

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
" IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA**

Departamentul de Cardiologie Medicină Generală

**Contribuții la cunoașterea aspectelor clinice și paraclinice al consumului de  
alcool asupra bolilor cardiovasculare, cât și efectul profilactic asupra  
factorilor de risc cardiovascular**

**Conducător științific,  
Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea**

**Doctorand,  
Lucia Chetreanu**

## CUPRINS

INTRODUCERE

### PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I - IMPORTANȚA BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN MODELUL DE MORTALITATE DE LA NIVEL MONDIAL ȘI NAȚIONAL

CAPITOLUL II - STILUL DE VIAȚĂ ȘI BOLILE CARDIOVASCULARE

CAPITOLUL III

CONSIDERAȚII PRIVIND EFECTELE ALCOOLULUI ASUPRA ORGANISMULUI UMAN

### PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL IV - INFLUENȚA ALCOOLULUI ASUPRA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR

CAPITOLUL V - STUDIUL ȘI DATELE DEMOGRAFICE OBȚINUTE ÎN URMA CERCETĂRII

CAPITOLUL VI - TIPUL LEZIUNILOR MIOCARDICE

CAPITOLUL VII - ECOGRAFIA CARDIACĂ

CAPITOLUL VIII - FACTORII PROINFLAMATORI ȘI HEMOSTATICI

CAPITOLUL IX - TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPIDIC

CONCLUZII GENERALE

REFERINȚE

Articole publicate:

#### **Cuvinte – cheie:**

*alcoolul, bolile cardiovasculare, profilaxia bolilor vasculare, leziunile miocardice, electrocardiograma de repaus, ecografia cardiacă, tulburările metabolismului lipidic, proteina C reactivă, fibrinogen (Fg).*

## INTRODUCERE

*Alcoolul* tinde să piardă din ce în ce mai mult din specificitatea sa culturală prin scăderea consumului de tip „alimentar” și creșterea consumului solitar, permanent, în afara celui de tip ritualic din timpul meselor.

Printre efectele biologice se remarcă cele antioxidante, indicate în profilaxia sau terapia anumitor stări patologice, în care se acumulează radicalii liberi superoxid ( $O_2^-$ ), datorită deficitului de superoxid dismutaza (SOD). Efectul toxic al radicalilor anion superoxidici conduce la peroxidarea lipidelor, oxidarea proteinelor, inhibarea unor enzime, distrucții ale ADN-ului.

Mecanismele de protecție enzimatică față de toxicitatea anionului superoxid includ superoxid dismutaza (SOD), catalaza și glutatationperoxidaza (GTH). Inactivarea radicalului anionului superoxid - *scavenger* – are loc sub acțiunea superoxid dismutazei.

*Polifenolii* nu sunt numai compuși utili în viața plantelor, ci, de multe ori determină calitatea produselor vegetale pe care le folosim.

**Resveratrolul** este **antioxidantul polifenolic vegetal din struguri** și care are efecte benefice în profilaxia bolilor cardiovasculare, fiind un constituent major al țesuturilor lignificate ale plantei.

În fiziopatologia multor boli considerate critice pot fi implicați radicalii de oxigen. Leziunile produse sunt implicate în: patogeneza toxicității pulmonare a oxigenului, sindromul insuficienței respiratorii al adultului, displazia bronhopulmonară, sindromul septic și a unei clase de sindroame de ischemie-reperfuzie, precum: infarctul de miocard, șocul, by-pass cardio-pulmonar, transplantul de organ, enterocolita necrozantă, necroza tubulară renală acută și altele. Printre afecțiunile provocate de radicalii liberi se disting: leziunile de ischemie-reperfuzie, bolile inflamatorii, lupusul eritematos sistemic (LES), infarctul de miocard (IM), șocul, traumatismele hemoragice, traumele coloanei vertebrale, boala Crohn, bolile autoimune (artrita reumatoidă, diabetul), cataracta, uveitele, emfizemul, ulcerul gastric, neoplasmul, boala de radiație.

**Vinul roșu** este alimentul ce conține cea mai *mare cantitate de proantocianidoli* dintre alimentele cunoscute.

**Flavonoidele din vinul roșu** intervin în protecția cardiovasculară prin activitatea lor antioxidantă și antiplachetar agregativă. Astfel se explica **paradoxul francez** – fenomen cunoscut și mult discutat în mediile științifice de specialitate. Demonstrează, o protecție bună a populației franceze vis-a-vis de maladiile cardiovasculare (CV), chiar dacă factorii de risc (FR) și în special colesterolemia, nu sunt mai puțin frecvenți în Franța decât în celelalte țări în care s-au efectuat studiile.

