se determină în special când există simptome musculare sau factori predispozanți. În ciuda terapiei agresive cu statine, la majoritatea pacienților cu HF, chiar și cele mai mari doze din cele mai puternice statine nu produc o reducere a LDL-C cu mai mult de 50%. La acești

pacienți, asocierea unui inhibitor al absorbției colesterolului, Ezetimib, oferă eficacitate mai mare. Ezetimibul este un inhibitor selectiv al absorbției colesterolului provenit din alimentație, rezultând o creștere a nivelului receptorilor hepatici LDL și o eliminare crescută a particulelor LDL din circulație. Statinele și Ezetimibul administrate împreună potențează reducerea LDL-C cu 10–40%. Răspunsul variabil se datorează probabil diferențelor în ceea ce privește cantitatea de activitate reziduală a receptorilor LDL funcționali, pacienții cu receptori inactivi având un răspuns limitat la medicamentele care funcționează prin mecanisme care implică creșterea nivelului receptorilor LDL. Într-un raport, ezetimibul a contribuit la o reducere suplimentară de 15% a nivelurilor de LDL-C atunci când a fost adăugat la rosuvastatină 40 mg. Însă mulți pacienți necesită terapie suplimentară, inclusiv sechestranți ai acizilor biliari, pentru a atinge obiectivele terapeutice. Transplantul hepatic ortotopic este o opțiune excepțională, cu potențial de corectare metabolică pentru pacienții cu HF homozigotă care nu pot atinge niveluri optime de LDL după tratamentul farmacologic și pentru cei care nu pot tolera afereza lipidică. Transplantul hepatic înlocuiește ficatul la pacienții cu receptori disfuncționali, permițând o normalizare aproape completă a metabolismului lipoproteinelor. Afereza lipoproteinelor produce reduceri importante, dar tranzitorii, ale lipoproteinelor aterogene și poate încetini progresia bolii; tratamentul trebuie repetat și asociat terapiei farmacologice maxime tolerate. Primul transplant de ficat și inimă pentru HF homozigotă a avut loc în 1984 la o fetiță de șase ani cu boală coronariană severă [26]. La pacienții cu hipercolesterolemie primară severă (LDL-C mai mare de 190 mg/dL (>4,9 mmol/L)) fără boală cardiovasculară aterosclerotică ASCVD concomitentă, se va începe terapia cu doze mari de statine (sau statină de intensitate moderată + ezetimib) pentru a atinge un obiectiv LDL-C de < 100 mg/dL; dacă acest obiectiv nu este atins sau se înregistrează creșteri extreme de LDL-C, se va lua în considerare adăugarea unui inhibitor PCSK9 [27].

Dacă ținta nu poate fi atinsă cu doza maximă tolerată de statine și ezetimib sau atunci când există contraindicații/intoleranță, poate fi luată în considerare adăugarea acidului bempedoic, în funcție de riscul individual și de recomandările ghidului. Acesta este un cetoacid cu lanț lung, care inhibă ATP citrat-liaza, o enzimă citosolică implicată în metabolismul și sinteza lipidelor și glucidelor. Blocarea acestei enzime crește expresia receptorilor LDL hepatici și reduce concentrația LDL-C. Programul CLEAR a cuprins patru studii de fază 3: (1) CLEAR Tranquility (la pacienți intoleranți la statine); (2) CLEAR Harmony (pacienți cu LDL-C ≥ 70 mg/dL în ciuda terapiei cu statine cu doză maximă tolerată); (3) CLEAR Wisdom (pacienți cu ASCVD, HeFH sau ambele, aflați sub tratament optim cu statine); și (4) CLEAR Serenity (pacienți intoleranți la statine cu ASCVD și LDL-C controlat inadecvat). Aceste studii indică faptul că rezultatele privind siguranța și eficacitatea persistă timp de 2,5 ani la pacienții cu hipercolesterolemie și ASCVD și/sau HeFH. S-a demonstrat că acidul bempedoic reduce eficient LDL-C în comparație cu un placebo, ducând la îmbunătățirea rezultatelor globale și a rezultatelor cardiovasculare pe termen lung pentru pacienții cu ASCVD deja stabilită sau cei cu risc crescut [28]. Conform actualizării din 2025 a ghidului pe dislipidemii din 2019, la pacienții cu HF homozigotă, la care statinele și inhibitorii PCSK9 au o eficacitate redusă, poate fi luat în considerare tratamentul cu Evinacumab, un anticorp monoclonal împotriva ANGPTL3 (angiopoietin-like 3), care a demonstrat beneficii potențiale cu o reducere a LDL-C cu aproape 50% [18].

Țintele terapeutice

Principalele obiective terapeutice în tratamentul hiperlipidemiei, conform ghidurilor AHA/ACC, sunt axate pe scăderea nivelului de LDL-C pentru a reduce riscul de boli cardiovasculare aterosclerotice. Se recomandă evaluarea aderenței și răspunsului procentual la hipolipemiante și modificările stilului de viață prin măsurarea repetată a lipidelor la 4 până la 12 săptămâni după inițierea tratamentului cu statine sau ajustarea dozei, repetată la fiecare 3 până la 12 luni, la necesitate. Răspunsul terapiei inițiate se evaluează prin calcularea reducerii procentuale a nivelurilor de LDL-C comparativ cu valorile inițiale. O valoare a lipoproteinei(a) ≥50 mg/dL (≥125 nmol/L) reprezintă un modificator al riscului cardiovascular și poate susține intensificarea controlului global al factorilor de risc; statinele nu reduc în mod direct Lp(a) [18, 27].

S-a acordat o atenție deosebită rezultatelor metaanalizelor care confirmă reducerea dependentă de doză a bolii cardiovasculare cu agenți hipolipemianți; cu cât reducerea absolută a LDL-C este mai mare, cu atât reducerea riscului cardiovascular este mai mare. Există o variabilitate individuală considerabilă în răspunsul LDL-C la tratament, care este considerată în mod tradițional pentru a susține o abordare personalizată a managementului. La pacienții cu HF cu risc foarte mare de boală cardiovasculară aterosclerotică datorată antecedentelor de BCV aterosclerotică sau prezenței unui alt factor de risc major, obiectivele LDL-C sunt o reducere cu ≥ 50% de la nivelul inițial și un nivel al LDL-C < 1,4 mmol/L (55 mg/dL). În absența BCV aterosclerotice sau a unui alt factor de risc major, pacienții cu HF sunt încadrați la risc înalt, iar obiectivele sunt reducerea LDL-C cu ≥50% față de valoarea inițială și atingerea unui LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) [25]. Există și obiective secundare care au fost definite pentru nonHDL-C și pentru ApoB; acestea primesc o clasificare moderată, deoarece nu au fost studiate pe larg în studii clinice randomizate. Obiectivul specific pentru nonHDL-C ar trebui să fie cu 0,8 mmol/L (30 mg/dL) mai mare decât obiectivul corespunzător pentru LDL-C; ajustarea terapiei hipolipemiante în conformitate cu aceste obiective secundare poate fi luată în considerare la pacienții cu risc cardiovascular foarte ridicat după atingerea unui obiectiv pentru LDL-C, deși avantajele clinice ale acestei abordări în ceea ce privește rezultatele rămân de studiat.

Recomandări pentru ținte secundare:

1. non-HDL-C < 2,2 mmol/L (< 85 mg/dL), < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) și < 3,4 mmol/L (< 130 mg/dL) la persoanele cu risc cardiovascular foarte ridicat, ridicat și

moderat, respectiv;

2. ApoB < 65 mg/dL, < 80 mg/dL și < 100 mg/dL la persoanele cu risc cardiovascular total foarte ridicat, ridicat și moderat, respectiv [27].

Concluzii

Hipercolesterolemia familială reprezintă o afecțiune genetică frecventă, dar subdiagnosticată, caracterizată printr-o expunere cumulativă crescută la LDL-C încă din copilărie, ceea ce determină un risc semnificativ de boală cardiovasculară aterosclerotică prematură. Analiza datelor actuale evidențiază faptul că povara lipidică pe parcursul vieții constituie un determinant major al pronosticului, depășind importanța valorilor lipidice izolate. Diagnosticul precoce, bazat pe criterii clinice standardizate și confirmat prin testare genetică, rămâne esențial pentru reducerea întârzierilor terapeutice. Implementarea sistematică a screeningului familial în cascadă se dovedește a fi o strategie eficientă și cost-eficientă pentru identificarea cazurilor nediagnosticate, contribuind la prevenția multigenerațională a bolii cardiovasculare.

Managementul optim al pacienților cu hipercolesterolemie familială necesită o abordare complexă, care include intervenții asupra stilului de viață și terapii farmacologice intensive. Statinele în doze maxime tolerate, asociate cu ezetimib și, atunci când este necesar, cu inhibitorii PCSK9 sau alte terapii inovatoare, permit atingerea țintelor terapeutice recomandate și reduc semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare majore.

În concluzie, HF trebuie considerată o veritabilă urgență de prevenție cardiovasculară. Creșterea gradului de conștientizare, dezvoltarea programelor de screening și aplicarea consecventă a ghidurilor internaționale sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului pe termen lung și reducerea poverii bolii la nivel populațional.

Bibliografie

1. Zhang Y, Dron JS, Bellows BK, et al. Familial Hypercholesterolemia Variant and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Cholesterol. JAMA Cardiol. 2024;9(3):263-271. doi:10.1001/jamacardio.2023.5366
2. Vaezi Z, Amini A. Familial Hypercholesterolemia. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2026. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556009/
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
4. Mhaimeed O, Burney ZA, Schott SL, Kohli P, Marvel FA, Martin SS. The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better. Am J Prev Cardiol. 2024;18:100649. doi:10.1016/j.ajpc.2024.100649
5. Khera AV, Hegele RA. What Is Familial Hypercholesterolemia, and Why Does It Matter?. Circulation. 2020;141(22):1760-1763. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046961
6. Loh WJ, Watts GF. The Inherited Hypercholesterolemias. Endocrinol Metab Clin North Am. 2022;51(3):511-537. doi:10.1016/j.ecl.2022.02.006
7. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/
8. Humphries SE, Futema M. Genetic Determinants of the Familial Hypercholesterolaemia Phenotype. Ann Hum Genet. 2025;89(5):293-304. doi:10.1111/ahg.12594
9. Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2022;16(6):813-821. doi:10.1016/j.jacl.2022.09.006
10. Marusic T, Sustar U, Sadiq F, et al. Genetic and Clinical Characteristics of Patients With Homozygous and Compound Heterozygous Familial Hypercholesterolemia From Three Different Populations: Case Series. Front Genet. 2020;11:572176. doi:10.3389/fgene.2020.572176
11. Tam FC, Lin MQ, Lam TH, Tse HF, Wong CK. Atherosclerotic plaque, cardiovascular risk, and lipid-lowering strategies: a narrative review. Front Cardiovasc Med. 2025;12:1659228. doi:10.3389/fcvm.2025.1659228
12. Melnes T, Bogsrud MP, Christensen JJ, et al. LDL cholesterol burden in elderly patients with familial hypercholesterolemia: Insights from real-world data. Am J Prev Cardiol. 2025;22:100986. doi:10.1016/j.ajpc.2025.100986
13. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc. 2019;8(24):e013225. doi:10.1161/JAHA.119.013225
14. Bianconi V, Banach M, Pirro M; International Lipid Expert Panel (ILEP). Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. Trends Cardiovasc Med. 2021;31(4):205-215. doi:10.1016/j.tcm.2020.03.004
15. Sánchez-Hernández RM, Civeira F. Familial dyslipidemias: Genotype-phenotype relationship. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2023;70(8):523-525. doi:10.1016/j.endien.2023.05.015
16. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. J Am Coll Cardiol. 2014;63(19):1935-1947. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.060

17. Alonso R, Argüeso R, Álvarez-Baños P, Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Mata P. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein(a): Two Partners in Crime?. Curr Atheroscler Rep. 2022;24(6):427-434. doi:10.1007/s11883-022-01019-5
18. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025;46(42):4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190
19. Medeiros AM, Bourbon M. Genetic Testing in Familial Hypercholesterolemia: Is It for Everyone?. Curr Atheroscler Rep. 2023;25(4):127-132. doi:10.1007/s11883-023-01091-5
20. Ajufo E, deGoma EM, Raper A, Yu KD, Cuchel M, Rader DJ. A randomized controlled trial of genetic testing and cascade screening in familial hypercholesterolemia. Genet Med. 2021;23(9):1697-1704. doi:10.1038/s41436-021-01192-z
21. Spitz JA, Miller R, Patel J. The Power of the Pedigree: Cascade Screening in Familial Hypercholesterolemia. JACC Adv. 2024;3(9):101201. doi:10.1016/j.jacadv.2024.101201
22. Lambert CT, Sandesara P, Isiadinso I, et al. Current Treatment of Familial Hypercholesterolaemia. Eur Cardiol. 2014;9(2):76-81. doi:10.15420/ecr.2014.9.2.76
23. Jennifer G Robinson, Michel Farnier et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2015; 372(16): 1489-1499. doi:10.1056/NEJMoa1501031
24. Gianos E, Chair V, P. Barton Duell et al. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. AHA/ ASA Journals. 2024; 44(12). doi: 10.1161/ATV.0000000000000177
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
26. Mormone A, Tortorella G, Esposito F, et al. Advances in Pharmacological Approaches for Managing Hypercholesterolemia: A Comprehensive Overview of Novel Treatments. Biomedicines. 2024;12(2):432. Published 2024 Feb 14. doi:10.3390/biomedicines12020432
27. Feingold KR. Guidelines for the management of high blood cholesterol. In: Endotext. MDText.com, Inc.; 2025. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305897/
28. Sudano I. Bempedoic Acid: Results of the CLEAR Program. Cardiovasc. Med. 2024; 27(3):80. doi:10.4414/cvm.2024.1379434015

Recepționat – *15.04.2026*, **Acceptat pentru publicare** – *01.09.2026*
Autor corespondent: *Tatiana Nistor, tatiananistor2014@gmail.com*
Declarația de conflict de interese: *Autorii declară că nu există conflicte de interese.*
Declarația de finanțare: *Această cercetare nu a beneficiat de finanțare externă.*
Declarația de etică: *Manuscrisul reprezintă o sinteză narativă a literaturii publicate și, pentru această componentă, nu a necesitat aprobarea unui comitet de etică a cercetării. Figura 1 provine din activitatea clinică; pentru utilizarea și publicarea imaginii a fost obținut consimțământul informat al pacientului. Imaginea nu permite identificarea pacientului.*
Contribuția autorilor: *Nistor Tatiana – conceptualizare, investigație, căutarea și selecția literaturii, scriere și redactarea manuscrisului inițial; Mădălina Costin - investigație, căutarea și selecția literaturii, scriere și editare; Viorica Ochișor – investigație, revizuire și editare, vizualizare, validare, supraveghere; Ecaterina Argint - investigație, revizuire și editare, vizualizare, supraveghere.*
Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.
Citare: *Nistor T, Costin M, Ochișor V, Argint E. Hipercolesterolemia familială: importanța recunoașterii precoce a unei boli silențioase [Familial hypercholesterolemia: the importance of early recognition of a silent disease]. Arta Medica. 2026;99(2):e2026010. doi: 10.5281/zenodo.22235904*

Review article

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.22259335 · UDC: 616.153.922-074-08

REMNANT CHOLESTEROL IN ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE: CLINICAL AND THERAPEUTIC RELEVANCE

Ana Garaz[1], Ecaterina Argint[1], Viorica Ochișor[1], Veronica Cumpătă[1]

[1] *Discipline of Cardiology, Department of Internal Medicine, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*

SUMMARY

Background. Lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) remains central to the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), yet clinically relevant residual risk persists in many patients despite attainment of recommended LDL-C goals. Remnant cholesterol (RC), which reflects the cholesterol carried by triglyceride-rich lipoproteins (TRLs) and their remnants, has therefore attracted interest as a complementary marker of lipid-related risk, particularly in hypertriglyceridemia and metabolic disease.

Methods. This narrative review synthesizes evidence from 40 publications identified through a comprehensive search of PubMed, Embase, Web of Science, and Scopus up to April 12, 2026. The search focused on peer-reviewed prospective studies, clinical trials, Mendelian randomization analyses, meta-analyses, and guidelines published in English between 2018 and 2026, alongside selected landmark studies required for clinical context. The review addresses RC metabolism and atherogenic mechanisms, methods of estimation, epidemiological and genetic associations with cardiovascular outcomes, and the implications of currently available and emerging lipid-lowering therapies.

Results. Remnant lipoproteins can be retained within the arterial wall and taken up by macrophages without obligatory prior oxidative modification, providing a biologically plausible link between RC and atherosclerosis. Prospective cohorts consistently associate higher RC with cardiovascular events, while Mendelian randomization studies support a causal contribution of remnant-related pathways. Repeated or cumulative RC exposure may add prognostic information in selected populations, including patients with metabolic dysfunction, chronic kidney disease (CKD), and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Several lipid-lowering therapies reduce RC together with other apolipoprotein B (apoB)-containing lipoproteins; however, their cardiovascular benefit should not be interpreted as proof of an RC-specific treatment effect. High-dose icosapent ethyl has demonstrated outcome benefit in appropriately selected patients with elevated triglycerides.

Conclusions. RC is a clinically relevant complementary marker of residual lipid-related risk, especially in patients with hypertriglyceridemia and metabolic disorders. LDL-C remains the primary evidence-based therapeutic target. RC measurement may refine risk assessment in selected patients, but standardized thresholds and randomized outcome evidence for therapies directed specifically at RC are still needed before RC can be considered an independent routine treatment target.

Keywords: remnant cholesterol, ASCVD, MACE, residual risk

Introduction

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) remains the leading cause of death worldwide despite major advances in prevention and lipid-lowering therapy [1]. The clinical success of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reduction is unequivocal, but it does not eliminate cardiovascular events. This persistent burden has shifted attention toward other atherogenic apolipoprotein B (apoB)-containing particles that may contribute to residual risk.

Residual cardiovascular risk is particularly relevant in patients who continue to experience major adverse cardiovascular events (MACE) despite achieving LDL-C goals and receiving treatment for conventional risk factors. Among the candidate contributors, cholesterol carried by triglyceride-rich lipoproteins (TRLs) and their remnants has shown associations with ASCVD that are not fully captured by triglyceride or LDL-C concentrations alone [2, 3].

Plasma triglyceride concentrations are a practical marker of the abundance of TRLs, including intestinal chylomicrons and hepatic very-low-density lipoproteins (VLDL). During lipolysis, these particles become progressively smaller and cholesterol-enriched, generating remnant lipoproteins with recognized atherogenic potential [1, 3].

TRL metabolism is dynamic. Lipoprotein lipase (LPL) hydrolyzes triglycerides in apoB-48-containing chylomicrons and apoB-100-containing VLDL, producing chylomicron remnants and VLDL remnants; VLDL metabolism may also proceed through intermediate-density lipoproteins (IDL) toward LDL. Although specialized assays can quantify remnant-like particle cholesterol, calculated remnant cholesterol (RC) is more readily applicable in clinical practice [4]:

RC = total cholesterol - HDL-C - LDL-C [4]

Interest in RC has also been reinforced by therapies that modify TRL metabolism. Agents targeting angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) or apolipoprotein C-III (apoC-III) can markedly lower triglycerides and remnant-related lipoproteins [5–7]. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors also reduce RC, but their established cardiovascular benefit is principally attributed to lowering LDL-C and the overall burden of apoB-containing particles rather than to a proven RC-specific effect [8–10].

Methods

To synthesize current evidence on the clinical and therapeutic relevance of RC in ASCVD, we performed a structured literature search across four primary databases: PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, and Scopus. The search covered publications indexed from January 1, 2018, to April 12, 2026, alongside selected historical landmark papers necessary to contextualize clinical concepts. The final search verification was completed on April 12, 2026.

To ensure full reproducibility, the database-specific search strings and logical operators were configured as follows:

• **PubMed/MEDLINE:** ("remnant cholesterol"[Title/Abstract] OR "remnant-like particle cholesterol"[Title/Abstract] OR "triglyceride-rich lipoproteins"[Title/Abstract] OR "VLDL remnants"[Title/Abstract]) AND ("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerotic cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "ASCVD"[Title/Abstract] OR "major adverse cardiovascular events"[Title/Abstract] OR "residual risk"[Title/Abstract]) AND ("2018/01/01"[Date - Publication] : "2026/04/12"[Date - Publication])

Filters applied: Species (Humans), Language (English), Text availability (Full text).

• **Embase:** ('remnant cholesterol'/exp OR 'remnant cholesterol':ti,ab OR 'triglyceride rich lipoprotein'/exp OR 'triglyceride rich lipoprotein':ti,ab) AND ('cardiovascular disease'/exp OR 'atherosclerosis'/exp OR 'major adverse cardiovascular event':ti,ab OR 'residual risk':ti,ab) AND [2018-2026]/py

Filters applied: Human, English language, Article / Review journal types.

• **Web of Science (Core Collection):** TS=("remnant cholesterol" OR "remnant-like particle cholesterol" OR "triglyceride-rich lipoproteins") AND TS=("atherosclerotic cardiovascular disease" OR "ASCVD" OR "residual cardiovascular risk" OR "MACE")

Filters applied: Publication Years: 2018–2026; Document Types: Articles, Review Articles; Languages: English.

• **Scopus:** TITLE-ABS-KEY ("remnant cholesterol" OR "triglyceride-rich lipoproteins" OR "remnant lipoproteins") AND TITLE-ABS-KEY ("atherosclerotic cardiovascular disease" OR "ASCVD" OR "residual risk" OR "MACE") AND PUBYEAR > 2017 AND PUBYEAR < 2027

Filters applied: Document Type: Article, Review; Language: English; Source Type: Journal.

We focused our selection on peer-reviewed prospective cohort studies, randomized clinical trials, Mendelian randomization analyses, systematic reviews, and international clinical guidelines published in English. Non-peer-reviewed preprints, conference abstracts without detailed methodology, experimental animal models, and studies lacking comprehensive lipid panel reporting were excluded.

Title, abstract, and full-text evaluations were conducted independently by two reviewers (A.G. and E.A.). Any disagreement regarding study inclusion was resolved through discussion and consensus with the senior co-authors (V.O. and V.C.). A final total of 40 representative publications met all criteria and were included in this narrative review.