Sunt recunoscute efectele pozitive ale unor polifenoli, în special flavonoide asupra tulburărilor de permeabilitate capilară, sindrom varicos, fragilitate capilară, hemoragii, retinopatie diabetică (Courbat P., 1982; Anton R., Heag M., Kuballa B., 1986). Dobberstein et al. (1977) a evidențiat acțiunea antineoplazică și antitrombotică a unor flavone metoxilate.

## PARTEA GENERALĂ

Aceasta cuprinde **capitolul I, II și III** și fac referire la generalități și date statistice asupra importanței bolilor cardiovasculare în modelul de mortalitate de la nivel mondial, cât și național. Aici am trecut în revistă clasificarea după OMS a mortalității pentru unele regiuni pe straturi (niveluri), valorile mortalității infantile, materne și a adulților la țările incluse în regiunile OMS (după: WHO database).

Povara bolilor netransmisibile (BNT) crește rapid în toată lumea. S-a estimat că pentru 2001 BNT au reprezentat 46% din totalul cauzelor, contribuind cu 60% din cele 56,5 milioane de decese înregistrate. Pentru anul 2020 ponderea BNT se estimează a fi de 57% din totalul cazurilor.

Problematika BNT nu este limitată la regiunile dezvoltate din punct de vedere economic. Țările în curs de dezvoltare sunt afectate de probleme majore de sănătate publică, asociate BNT, 79% din decesele din întreaga lume fiind consecutive acestor boli înregistrate în regiunile în curs de dezvoltare.

Tendențele actuale privind mortalitatea prin unele boli netransmisibile precum cele ale sistemului cardiovascular, cât și a bolilor sistemului neuropsihic sunt în continuă creștere. Schimbările prognozate în ierarhia DALY (**Disability Adjusted Life Year - exprimă anii de viață pierduți prin deces prematur și anii trăiți în incapacitate de o severitate și o durată specificată**)

pentru primele 15 cauze în anul 2020 comparativ cu 1990, la nivel mondial (după WHO database) plasează boala ischemică pe locul I, urmată de depresie unipolară majoră, accidente de trafic, iar pe locul IV bolile cerebrovasculare.

Potrivit estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății, 16,7 milioane de oameni din întreaga lume, mor anual din cauza bolilor cardiovasculare (BCV).

Din totalul deceselor anuale consecutive BCV, aproximativ 8,6 milioane interesează sexul feminin. Este cea mai importantă cauză de deces la femei, reprezentând 1/3 din morțile înregistrate la acestea. În țările în curs de dezvoltare, 50 % din decesele la femeile sub 50 ani sunt produse de bolile de inimă și accidentele vasculare cerebrale. Tot la femei, decesele prin infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale (AVC) sunt de două ori mai numeroase, decât cele cauzate de toate formele de cancer.

În anul 2001, decesele prin BCV au reprezentat aproape o treime din decesele globale, iar OMS preconizează pentru anul 2020 un număr de 25 milioane decese.

Capitolul II se refera la conceptele fundamentale ale stilului de viață și bolile cardiovasculare. Promovarea sănătății și tipurile de prevenție: primară, secundară și terțiară. Factorii de risc cardiovascular, la fel clasificarea acestora și nivelul de influențare al acestora. Am făcut referire la metodele și tehnicile de stabilire a scalei de valori pentru fiecare factor de risc: PROCAM Risk Score, cât și Tehnica Framingham.

Capitolul III prezintă considerațiile privind efectele alcoolului asupra organismului uman cu date generale și cercetări științifice.

Hippocrate și Koh (459-377) au sugerat întrebuințarea vinului drept tranchilizant, analgezic și diuretic. În plus s-a demonstrat, că acesta are efect dezinfectant asupra mucoasei gastrice/duodenale din ulcer.

Împăratul roman Cezar recomanda vinul ca și dezinfectant pentru rănilor soldaților sau după masă, drept remediu împotriva toxiinfecțiilor alimentare.

Galenus în Pergama (cca 130-20 IC) indica utilizarea vinului roșu cu conținut crescut de tanină în infecțiile toxice alimentare și anemii.

Un alt reper istoric este reprezentat de Hildegard din Bingen (Germania 1098-1179), care prescria vinul roșu în tratamentul bolilor cardiovasculare.

Numeroase studii epidemiologice raportează rolul pozitiv ale consumului moderat de alcool, așa cum este cel al vinului roșu (1-5 pahare); alte efecte pozitive sunt cele exercitate asupra metabolismului lipidic și hemostazei, ca urmare a consumului de alcool (moderat!) din diverse băuturi (vin roșu, bere, whisky, scotch).

Efectele protectoare ale alcoolului sunt mediate de incriminarea HDL-col (Agarwal, 2002). Rimm și colaboratorii (1999), în concordanță cu concluziile lui Agarwal demonstrează, că un consum de 30g de alcool/zi duce la creșterea HDL-col cu 4 mg/dl, acestei creșteri corespunzându-i o scădere cu 17% a riscului cardiovascular.