Results

Pathophysiological Mechanisms of Remnant Cholesterol in Atherogenesis

Unlike native LDL, which generally requires modification before substantial scavenger-receptor-mediated uptake, remnant lipoproteins can enter the arterial wall and be taken up by macrophages without obligatory prior oxidative modification [1, 11]. This process promotes foam-cell formation and expansion of the intimal lipid core [1, 11]. Because each remnant particle can carry more cholesterol than an LDL particle, arterial retention and accumulation of remnants may contribute substantially to atherogenesis [1, 12].

Epidemiological Evidence and Cardiovascular Outcomes

Across prospective cohorts, higher RC levels are consistently associated with cardiovascular events across diverse clinical settings. However, because the magnitude and independence of these associations vary according to population characteristics, estimation methods, covariate adjustments, and background lipid-lowering therapy, these epidemiological observations are best interpreted as complementary to established lipid markers rather than a replacement for them.

The clinical spectrum of RC-associated vascular damage encompasses both coronary and peripheral territories. Prospective population data link elevated RC concentrations with incident myocardial infarction and a markedly increased risk of peripheral artery disease [13]. A systematic review corroborated these findings, demonstrating a positive association between RC levels and both the presence and

severity of coronary artery disease (CAD), though marked heterogeneity in study design and analytical methodologies limits direct quantitative comparisons across cohorts [14]. Crucially, the atherogenic impact of remnant lipoproteins is apparent early in the life course. In a prospective cohort of 5,939 young adults followed for a median of 22 years, each 0.5 mmol/L increase in RC was associated with an adjusted 30% increase in the risk of incident cardiovascular events (adjusted HR 1.3, 95% CI 1.1–1.5) [12]. This finding is particularly notable given that the cohort baseline age was approximately 30 years, a life stage when conventional short-term risk scoring systems typically underestimate long-term atherogenic trajectory.

To distinguish genuine causal involvement from passive biomarker association, Mendelian randomization (MR) analyses provide critical mechanistic insights into remnant-related metabolic pathways [11, 13]. Large-scale genomic studies demonstrate that lifelong genetically predicted elevations in non-fasting RC are directly and causally linked to an increased susceptibility to ischemic heart disease [11, 13]. Nevertheless, because MR estimates reflect cumulative, lifelong exposure to elevated lipoprotein burdens, their quantitative effect sizes cannot be extrapolated directly to predict the immediate clinical impact of short-term pharmacological reductions in RC [13].

Beyond primary manifestation, remnant lipoproteins contribute substantially to residual cardiovascular risk in treated populations. Observational analyses indicate that patients with elevated RC retain a persistent excess risk of events even when LDL-C targets are achieved, a phenomenon particularly pronounced in the context of obesity, type 2 diabetes (T2D), or metabolic dysfunction [15, 16]. Similarly, in statin-treated patients with established stable CAD who achieved LDL-C levels below 70 mg/dL, elevated remnant lipoprotein concentrations remained independently predictive of recurrent cardiovascular events and restenosis-related complications [17]. Collectively, these data emphasize the imperative of evaluating the comprehensive apoB-containing lipoprotein profile rather than relying solely on isolated lipid parameters.

Cumulative Exposure and Visit-to-Visit Variability

A key methodological and clinical consideration in interpreting epidemiological data is that reliance on single baseline measurements may substantially underestimate an individual's cumulative vascular exposure to atherogenic lipoproteins over time [18, 19]. Beyond absolute concentrations, the dynamic nature of lipid parameters provides incremental prognostic information. Long-term visit-to-visit RC variability has been independently associated with an increased risk of ischemic stroke in general population cohorts [19], as well as with MACE in high-risk populations, such as individuals with T2D [20].

This cumulative atherogenic burden appears particularly critical in secondary prevention and older age groups. In a retrospective analysis of adults aged 75 years and older with established ASCVD, cumulative time-weighted exposure to RC served as an independent predictor of recurrent MACE [18]. Notably, this excess risk persisted even among patients who had achieved target LDL-C control under potent statin therapy, further highlighting the residual risk mediated by prolonged exposure to remnant lipoproteins [18].

Cerebrovascular Impact and Carotid Remodeling

The epidemiological link between RC and overt clinical events is strongly mirrored in studies evaluating subclinical vascular disease across diverse age groups. These imaging findings are biologically coherent with the propensity of remnant particles to penetrate and become entrapped within the arterial wall. However, observational imaging studies alone cannot definitively establish a direct causal relationship between RC elevation and vascular remodeling, necessitating an integrated synthesis of pediatric, adult, and mechanistic data.

Vascular alterations associated with elevated remnant lipoproteins manifest early in life. In pediatric and adolescent cohorts, elevated serum RC concentrations correlate directly with increased carotid intima-media thickness (cIMT), indicating that subclinical structural changes initiate long before clinical cardiovascular disease becomes apparent [16]. In adult populations, this structural impact displays a clear continuous pattern. Qian et al. demonstrated a robust, dose-dependent relationship between RC levels and carotid structural remodeling, where each increment of ≥ 1 mmol/L in RC was associated with a 28% increase in the risk of abnormal mean cIMT and a 25% increase in maximum cIMT [21].

Beyond localized carotid remodeling, elevated RC is strongly associated with cerebrovascular outcomes. Prospective data from the Copenhagen General Population Study, encompassing over 100,000 individuals, confirmed a strong positive association between non-fasting RC concentrations and incident ischemic stroke [22]. Moreover, long-term intra-individual fluctuations in RC levels appear to compound this risk, with high RC variability conferring an additional 9% increase in ischemic stroke incidence per 1-SD increment [19]. At the tissue level, these clinical and radiological observations are biologically compatible with mechanisms involving lipid retention, oxidative processes, cholesterol crystal formation, inflammation, and macrophage injury within atherosclerotic plaques; however, these mechanisms should not be interpreted as evidence that RC alone directly determines plaque instability [22, 23].

Efficacy of Pharmacological Interventions

Intervention studies provide crucial insights into how established lipid-modifying therapies alter apoB-containing lipoproteins and triglyceride-rich particles, indirectly impacting RC levels. Importantly, most landmark clinical outcome trials were not intentionally designed to test RC lowering as a primary or isolated therapeutic strategy. Consequently, observed reductions in RC must be interpreted within the broader framework of overall atherogenic lipoprotein modification rather than as an independent pharmacodynamic target.

Standard lipid-lowering modalities exert variable, yet substantial, effects on remnant particle kinetics. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) upregulate hepatic LDL receptor-mediated endocytosis, thereby accelerating the clearance of multiple circulating apoB-containing fractions [9, 10]. Integrated analyses incorporating data from trials such as STELLAR and PREVAIL demonstrated substantial reductions in remnant-like particle cholesterol (RLP-C) following statin initiation; however, these changes reflect a global reduction in apoB-containing lipoproteins and should not be construed as evidence of an RC-specific reduction in cardiovascular events [10, 24]. Similarly, ezetimibe inhibits intestinal cholesterol absorption by targeting the Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) transporter, providing additive lowering of both LDL-C and broader apoB-containing fractions when combined with baseline statin therapy [25]. In the landmark IMPROVE-IT trial, the primary composite cardiovascular endpoint occurred in 32.7% of patients in the simvastatin-ezetimibe arm versus 34.7% in the simvastatin monotherapy group; nevertheless, this clinical benefit was directly proportional to the incremental lowering of LDL-C and overall atherogenic particle burden, preventing a definitive attribution to RC reduction per se [26].

More potent biological therapies demonstrate pronounced effects on remnant clearance pathways. PCSK9 inhibitors markedly increase LDL receptor availability. In clinical evaluations, evolocumab achieved a 44% reduction in fasting RC levels among patients with severe mixed dyslipidemias, such as familial dysbetalipoproteinemia [27]. Likewise, alirocumab administration has been consistently associated with significant reductions in serum RC across hyperlipidemic cohorts [28]. However, as with oral agents, the demonstrated reduction in cardiovascular events in large-scale outcome trials with PCSK9 inhibition is fundamentally interpreted through the drastic clearance of circulating LDL-C and total apoB particles.

Parallel to LDL-receptor-centric pathways, targeted triglyceride-lowering strategies provide complementary evidence regarding remnant particle modulation. In the REDUCE-IT trial, high-dose icosapent ethyl (4 g/day) significantly reduced the primary cardiovascular composite endpoint to 17.2% compared to 22.0% in the placebo arm ($p < 0.001$) among statin-treated patients with elevated triglycerides [29]. Mechanistically, the EVAPORATE trial corroborated these clinical findings by demonstrating a 17% regression in coronary low-attenuation plaque volume over an 18-month period following icosapent ethyl administration [30]. Although these outcomes confirm robust clinical and anatomical benefits in high-risk patients with persistent hypertriglyceridemia, they do not isolate RC reduction as the sole mediator of vascular protection, given the multi-factorial anti-inflammatory, antithrombotic, and membrane-stabilizing properties of purified eicosapentaenoic acid.

Discussion

Impact of RC on Multimorbidity and Chronic Disease Progression

1. Chronic Kidney Disease (CKD)

The relationship between dyslipidemia and progressive renal impairment extends beyond atherosclerotic renal artery stenosis [31, 32]. Clinical data demonstrate that elevated RC levels independently predict new-onset CKD and accelerate diabetic nephropathy progression [31–33].

Mechanistically, excess circulating RC particles induce localized renal lipotoxicity [33]. Subendothelial accumulation of remnant lipoproteins within glomerular structures triggers structural impairment of podocytes, mesangial cell proliferation, and proximal tubular cell injury [33]. Glomerular lipid deposition promotes intra-glomerular hypertension, basement membrane thickening, and tubulointerstitial fibrosis through pro-inflammatory cascades, elevated reactive oxygen species (ROS) production, and local downregulation of vasodilatory mediators [33].

Meta-analytic data reported by Karakasis et al. showed that participants in the highest RC category had greater odds of CKD than those in the lowest category (OR 1.46; 95% CI 1.26–1.68). Each 1 mmol/L increase in RC was associated with a mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) reduction of 1.43 mL/min/1.73 m^2. In patients with diabetic CKD, each 1-SD increase in RC was associated with a 24% higher risk of progression to end-stage renal disease [33].

2. Metabolic Dysfunction: The Insulin Resistance–T2D Axis

RC is associated with insulin resistance (IR) and T2D, although the available observational evidence does not establish a primary causal role [34, 35]. Cross-sectional data from NHANES 1999–2020 demonstrate nonlinear associations between elevated RC, IR, and the prevalence of T2D [35]. Mediation analysis indicated that IR statistically mediated 54.1% of the association between RC and prevalent T2D; this finding should not be interpreted as proof of a causal biological pathway [35]. Elevated baseline RC has also been associated with post-transplantation diabetes mellitus in kidney transplant recipients [36].

Pathophysiologically, "cholesterol toxicity" drives pancreatic beta-cell decompensation and metabolic dysfunction through two primary mechanisms [34]:

• ***Pro-inflammatory Cascade:*** Lipotoxicity induced by intracellular cholesterol accumulation promotes systemic oxidative stress and activation of inflammatory pathways [34].

• ***Islet Beta-Cell Lipotoxicity:*** Hydrolysis of elevated RC by LPL releases excess free fatty acids, triggering inflammatory cell infiltration into pancreatic islets, systemic elevation of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and ROS-mediated macrophage activation, culminating in progressive beta-cell dysfunction and apoptosis [34].

3. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)

Visit-to-visit variability of RC has been associated with

incident MASLD [37]. Data from 43,065 participants showed that each 1-SD increase in RC variability, expressed as standard deviation, was associated with an approximately 5% higher risk of MASLD [37].

In a cross-sectional biopsy-based study, directly measured serum RC was associated with the MASLD activity score, including hepatocyte ballooning and lobular inflammation, but not with fibrosis stage; the association was more evident in men [38]. These observational findings suggest a relationship with disease activity but do not demonstrate that remnant accumulation directly causes the reported histological changes [38].

Clinical Synthesis and Therapeutic Strategy

Addressing residual lipid-related risk requires achievement of guideline-recommended LDL-C targets and assessment of other apoB-containing lipoproteins, particularly in patients with hypertriglyceridemia [9, 10]. Statins and ezetimibe remain established therapies for LDL-C lowering [9, 25]. In selected patients with persistent hypertriglyceridemia, high-dose icosapent ethyl provides incremental cardiovascular benefit [29, 30]. ApoC-III inhibitors and ANGPTL3 inhibitors substantially reduce triglyceride-rich lipoproteins through mechanisms involving TRL production and clearance [5–7]. Bempedoic acid acts through ATP-citrate lyase inhibition and is used primarily as an additional LDL-C-lowering therapy; it should not be characterized as an LPL-directed or RC-specific treatment [39, 40].

Conclusions

Taken together, current evidence supports RC as a potentially useful complementary marker of residual atherosclerotic risk. Its greatest clinical relevance may be in patients with hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, diabetes, chronic kidney disease, or MASLD, in whom LDL-C alone may not fully describe the burden of atherogenic lipoproteins. Epidemiological and genetic findings are consistent with a biologically important role for remnant-related pathways, but they do not yet establish a universally applicable RC treatment threshold. LDL-C remains the primary evidence-based therapeutic target, while non-HDL-C and apoB provide established measures of the total atherogenic particle burden. Before RC can be adopted as an independent routine treatment target, standardized measurement approaches, clinically validated thresholds, and outcome trials specifically designed around RC-directed strategies are required.

Bibliography

1. Wang K, Wang R, Yang J, et al. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: metabolism, mechanism, evidence, and treatment. Front Cardiovasc Med. 2022;9:913869. doi:10.3389/fcvm.2022.913869
2. Wang L, Zhang Q, Wu Z, Huang X. A significant presence in atherosclerotic cardiovascular disease: Remnant cholesterol—a review. Medicine (Baltimore). 2024;103(27):e38754. doi:10.1097/MD.0000000000038754
3. Baratta F, Cocomello N, Coronati M, et al. Cholesterol remnants, Triglyceride-Rich Lipoproteins and Cardiovascular Risk. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4268. doi:10.3390/ijms24054268
4. European Heart Journal. What is 'remnant cholesterol'? Eur Heart J. 2023;44(16):1446-1448. doi:10.1093/eurheartj/ehac783
5. Taskinen MR, Boren J. New insights into apoC-III and ANGPTL3 as therapeutic targets for hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep. 2023;25(10):683-694. doi:10.1007/s11883-023-01142-2
6. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. Eur Heart J. 2020;41(40):3936-3945. doi:10.1093/eurheartj/ehaa689
7. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The evolving future of triglyceride-rich lipoprotein and remnant cholesterol management. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):1723-1736. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.042
8. Li X, Li ZF, Wu NQ. Remnant cholesterol and residual risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med. 2025;26(2):25985. doi:10.31083/RCM25985
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary. Circulation. 2019;139(25):e1046-e1081. doi:10.1161/CIR.0000000000000624
10. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2020;41(24):2313-2330. doi:10.1093/eurheartj/ehz962
11. Navarese EP, Vine D, Proctor S, et al. Independent causal effect of remnant cholesterol on atherosclerotic cardiovascular outcomes: A Mendelian randomization study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(9):e373-e380. doi:10.1161/ATVBAHA.123.319297
12. Aaseth E, Halvorsen S, Helseth R, Gravning J. Remnant cholesterol, plasma triglycerides, and risk of cardiovascular disease events in young adults: a prospective cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2025;32(13):1181–1189. doi:10.1093/eurjpc/zwaf104
13. Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, Jensen GB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischemic stroke: A cohort-based study. Eur Heart J. 2022;43(34):3258-

3269. doi:10.1093/eurheartj/ehab705
14. Chen X, Li LH. Remnant cholesterol, a valuable biomarker for assessing arteriosclerosis and cardiovascular risk: A systematic review. Cureus. 2023;15(8):e44202. doi:10.7759/cureus.44202
15. Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2020;75(17):2122-2135. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.059
16. Di Costanzo A, Perla FM, D'Erasmo L, et al. Elevated serum concentrations of remnant cholesterol associate with increased carotid intima-media thickness in children and adolescents. J Pediatr. 2021;232:133-139. doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.062
17. Fujihara Y, Nakamura T, Horikoshi T, et al. Remnant lipoproteins are residual risk factor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease and on-statin LDL-C <70 mg/dL. Circ J. 2019;83(6):1302-1308. doi:10.1253/circj.CJ-19-0047
18. Xiao Z, Lin Z, Xu L, et al. Cumulative remnant cholesterol predicts cardiovascular outcomes in elderly patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol. 2023;30(17):1924-1934. doi:10.1093/eurjpc/zwad297
19. Li W, Huang Z, Fang W, et al. Remnant cholesterol variability and incident ischemic stroke in the general population. Stroke. 2022;53(6):1934-1941. doi:10.1161/STROKEAHA.121.037756
20. Fu L, Tai S, Sun J, et al. Remnant cholesterol and its visit-to-visit variability predict cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the ACCORD cohort. Diabetes Care. 2022;45(9):2136-2143. doi:10.2337/dc22-0319
21. Qian S, Kawai Y, Maffei S, et al. Association of remnant cholesterol with subclinical carotid atherosclerosis and carotid remodeling in an adult population. Circ Cardiovasc Imaging. 2021;14(8):e012388. doi:10.1161/CIRCIMAGING.121.012388
22. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112,512 individuals from the general population. Ann Neurol. 2019;85(4):550-559. doi:10.1002/ana.25432
23. Baumer Y, Mehta NN, Dey AK, et al. Cholesterol crystals and atherosclerosis. Eur Heart J. 2020;41(24):2236-2239. doi:10.1093/eurheartj/ehaa156
24. Elshazly MB, Mani P, Nissen S, et al. Remnant cholesterol, coronary atheroma progression and clinical events in statin-treated patients with coronary artery disease. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(10):1091-1100. doi:10.1177/2047487319887578
25. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med. 2019;381(16):1557-1567. doi:10.1056/NEJMra1806986
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387–2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489
27. Heidemann BE, Koopal C, Roeters van Lennep JE, et al. Effect of evolocumab on fasting and post-fat load lipids and lipoproteins in familial dysbetalipoproteinemia. J Clin Lipidol. 2023;17(1):112-123. doi:10.1016/j.jacl.2022.10.006
28. Gupta M, Blumenthal C, Chatterjee S, et al. Novel emerging therapies in atherosclerosis targeting lipid metabolism. Expert Opin Investig Drugs. 2020;29(6):611-622. doi:10.1080/13543784.2020.1764532
29. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792
30. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J. 2020;41(40):3925-3932. doi:10.1093/eurheartj/ehaa682
31. Yan P, Xu Y, Miao Y, et al. Association of remnant cholesterol with chronic kidney disease in middle-aged and elderly Chinese: a population-based study. Acta Diabetol. 2021;58(12):1615-1625. doi:10.1007/s00592-021-01763-7
32. Wu Z, Yu S, Zhu Q, et al. Association of baseline and cumulative remnant cholesterol with incidence of diabetic nephropathy: a longitudinal cohort study. Diabetes Res Clin Pract. 2022;191:110079. doi:10.1016/j.diabres.2022.110079
33. Karakasis P, Patoulias D, Rizzo M, Fragakis N, Mantzoros CS. Association between remnant cholesterol and chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2025;27(5):2573–2583. doi:10.1111/dom.16258
34. Song Y, Liu J, Zhao K, et al. Cholesterol-induced toxicity: an integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. Cell Metab. 2021;33(10):1911-1925. doi:10.1016/j.cmet.2021.09.001
35. Li Y, Zeng Q, Peng D, et al. Association of remnant cholesterol with insulin resistance and type 2 diabetes: mediation analyses from NHANES 1999–2020. Lipids Health Dis. 2024;23(1):404. doi:10.1186/s12944-024-02393-6
36. Szili-Torok T, Sokooti S, Oste MCJ, et al. Remnant lipoprotein cholesterol is associated with incident new onset diabetes after transplantation (NODAT) in renal transplant recipients. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):41. doi:10.1186/s12933-022-01476-y
37. Sun Y, Miao X, Hu M, et al. Remnant cholesterol and its variability independent of low-density lipoprotein cholesterol predict metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Sci Rep. 2025;15:4455. doi:10.1038/s41598-025-88000-9
38. Miyake T, Furukawa S, Matsuura B, et al. Association between serum remnant cholesterol level and metabolic dysfunction-associated steatotic liver histology. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(6):e2064–e2070. doi:10.1210/clinem/dgae597

39. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med. 2023;388(15):1353-1364. doi:10.1056/NEJMoa2215024
40. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and remnant lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. Eur Heart J. 2021;42(47):4791-4806. doi:10.1093/eurheartj/ehab432

Received – *24.04.2026*, **accepted for publication –** *02.09.2026*
Corresponding author: *Ana Garaz, dranagaraz@gmail.com*
Conflict of Interest: *The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this manuscript.*
Funding statement: *This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.*
Ethics statement: *Not applicable. This manuscript is a narrative review of published literature and does not involve primary data collection from human participants or animals.*
Declaration on the use of artificial intelligence: *AI-assisted tools were used by the first author for preliminary drafting and formatting support. All authors subsequently reviewed, verified, and revised the manuscript and assume full responsibility for its scientific content and accuracy.*
Author contributions statement: *Ana Garaz – Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing – Original Draft, Writing – Review and Editing, Visualization; Ecaterina Argint – Project Administration, Supervision, Writing – Review and Editing, Data Curation; Viorica Ochișor – Methodology, Formal Analysis, Validation, Writing – Review and Editing; Veronica Cumpătă – Resources, Visualization, Validation, Writing – Review and Editing.*
Citation: *Garaz A, Argint E, Ochișor V, Cumpătă V. Remnant cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease: clinical and therapeutic relevance. Arta Medica. 2026;99(2):e2026011. doi: 10.5281/zenodo.22259335*

ARTA MEDICA

OPEN ACCESS

DOI: 10.5281/zenodo.20473791 · UDC: 618.36-089.85

RUPTURED OVARIAN ECTOPIC PREGNANCY WITH MASSIVE HEMOPERITONEUM AND ATYPICAL CLINICAL PRESENTATION: A CASE REPORT

Luminița Mihalcean[1], Mihail Surguci[1], Zinaida Sârbu[1], Constantin Ostrofeț[1]

[1] Department of Obstetrics and Gynecology, "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

SUMMARY

Introduction. Ovarian ectopic pregnancy is a rare form of ectopic implantation associated with a high risk of rupture and life-threatening intra-abdominal hemorrhage. Preoperative diagnosis remains difficult because of the nonspecific clinical and ultrasonographic findings, especially in cases with atypical presentation.

Case presentation. We present the case of a 26-year-old woman with a 3-year history of infertility who presented with epigastric pain and diarrhea in early pregnancy. Transvaginal ultrasonography revealed the absence of an intrauterine gestational sac, a left adnexal mass, and significant hemoperitoneum. Emergency laparoscopy identified a ruptured left ovarian ectopic pregnancy complicated by massive hemoperitoneum of approximately 2400 mL. Partial ovarian resection with removal of trophoblastic tissue and preservation of viable ovarian parenchyma was performed successfully.

Conclusions. This case highlights the importance of maintaining a high index of suspicion for ectopic pregnancy in women of reproductive age presenting with atypical abdominal or gastrointestinal symptoms. Early diagnosis and prompt minimally invasive surgical management are essential for preventing severe maternal morbidity and preserving reproductive potential.

Keywords: ovarian ectopic pregnancy, hemoperitoneum, laparoscopy, ectopic pregnancy, infertility, case report

Introduction

Ectopic pregnancy is one of the most serious gynecological emergencies, due to the risk of internal bleeding, hemodynamic compromise, adverse effects on reproductive prognosis, and, in the absence of prompt diagnosis and treatment, even maternal death [1, 2]. In current practice, the diagnosis of ectopic pregnancy is based primarily on the correlation between transvaginal ultrasound and dynamic monitoring of β-hCG (beta-human chorionic gonadotropin), but diagnostic difficulties persist, especially in non-tubal forms and in cases with atypical clinical presentation [1, 3]. In this context, ovarian pregnancy occupies a special place, being one of the rarest locations of ectopic pregnancy, but also one of the most difficult to recognize preoperatively [4-6].

The relevance of this topic stems primarily from the rarity of ovarian pregnancy and its severe clinical implications. According to recent data, ovarian pregnancy accounts for approximately 0.5-3% of all ectopic pregnancies, which explains the limited experience many clinicians have in recognizing and managing this condition [4-8]. Although rare, this condition is disproportionately significant, as its course can rapidly be complicated by ovarian rupture and hemoperitoneum, necessitating emergency surgery [4, 6, 8]. Furthermore, the current literature indicates that preoperative diagnosis remains difficult, and definitive confirmation is frequently established intraoperatively and histopathologically [4, 5, 7]. This case gains additional clinical significance from the patient's history of infertility, as recent literature highlights the role of the endometrial microbiome in maintaining uterine homeostasis, endometrial receptivity, and the inflammatory and immunological mechanisms involved in infertility, thereby supporting a comprehensive reproductive assessment in patients with rare ectopic pregnancies, including ovarian pregnancy [9].

The difficulty of differential diagnosis is another key reason why this topic is important. Clinically, an interrupted ovarian pregnancy may present with acute pelvic pain, short-term amenorrhea, and minimal or absent genital bleeding — a presentation that can mimic a ruptured tubal pregnancy, a

hemorrhagic corpus luteum cyst, ovarian apoplexy, adnexal torsion, or even an incomplete spontaneous abortion [1, 4, 5]. Consequently, clinical suspicion is often nonspecific, and accurately determining the site of implantation becomes a real diagnostic challenge [4-6]. It is precisely this clinical and imaging overlap with other gynecological emergencies that justifies the increased scientific interest in the analysis of cases of interrupted ovarian pregnancy.

The relevance of this subject is further increased by the fact that some forms of ectopic pregnancy may present atypically, with gastrointestinal symptoms or signs mimicking acute intestinal pathology. The literature describes cases of abdominal, tubal, or retroperitoneal ectopic pregnancy in which the initial diagnosis was missed or misdirected toward acute digestive disorders, including gastroenteritis, against a background of severe abdominal pain, epigastric localization of pain, diarrhea, syncope, or other nonspecific manifestations [10-12]. These clinical presentations may delay the recognition of an obstetric hemorrhagic emergency, especially when classic gynecological signs are absent or mild [13]. Thus, the presence of signs suggestive of intestinal dysfunction, such as epigastric pain, diarrhea occurring shortly before seeking medical care, and dehydration syndrome, does not rule out a complicated ectopic pregnancy, but rather necessitates maintaining a high clinical suspicion in any woman of reproductive age with amenorrhea and unexplained abdominal or gastrointestinal symptoms [10-12].

Imaging diagnosis of ovarian pregnancy has made significant progress in recent years, but remains imperfect. Transvaginal ultrasound is the first-line method for diagnosing ectopic pregnancy [1, 3, 5], and in the case of ovarian pregnancy, suggestive signs may include the presence of a gestational sac located in the ovarian cortex, sometimes with a yolk sac or embryo, as well as the inability to separate the mass from the ovary upon gentle palpation with the vaginal probe [5, 6]. However, these signs are not always evident, and the lesion can easily be confused with a hemorrhagic corpus luteum or a complex adnexal mass [5, 6]. Recent data indicate that, in centers with expertise in early pregnancy ultrasound, most cases can be identified preoperatively, allowing for better treatment planning and a minimally invasive approach [6].

This topic remains relevant because an interrupted ovarian pregnancy continues to pose challenges regarding the confirmation of a definitive diagnosis. Despite advances in imaging, Spiegelberg's classic criteria remain relevant for distinguishing primary ovarian pregnancy from other forms of ectopic implantation with secondary ovarian involvement [4, 7]. These criteria include the integrity of the fallopian tube on the same side, the location of the gestational sac in the ovarian region, the connection of the ovary to the uterus via the ovarian ligament, and histological evidence of ovarian tissue in the wall of the gestational sac [7]. The continued reliance on intraoperative and histopathological confirmation demonstrates that missed ovarian pregnancy remains a current diagnostic challenge, insufficiently standardized in current clinical algorithms [4, 5, 7].

Therapeutic implications further emphasize the importance of this topic. In modern gynecology, the management of ectopic pregnancy aims not only to save the patient's life but also to preserve reproductive function whenever possible [1, 2]. The treatment of ovarian pregnancy is, in most cases, conservative surgical management, preferably by laparoscopy, involving excision of trophoblastic tissue or partial ovarian resection with hemostasis and maximal preservation of healthy ovarian tissue; methotrexate may be considered only in early, unruptured cases, in hemodynamically stable patients with the possibility of strict follow-up [14]. Treatment for interrupted ovarian pregnancy is most often surgical, and laparoscopy is preferred when the patient's clinical condition permits it [4, 7]. Conservative intervention, involving excision of the trophoblastic tissue and maximal preservation of healthy ovarian parenchyma, is of particular importance in young women and in patients with unfulfilled reproductive potential [4, 6, 7]. In contrast, in cases complicated by significant bleeding or hemodynamic instability, a more extensive procedure may be necessary [1, 4]. Thus, the clinical assessment of an interrupted ovarian pregnancy has immediate practical relevance for choosing the optimal management strategy and for balancing radicality with the preservation of fertility.

In addition, the issue is supported by the fact that there's growing interest in identifying risk factors and understanding the pathophysiological characteristics of ovarian implantation. Recent data suggest that the risk factors for ovarian pregnancy partially overlap with those for ectopic pregnancy in general; however, the use of intrauterine devices (IUDs) and assisted reproductive techniques (ART) appears to be reported more frequently in this rare form of implantation [4, 8]. At the same time, some recent clinical analyses have identified associations with ART and IUDs as potential contributing factors, highlighting that patients with ovarian pregnancy may develop more severe clinical complications [8]. Given the increasing use of modern reproductive technologies and the intensification of early pregnancy monitoring, the recognition of rare ectopic locations is becoming increasingly important for current obstetric and gynecological practice.

From a scientific viewpoint, the topic remains relevant due to the lack of large, prospective studies; most of the evidence consists of case reports, small series, and systematic reviews based on heterogeneous literature [4, 7]. A systematic review published in 2023 emphasizes that, although ovarian pregnancy is a well-known condition, its pathophysiological mechanisms, optimal diagnostic criteria, and therapeutic options are not yet fully standardized [7]. For this reason, every rigorously documented case of interrupted ovarian pregnancy has real scientific value, contributing to the refinement of diagnostic criteria, the optimization of the surgical approach, and the consolidation of collective clinical experience in a rare but potentially severe condition [4, 6, 7].

Finally, the relevance of this topic stems from the need to reduce preventable maternal morbidity. Ectopic pregnancy remains a major cause of severe complications in the first

trimester, and rare forms, such as ruptured ovarian pregnancy, are particularly dangerous when diagnosis is delayed [1, 3, 4]. The rich vascularization of the ovary promotes rapid intra-abdominal hemorrhage in the event of rupture, which can turn this rare condition into a life-threatening emergency [4]. Ovarian pregnancy, as a rare form of ectopic pregnancy, requires early diagnosis and individualized treatment to prevent maternal hemorrhagic complications, while subsequent reproductive management requires careful assessment of the obstetric risks associated with future pregnancies [15]. In this context, the development and publication of studies dedicated to ovarian pregnancy are fully justified, as they contribute to increased clinical vigilance, improved ultrasound recognition, and the timely selection of an appropriate therapeutic approach [4-6].

Despite advances in diagnosis and the management of ectopic pregnancy, this condition remains insufficiently standardized, and the current literature supports the need for systematic reporting and analysis of clinical cases [4, 6, 7]. The study of this condition thus has clear practical and scientific relevance for obstetricians-gynecologists, radiologists, emergency physicians, and pathologists involved in the diagnosis and treatment of emergencies in early pregnancy, which is why we present this case.

Presentation of clinical case

On March 13, 2026, at 11:30 p.m., a 26-year-old patient, G1P0, with a 3-year history of infertility, presented to the emergency department of the "Gheorghe Paladi" Municipal Clinical Hospital in Chișinău, Moldova. She had initially sought medical assistance via the 112-emergency service for diarrhea and epigastric pain. She was initially examined by the infectious disease specialist at the infectious disease's hospital in Chișinău. Given a known pregnancy of approximately 5 weeks, the infectious disease specialist recommended a gynecological evaluation to rule out an acute gynecological cause. According to medical history, pregnancy occurred spontaneously after approximately 3 years of infertility. No drug allergies or previous gynecological procedures were noted in the records provided.

The patient was afebrile and in moderately serious condition upon admission to the emergency department. Her hemodynamic parameters were borderline (blood pressure approximately 100/65 mmHg). The abdomen was moderately tender on palpation. The clinical presentation raised suspicion of acute gynecological abdomen with possible intraperitoneal hemorrhage.

Laboratory tests revealed a serum β-hCG level of 9,544.7 mIU/mL, which was measured on the patient's own initiative, in the morning on March 13, 2026. The complete blood count revealed signs of anemia, with hemoglobin at 86 g/L, red blood cells at approximately 2.8×10^{12}/L, and a hematocrit of 0.26. The platelet count was approximately 130×10^{9}/L, and the white blood cell count was approximately 8.1×10^{9}/L. Assessment of hemostasis during the peri- and postoperative periods showed a prothrombin activity (Quick) of 65.1%, an INR of 1.33, and a fibrinogen level of 2.53 g/L.

Transvaginal ultrasound did not reveal an intrauterine pregnancy. A mass suggestive of an ectopic pregnancy was identified in the left adnexa, associated with the presence of free intraperitoneal fluid and clots – an ultrasound finding suggestive of significant hemoperitoneum. Based on the clinical and laboratory findings, a presumptive diagnosis of ectopic pregnancy complicated by hemoperitoneum was made. Given the suspicion of intraperitoneal hemorrhage and the risk of decompensation, emergency surgery was indicated.

On 14 March 2026, at 00:05, the patient underwent emergency laparoscopic surgery, comprising partial resection of the left ovary with removal of the gestational tissue, achievement of hemostasis, and drainage of the peritoneal cavity (figure 1).

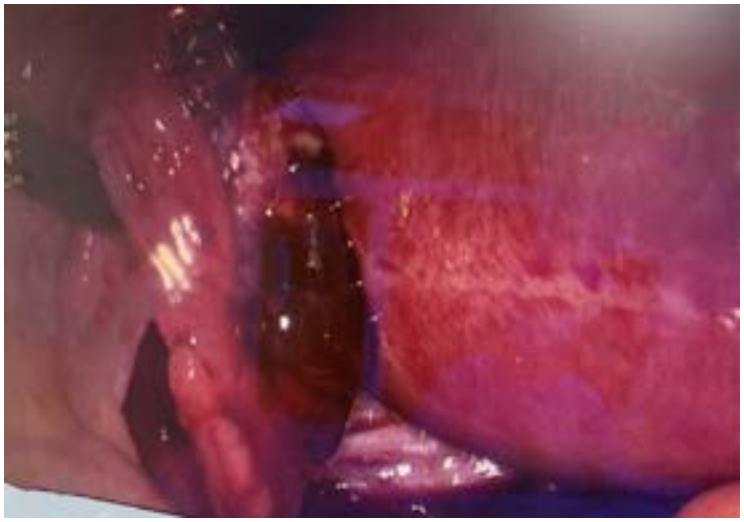

Figure 1. *Intraoperative laparoscopic view showing the left ovary with a hemorrhagic ectopic implantation site, associated with active bleeding and surrounding blood clots, consistent with ruptured ovarian ectopic pregnancy.*

The procedure was performed under general anesthesia, following establishment of a CO_2 pneumoperitoneum. Laparoscopic exploration of the abdominal cavity revealed a massive hemoperitoneum, with the presence of both liquid blood and clots; approximately 2,400 mL was aspirated. The uterus was of normal size and configuration. Both Fallopian tubes appeared macroscopically normal, with preserved anatomical integrity and free fimbriae. The right ovary was unremarkable. The left ovary was found to be adherent to the posterior leaf of the broad ligament and embedded within blood clots; on further inspection, a purplish mass measuring approximately 2 × 3 cm was identified, with an actively bleeding perforation site suggesting the site of ectopic implantation.

In view of the intraoperative findings, partial resection of the left ovary was undertaken, with local excision of the pathological tissue and removal of the products of conception, while preserving the remaining viable ovarian parenchyma. Hemostasis was secured by diathermocoagulation, achieving complete control of active bleeding. At the conclusion of the procedure, two transcutaneous drains were placed in the pouch of Douglas. The surgical specimen, consisting of ovarian tissue associated with products of conception, was submitted for histopathological examination.

Given the massive blood loss and severe post-hemorrhagic anemia, perioperative management included volume resuscitation and transfusion support, with packed red blood cells administered both intraoperatively and postoperatively. Determination of the patient's blood group, A(II) Rh positive, was also incorporated into perioperative care. Hemostatic assessment showed moderately reduced prothrombin activity (Quick 65.1%) and an international normalized ratio (INR) of 1.33, with a fibrinogen concentration of 2.53 g/L and no evidence of hypofibrinogenemia. Overall, these findings were compatible with mild coagulation disturbance in the context of acute hemorrhage and hemodilution.

The postoperative course was favorable, with close clinical and para-clinical surveillance. The postoperative diagnosis was interrupted/arrested left ovarian ectopic pregnancy complicated by hemoperitoneum and severe post-hemorrhagic anemia, in the setting of intraoperative and postoperative packed red blood cell transfusion. Postoperative drainage yielded a small volume of serosanguineous fluid. Serial full blood count assessment demonstrated progressive improvement in hematological parameters, with hemoglobin reaching approximately 99 g/L, hematocrit – 0.29, and an erythrocyte count of 3.2×10^{12}/L. A moderate leukocytosis (approximately 13.5×10^9/L), accompanied by neutrophilia and a left shift of the leukocyte formula (band neutrophils approximately 13% and segmented neutrophils approximately 71%), was also observed, consistent with a postoperative inflammatory response. β-hCG measured on 16 March 2026 was 1163.67 mIU/mL, representing a significant decline from the initial value and supporting effective removal of trophoblastic tissue. The patient was discharged on postoperative day 3, with recommendations for antibacterial, anti-inflammatory, and analgesic therapy, together with ongoing clinical and laboratory follow-up by her general practitioner. At discharge, the patient provided written informed consent for publication of this case.

Discussion

As noted in the literature, the preoperative recognition of ovarian ectopic pregnancy remains challenging despite recent advances in early pregnancy ultrasonography [4, 6-8]. The present case confirms these observations, highlighting the misleading nature of the initial clinical presentation, which was dominated by gastrointestinal manifestations, namely diarrhea and epigastric pain. The literature indicates that certain forms of ectopic pregnancy may present atypically, mimicking acute gastrointestinal pathology, thereby initially directing assessment towards other specialties and delaying recognition of an obstetric hemorrhagic emergency [10-12]. In this context, the case underscores the importance of maintaining clinical suspicion for ectopic pregnancy in any woman of reproductive age with a known pregnancy or amenorrhea who presents with abdominal pain, even when gynecological symptoms are subtle or absent [1, 3].

As noted, preoperative diagnosis is often hindered by clinical and imaging similarities to other adnexal emergencies [4-7]. In the present case, however, the absence of an intrauterine gestational sac on transvaginal ultrasonography, together with the presence of free intraperitoneal fluid and blood clots, raised a strong suspicion of ectopic pregnancy complicated by hemoperitoneum. Confirmation of the ovarian location was achieved intraoperatively, through identification of bilaterally normal fallopian tubes and a hemorrhagic lesion localized to the left ovary, a finding consistent with the classical criteria used for the diagnosis of primary ovarian pregnancy [4, 7]. This is in keeping with recent literature, which shows that, in many cases, definitive confirmation remains intraoperative and histopathological [4, 5, 7].

A particularly relevant feature of this case is the severity of the intra-abdominal hemorrhage. The hemoperitoneum volume, approximately 2,400 mL, accounts for the severe post-hemorrhagic anemia and the perioperative transfusion requirement. The literature emphasizes that, although rare, ovarian pregnancy may rapidly become complicated by rupture and massive hemorrhage because of the ovary's rich vascular supply, thereby turning the clinical picture into a life-threatening emergency [4, 6, 8]. From this perspective, the case illustrates an important practical lesson: apparently relatively preserved hemodynamic stability at presentation does not exclude severe intraperitoneal hemorrhage, and the association of early pregnancy, abdominal pain, and free intraperitoneal fluid should be interpreted with the utmost vigilance [1, 3, 4].

The surgical management applied in this case reflects current principles in the treatment of complicated ovarian ectopic pregnancy. Whenever the patient's clinical condition permits, laparoscopy is considered the preferred approach,

as it provides both accurate diagnosis, evacuation of the hemoperitoneum, hemorrhage control, and the opportunity to preserve reproductive function [4, 6, 7]. In the present case, the laparoscopic intervention allowed both confirmation of the diagnosis and performance of a partial ovarian resection with excision of the trophoblastic tissue while preserving the remaining viable ovarian parenchyma. This represents one of the main strengths of the management strategy, given the patient's young age, her 3-year history of infertility, and the fact that the pregnancy had been achieved spontaneously. In the literature, maximal preservation of healthy ovarian tissue is regarded as particularly important in patients with unfulfilled reproductive potential [4, 6, 7].

The postoperative course and the dynamics of the biological markers supported the effectiveness of the adopted management. The significant postoperative decline in β-hCG was consistent with effective removal of the trophoblastic tissue, while the gradual improvement in hematological parameters confirmed a favorable response to both surgical and supportive treatment. In addition, monitoring coagulation parameters had important practical relevance. In the setting of massive hemorrhage, assessment of Quick value, INR, and fibrinogen allows early evaluation of the impact of acute blood loss and hemodilution, as well as guidance of transfusion support [1, 3]. In the present case, the moderate reduction in prothrombin activity and slight increase in INR, with fibrinogen remaining within acceptable limits, suggested early coagulation impairment without the development of severe coagulopathy, thus allowing therapeutic control to be maintained.

This case is instructive for several reasons. Firstly, it demonstrates that gastrointestinal symptoms do not exclude a severe gynecological cause in early pregnancy [9-11]. Secondly, it highlights the decisive utility of transvaginal ultrasonography correlated with β-hCG in the rapid diagnostic orientation of ectopic pregnancy [1, 3, 5, 6]. Thirdly, it shows that laparoscopy may represent not only an effective method of controlling life-threatening hemorrhage, but also a fertility-preserving option in carefully selected cases [4, 6, 7]. Therefore, the principal lesson drawn from this case is the need for heightened clinical vigilance and rapid multidisciplinary reassessment in pregnant women in the first trimester presenting with atypical abdominal pain, to avoid delayed diagnosis and worsening hemorrhagic complications [1, 3, 4].

Conclusions

This case illustrates that ovarian ectopic pregnancy, although rare, may lead to massive hemoperitoneum and severe post-hemorrhagic anemia, with rapid progression to a life-threatening condition. The atypical presentation, dominated by gastrointestinal symptoms, underscores the need to prioritize exclusion of ectopic pregnancy in any first-trimester patient presenting with abdominal pain. In the presence of signs of intraperitoneal bleeding, prompt surgical intervention is essential. In this case, laparoscopy enabled both rapid hemorrhage control and ovarian-conserving treatment, an aspect of particular importance given the patient's young age, history of infertility, and unfulfilled reproductive potential.

Bibliography

1. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2020;101(10):599-606.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;131(3): e91-e103.
3. Mullany K, Minneci M, Monjazeb R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. Womens Health (Lond). 2023;19:17455057231160349. doi:10.1177/17455057231160349
4. Bouab M, Touimi AB, Jalal M, Lamrissi A, Fichtali K, Bouhya S. Diagnosis and management of ectopic ovarian pregnancy: a rare case report. Int J Surg Case Rep. 2022;91:106742. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106742.
5. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Ovarian ectopic pregnancy. ISUOG. Published 2022. Accessed March 18, 2026. https://www.isuog.org/clinical-resources/patient-information-series/patient-information-pregnancy-conditions/early-pregnancy/ovarian-ectopic-pregnancy.html
6. Solangon SA, Naftalin J, Jurkovic D. Ovarian ectopic pregnancy: clinical characteristics, ultrasound diagnosis and management. Ultrasound Obstet Gynecol. 2024;63(6):815-823. doi:10.1002/uog.27549
7. Almahloul Z, Amro B, Nagshabandi Z, et al. Ovarian Pregnancy: 2 Case Reports and a Systematic Review. J Clin Med. 2023;12(3):1138. doi:10.3390/jcm12031138
8. Li H, Liu Y, Yang Y, Zhao X, Qi X. Clinical analysis of women with ovarian pregnancy: a retrospective case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):768. Published 2022 Oct 13. doi:10.1186/s12884-022-05099-8
9. Burac M, Surguci M, Corolcova N, Cotelea V, Mihalcean L, Caproș H. Microbiomul endometrial în infertilitate: roluri, mecanisme şi implicaţii clinice = The endometrial microbiome in infertility: roles, mechanisms, and clinical implications. Moldovan Journal of Health Sciences. 2025;12(3 Suppl 2):518.
10. Brandt AL, Tolson D. Missed abdominal ectopic pregnancy. J Emerg Med. 2006;30(2):171-174. doi:10.1016/j.jemermed.2005.04.018
11. Restaino S, Degano M, Padovani D, et al. A Case of Advanced Tubal Ectopic Pregnancy after Emergency Contraception.

Healthcare (Basel). 2022;10(8):1590. doi:10.3390/healthcare10081590
12. Xia L, Qi T, Qian J. A Case Report of Retroperitoneal Ectopic Pregnancy and Review of Literature. Int J Womens Health. 2024;16:1855-1864. doi:10.2147/IJWH.S486185
13. Mihalcean L, Corolcova N, Burac M, Cotelea V. Ectopic pregnancy associated with the use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS, JAYDESS): case report and clinical implications. MEDICUS. 2026;(1):13-16.
14. Surguci M, Ivas T. Utilizarea metotrexatului în sarcina ectopică tubară. Buletin de Perinatologie. 2016;4(72):65-72. (Romanian)
15. Mihalcean L, Caproș H, Surguci M, Cojocari N. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy [abstract]. Moldovan Journal of Health Sciences. 2020;(Abstract book):605.

Received – *19.05.2026*, **accepted for publication –** *24.05.2026*
Corresponding author: *Luminița Mihalcean, luminita.mihalcean@usmf.md*
Conflict of Interest: *The authors declare no conflict of interest.*
Funding statement: *The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.*
Author contributions statement: *Luminița Mihalcean – Conceptualization, Methodology, Writing – Review & Editing; Mihail Surguci – Data Curation, Writing – Original Draft Preparation; Constantin Ostrofeț – Investigation, Visualization; Zinaida Sârbu – Validation, Supervision.*
Citation: *Mihalcean L, Surguci M, Sârbu Z, Ostrofeț C. Ruptured ovarian ectopic pregnancy with massive hemoperitoneum and atypical clinical presentation: a case report. Arta Medica. 2026;99(2):e2026002. doi: 10.5281/zenodo.20473791*

DOI: 10.5281/zenodo.22682115 · UDC: 616.366-003.7-072/-73-089.85

SINDROMUL MIRIZZI TIP III: PREZENTARE DE CAZ ȘI MANAGEMENT CHIRURGICAL INDIVIDUALIZAT

TYPE III MIRIZZI SYNDROME: A CASE REPORT AND INDIVIDUALIZED SURGICAL MANAGEMENT

Ivan Cucu[1], Alexandru Ferdohleb[2], Adrian Hotineanu[2], Vladimir Cazacov[2]

[1] *Laboratorul de Chirurgie Reconstructivă a Tractului Digestiv, Centrul de Patologie Abdominală și Transplant, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;*

[2] *Catedra de chirurgie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.*

REZUMAT

Introducere. Sindromul Mirizzi este o complicație rară a litiazei biliare cronice, definită prin compresia extrinsecă sau fistulizarea căii biliare principale de către un calcul inclavat în infundibulul vezicular ori în ductul cistic. Tipul III al clasificării Csendes presupune o fistulă colecisto-coledociană care interesează între o treime și două treimi din circumferința ductului și impune reconstrucție ductală, nu sutură simplă. Diagnosticul preoperator este rar stabilit.

Prezentare de caz. Pacient de 77 de ani, internat pentru durere în hipocondrul drept, xerostomie și astenie, cu comorbiditate cardiovasculară severă. Ecografia a evidențiat colecistită cronică calculoasă, cu calcul inclavat la col. Biologic: anemie ușoară (hemoglobină 110 g/L), viteza de sedimentare a hematiilor 34 mm/oră, amilazemie 235,6 U/L cu lipază normală, bilirubina și transaminazele normale. Intraoperator s-a confirmat o fistulă colecisto-coledociană interesând două treimi din circumferința ductului. S-au efectuat colecistectomie subtotală, coledocotomie cu litextracție, plastia defectului cu coleret vezicular și drenaj biliar extern prin procedeul Robson-Vișnevski. Histopatologic — colecistită cronică în acutizare. Evoluția postoperatorie a fost necomplicată, cu externare la a șaptea zi.

Concluzie. Sindromul Mirizzi tip III rămâne o provocare diagnostică și reconstructivă. Absența icterului nu exclude diagnosticul, iar încadrarea intraoperatorie este determinantă pentru alegerea tehnicii. La pacientul vârstnic cu risc cardiac major, coledocoplastia cu coleret vezicular pe drenaj biliar extern a fost urmată de o evoluție postoperatorie favorabilă pe durata spitalizării.

Cuvinte-cheie: sindrom Mirizzi, fistulă colecisto-coledociană, coledocoplastie, drenaj biliar extern, litiază biliară

SUMMARY

Introduction. Mirizzi syndrome is a rare complication of chronic gallstone disease, defined by extrinsic compression or fistulization of the common bile duct by a stone impacted in the gallbladder infundibulum or the cystic duct. Type III of the Csendes classification involves a cholecystocholedochal fistula affecting between one third and two thirds of the duct circumference and requires ductal reconstruction rather than simple closure. A preoperative diagnosis is rarely established.

Case presentation. A 77-year-old patient was admitted for right upper quadrant pain, xerostomia and asthenia, with severe cardiovascular comorbidity. Ultrasonography showed chronic calculous cholecystitis with a contracted gallbladder and a stone impacted at the neck. Laboratory tests revealed mild anaemia (haemoglobin 110 g/L), an erythrocyte sedimentation rate of 34 mm/h and serum amylase of 235.6 U/L with normal lipase, whereas bilirubin and transaminases remained normal. Intraoperatively, a cholecystocholedochal fistula involving two thirds of the duct circumference was confirmed. Subtotal cholecystectomy, choledochotomy with stone extraction, repair of the defect with a gallbladder cuff and external biliary drainage by the Robson-Vișnevski procedure were performed. Histopathology showed chronic calculous cholecystitis with acute exacerbation. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged on the seventh day.

Conclusion. Type III Mirizzi syndrome remains a diagnostic and reconstructive challenge. The absence of jaundice does not exclude the diagnosis, and correct intraoperative classification determines the choice of technique. In an elderly patient at high cardiac risk, choledochoplasty with a gallbladder cuff over external biliary drainage was followed by a favorable postoperative course during hospitalization.

Keywords: Mirizzi syndrome, cholecystocholedochal fistula, choledochoplasty, external biliary drainage, cholelithiasis

Introducere

Sindromul Mirizzi (SM) este o complicație rară a litiazei biliare cronice, descrisă de Pablo Luis Mirizzi în 1948 [1]. Rezultă din compresia extrinsecă a ductului hepatic comun sau a căii biliare principale (CBP) de către un calcul inclavat în infundibul ori în ductul cistic, cu sau fără fistulă colecisto-biliară; incidența este de 0,7–1,4% dintre colecistectomii [2, 3].

Clasificarea Csendes distinge cinci tipuri: tip I – compresie extrinsecă fără fistulă; tipurile II–IV – fistulă colecisto-biliară cu erodare progresivă a peretelui ductal (sub o treime, între o treime și două treimi, respectiv distrugere completă); tip V – oricare dintre acestea, cu fistulă colecisto-enterică [2, 4]. Distincția are consecințe terapeutice directe: tipul I se rezolvă prin colecistectomie, tipurile II–III impun coledocoplastie pe drenaj biliar, iar tipul IV o anastomoză bilio-digestivă [4, 5, 6]. Diagnosticul preoperator se stabilește în mai puțin de 30% din cazuri, tabloul mimând obstrucția biliară malignă [3, 7].

Prezentăm un caz de SM tip III, diagnosticat intraoperator și rezolvat prin coledocoplastie cu coleret vezicular pe drenaj biliar extern, la un pacient cu risc cardiac major.

Prezentare de caz

Un pacient de 77 de ani a fost internat la 07.07.2014 în Secția Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică, IMSP Spitalul Clinic Republican, Chișinău, pentru durere progresivă în hipocondrul drept, xerostomie și astenie. Antecedente: hipertensiune arterială gradul II, cardiopatie ischemică (clasa funcțională II), fibrilație atrială, insuficiență cardiacă cronică, pneumoscleroză, hepatită cronică, intervenție abdominală în 2010. Obiectiv: tensiune arterială 180/90 mmHg, abdomen suplu, sensibil la palpare în hipocondrul drept.

Biologic: anemie normocromă ușoară (hemoglobină 110 g/L), viteza de sedimentare a hematiilor 34 mm/oră, amilazemie 235,6 U/L cu lipază normală (27,7 U/L), bilirubina totală (11,5 μmol/L) și transaminazele normale (Tabelul 1). Ecografia abdominală a evidențiat o veziculă biliară deformată, retractată, cu perete îngroșat (6 mm) și un calcul inclavat la nivelul colului, cap pancreatic proeminent (24 mm) și modificări hepatice difuze. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) și colangiografia prin rezonanță magnetică (MRCP) nu au fost disponibile.

La 08.07.2014, sub anestezie generală, s-a intervenit prin laparotomie mediană superioară (durată – trei ore). Explorarea a evidențiat aderențe inflamatorii dense între veziculă, ligamentul hepatoduodenal și CBP (figura 1A), o veziculă sclero-atrofică de 70×50×30 mm (figura 1B) și o fistulă colecisto-coledociană interesând circa două treimi din circumferința ductului (Csendes tip III), cu coledocolitiază asociată. S-au efectuat colecistectomie subtotală prin fragmentare, impusă de procesul fibrozant (figura 1C), coledocotomie cu litextracție, plastia defectului cu coleret din peretele vezicular restant, drenaj biliar extern prin procedeul Robson-Vișnevski, cu verificarea permeabilității distale (figura 1D), și drenajul subhepatic.

Tabelul 1. *Valori de laborator pe parcursul spitalizării.*

Parametru	Interval de referință	Ziua 1 (07.07.2014)	Ziua 4 (11.07.2014)	Ziua 7 (14.07.2014)
Eritrocite ($\times 10^{12}$/L)	3,9–4,7	**3,6**	**3,4**	**3,5**
Hemoglobină (g/L)	120–140	**110**	**108**	**109**
Leucocite ($\times 10^{9}$/L)	4,0–9,0	7,4	5,5	4,6
VSH (mm/oră)	2–15	**34**	**20**	10
Amilază (U/L)	25–125	**235,6**	100	60
Lipază (U/L)	8–78	27,7	25	20
ALT (U/L)	0–55	22,1	21,3	21,2
AST (U/L)	5–46	21,3	21,2	21,4
Bilirubină totală (μmol/L)	3,4–20,5	11,5	12,3	15,3
Bilirubină directă (μmol/L)	0,0–8,6	5,2	5,5	5,5
Potasiu (mmol/L)	3,5–5,1	**5,3**	4,8	**5,2**
Sodiu (mmol/L)	136–145	**146**	138	142
Protrombină (%)	70–120	92	78	89

Notă: *Valorile patologice sunt marcate aldin. ALT – alaninaminotransferază; AST – aspartataminotransferază; VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.*

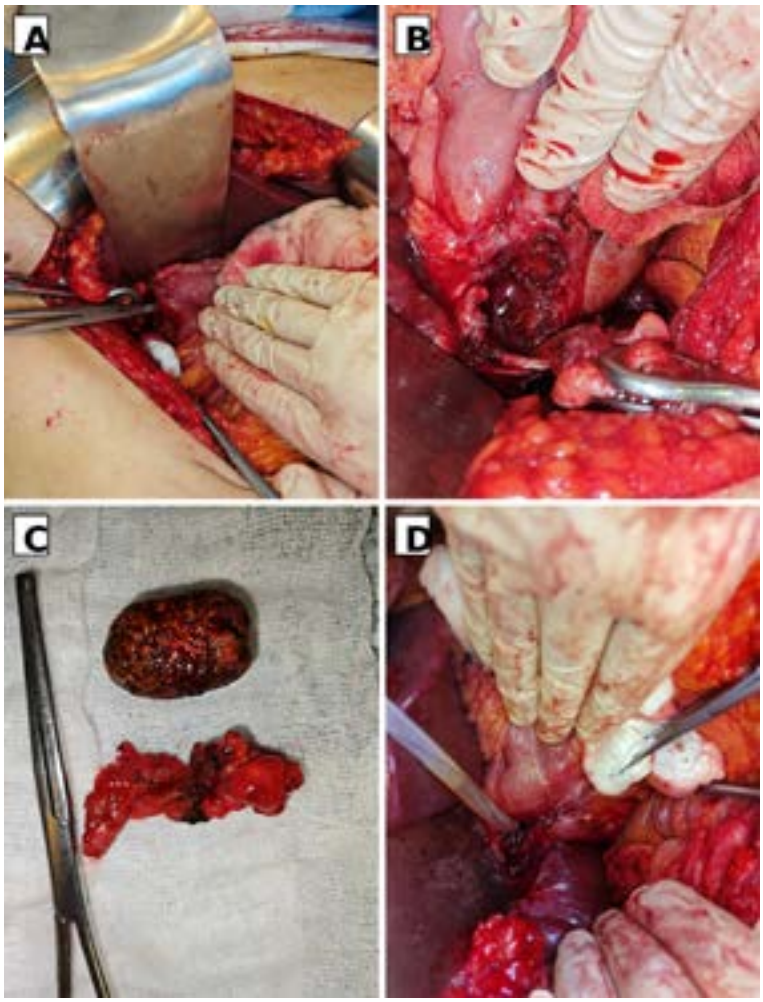

Figura 1. *Aspecte intraoperatorii. (A) Spațiul subhepatic, cu aderențe dense. (B) Veziculă sclero-atrofică, aderentă la calea biliară principală. (C) Piesa operatorie: calcul inclavat și perete vezicular fragmentat. (D) Drenaj biliar extern tip Robson-Vișnevski.*

Histopatologic – colecistită cronică calculoasă în acutizare, cu infiltrat limfocitar și fibroză parietală. Evoluția postoperatorie a fost necomplicată, cu o zi de terapie intensivă; externare la 14.07.2014, în a șaptea zi.

Discuții

Absența hiperbilirubinemiei se explică prin fistulizarea progresivă: comunicarea colecisto-coledociană asigură un drenaj rezidual care previne colestaza severă [5, 7], iar hepatita cronică poate masca modificările enzimatice. Absența icterului nu exclude deci diagnosticul când contextul ecografic este sugestiv [3, 7].

Amilazemia crescută în prezența unei lipaze normale a fost interpretată, în contextul clinic, drept o hiperamilazemie asociată patologiei biliare. În absența altor criterii, această constatare nu susține diagnosticul de pancreatită acută. Deși ecografia are sensibilitate limitată pentru SM [3], a orientat corect decizia operatorie.

Elementul definitoriu a fost fistula interesând două treimi din circumferința CBP. Un defect de tip III nu trebuie închis prin sutură simplă, insuficientă tehnic și grevată de risc de dehiscență și stricturi tardive [2, 4]. Coledocoplastia cu coleret vezicular pe drenaj biliar extern a asigurat tutorizarea, decompresia și vindecarea defectului, hepaticojejunostomia în Y à la Roux rămânând rezervată distrugerii ductale cvasicomplete [4, 6].

Decompresia biliară preoperatorie prin ERCP cu stentare este tot mai recomandată în tipurile II–III, reducând sângerarea și facilitând disecția [8, 9], iar abordurile minim invazive sau endoscopic-robotice sunt fezabile în cazuri selectate [10]. Chirurgia deschisă rămâne standardul când aderențele pericolecistice sunt dense [8].

Comorbiditatea a influențat decisiv strategia. Într-o apreciere retrospectivă, antecedentele de cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă ar corespunde unui Revised Cardiac Risk Index de cel puțin 2 [11], iar o reconstrucție de lungă durată ar fi amplificat riscul. Experiența clinicii, pe 73 de pacienți (2000–2022), dintre care 18 (24,6%) de tip III – 12 rezolvați prin plastie cu lambou vezicular și drenaj tip Robson, 6 prin hepaticojejunostomie – susține individualizarea tehnicii după afectarea ductală și rezerva fiziologică [12, 13].

Limitările sunt absența MRCP/ERCP preoperatorii, care ar fi permis stadializarea fistulei, și lipsa urmăririi pe termen lung, necesară pentru depistarea stricturilor tardive [5, 6].

Concluzii

Sindromul Mirizzi tip III este o complicație rară, dar tratabilă. Fistula interesând între o treime și două treimi din CBP contraindică sutura simplă și impune coledocoplastie pe drenaj biliar. La vârstnicul cu comorbiditate cardiacă majoră, colecistectomia subtotală deschisă cu plastie prin coleret vezicular și drenaj Robson-Vișnevski a fost urmată de o evoluție postoperatorie favorabilă pe durata spitalizării. Aprecierea intraoperatorie a defectului ductal rămâne determinantă pentru încadrarea Csendes.

Mulțumiri

Autorii mulțumesc echipei Secției Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică a IMSP Spitalul Clinic Republican pentru asistența acordată.

Bibliografie

1. Mirizzi PL. Síndrome del conducto hepático. J Int Chir. 1948;8:731-777.
2. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Nava O. Mirizzi syndrome and cholecystobiliary fistula: a unifying classification. Br J Surg. 1989;76(11):1139-1143. doi:10.1002/bjs.1800761110
3. Beltrán MA. Mirizzi syndrome: history, current knowledge and proposal of a simplified classification. World J Gastroenterol. 2012;18(34):4639-4650. doi:10.3748/wjg.v18.i34.4639
4. Csendes A, Muñoz Pinto G. Surgical treatment of Mirizzi syndrome: report of 55 cases. Ann Surg. 1992;216(4):471-477. doi:10.1097/00000658-199210000-00015
5. Valderrama-Treviño AI, Granados-Romero JJ, Espejel-Deloiza M, Chernitzky-Camaño J, Barrera Mera B, Estrada-Mata AG, et al. Updates in Mirizzi syndrome. Hepatobiliary Surg Nutr. 2017;6(3):170-178. doi:10.21037/hbsn.2016.11.01
6. Chen H, Siwo EA, Khu M, Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi syndrome: a review of literature. Medicine (Baltimore). 2018;97(4):e9691. doi:10.1097/MD.0000000000009691
7. Koo JGA, Tham HY, Toh EQ, Chia C, Thien A, Shelat VG. Mirizzi syndrome — the past, present, and future. Medicina (Kaunas). 2024;60(1):12. doi:10.3390/medicina60010012
8. Antoniou SA, Antoniou GA, Makridis C. Laparoscopic treatment of Mirizzi syndrome: a systematic review. Surg Endosc. 2010;24(1):33-39. doi:10.1007/s00464-009-0520-5
9. Karaahmet F, Kekilli M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-oriented surgery for accomplished treatment of Mirizzi syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2023;35(5):537-540. doi:10.1097/MEG.0000000000002534
10. Lee KF, Chong CN, Ma KW, Cheung E, Wong J, Cheung S, et al. A minimally invasive strategy for Mirizzi syndrome: the combined endoscopic and robotic approach. Surg Endosc. 2014;28(9):2690-2694. doi:10.1007/s00464-014-3529-3
11. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. Can J Cardiol. 2017;33(1):17-32. doi:10.1016/j.cjca.2016.09.008
12. Erben Y, Benavente-Chenhalls LA, Donohue JM, Que FG, Kendrick ML, Reid-Lombardo KM, et al. Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome: 23-year Mayo Clinic experience. J Am Coll Surg. 2011;213(1):114-119. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.008
13. Cucu I, Hotineanu A, Ferdohleb A. Sindromul Mirizzi — particularități de diagnostic și opțiuni de tratament chirurgical [Mirizzi syndrome — diagnostic features and surgical treatment options]. Bul Acad Ştiinţe Mold Ştiinţe Med. 2022;74(3):156-159. doi:10.52692/1857-0011.2022.3-74.29 (In Rom.)

Recepționat – *08.06.2026*, **Acceptat pentru publicare** – *09.09.2026*
Autor corespondent: *Ivan Cucu, ivan.cucu@usmf.md*
Declarația de conflict de interese: *Autorii declară că nu există conflicte de interese.*
Declarația de finanțare: *Această cercetare nu a beneficiat de finanțare externă.*
Declarația de etică: *Utilizarea retrospectivă a datelor clinice în scop științific și pentru publicarea prezentului caz a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", aviz nr. 5 din 21.10.2024, emis în baza solicitării nr. 42 din 21.05.2024.*
Consimțământ informat: *A fost obținut consimțământul informat scris al pacientului pentru publicarea datelor clinice și a imaginilor intraoperatorii anonimizate.*
Contribuția autorilor: *Ivan Cucu – conceptualizare, metodologie, investigație, gestionarea datelor, redactarea versiunii inițiale a manuscrisului; Alexandru Ferdohleb – conceptualizare, metodologie, investigație, revizuire și editare; Adrian Hotineanu – investigație, revizuire și editare, supervizare; Vladimir Cazacov – supervizare.*
Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.
Citare: *Cucu I, Ferdohleb A, Hotineanu A, Cazacov V. Sindromul Mirizzi tip III: prezentare de caz și management chirurgical individualizat [Type III Mirizzi syndrome: a case report and individualized surgical management]. Arta Medica. 2026;99(2):e2026012. doi: 10.5281/zenodo.22682115*