Alcoolul induce sinteza hepatică a apolipoproteinelor (apo)A1 și (apo)AII, intrând în componența HDL particule (Rimm și col. ,1999; Agarwal, 2002).

Consumul zilnic individual a 30g alcool, duce la creșterea (apo)A1 în plasma sanguină (Rimm și col.,1999). ApoA1 constituie precursorul HDL-colesterolului. Deci, obligatoriu, ATP-aza de transport atașează A1, fiind precursorul particulelor asemănătoare (pre-β-HDL) (Kolovou și col., 2006).

## PARTEA SPECIALĂ

A inclus capitolele IV – IX și care cercetă influența alcoolului asupra factorilor de risc cardiovascular.

### **PREMIZE**

Influența consumului de alcool asupra factorilor de risc cardiovascular și asupra bolilor cardiovasculare CARDIA (BCV), atât la bărbații și femeile din mediul urban (MU), cât și a celor din mediul rural (MR), prin recente meta-analize publicate în februarie'2011 în BMJ, au arătat efectul protectiv indirect al consumului de alcool în cantități moderate la ambele sexe: 15 – 30 g alcool pe zi.

Vinul roșu este alimentul ce conține cea mai mare cantitate de proantocianidoli dintre alimentele cunoscute, iar aceștia, s-a demonstrat că au proprietăți cu efect protector.

Conform **Mayo Foundation for Medical Education and Research ( MFMER)** flavonoidele din vinul roșu intervin în **protecția cardiovasculară** prin activitatea lor antioxidantă și antiplachetar agregativă.

Până în prezent în România acest aspect a fost mai puțin studiat. La ora actuală speranța de viață în țara noastră este mult mai scăzută comparativ cu alte țări dezvoltate, iar consumul de alcool în unele regiuni ale țării depășește media pe țară.

**Scopul studiului a fost reprezentat de:**

- evaluarea caracteristicilor de bază a pacienților luați în studiu: vârsta, sexul, ocupația.
- evaluarea analizelor de laborator și în special al markerilor de inflamație:
  - a. Fibrinogen (Fb),
  - b. Proteina C reactivă (PCR).

Modificările valorice și influența consumului de vin asupra markerilor hematologici ai inflamației.

● evaluarea influenței consumului de vin asupra profilului lipidelor serice, tipurile, și asocierile de dislipidemii cel mai frecvent întâlnite la loturile de studiu:

- a. Colesterol total (Col tot.),
- b. HDL-colesterol (HDL-col),
- c. LDL-colesterol (LDL-col),
- d. Trigliceride (Tg.).

● evaluarea și urmărirea efectelor clinice ale consumului de vin asupra sistemului cardiovascular (SCV) în general. Leziunile miocardice și tipurile de ischemie întâlnite pe electrocardiograma de repaos (ecg).

● tulburările de cinetică segmentară și tipurile de disfuncții întâlnite la examenul ecocardiografic - ecografia cardiacă (Eco cord).

● monitorizarea ambulatorie 24 h a electrocardiogramei (Hollter ecg). Efectele consumului de alcool și în special ale vinului asupra activității cardiace, asupra ritmului cardiac și a tulburărilor de conducere.

● evaluarea, consemnarea factorilor de risc (FR) și patologia asociată, cea mai frecvent întâlnită la consumatorii cronici de alcool, încercând să decelez, în cazul celor care au consumat și consuma alcool în cantități mici/moderate, posibilele efecte benefice, printre acestea fiind menționat efectul profilactic asupra bolilor cardiovasculare (BCV). Alături de acțiunea sa antioxidantă asupra sistemului cardiovascular (SCV), am încercat să scot în evidență efectul antiinflamator, antiagregant, cât și hipolipemiant al vinului.

## Material și metodă

În perioada 2006 – 2008 am realizat în condiții de ambulator, un studiu prospectiv, care a urmărit influența consumului moderat de alcool (vin) asupra factorilor de risc cardiovascular (FR CV) și bolilor cardiovasculare (BCV) la pacienții din mediul rural (MR) și mediul urban (MU), în comparație cu lotul martor de neconsumatori din aceleași medii de reședință.

Cercetarea s-a realizat pe baza analizei datelor și a indicatorilor obținuți în urma evaluării clinice a populației din mediul rural, mai exact din comuna Țuțora, județul Iași, în intervalul iulie 2006 – martie 2008. Această comună se află la 25 km distanță de municipiul Iași, fiind cunoscută prin îndeletnicirea localnicilor de a cultiva diferitele soiuri de viță de vie. Consumul de alcool este destul de ridicat la nivelul întregii populații (locuitorii comunei Țuțora în număr total de 1755 persoane). Pentru a obține analiza comparativă a datelor privind morbiditatea de cauză cardiovasculară, am solicitat de la compartimentul Evidența Populației lista cu persoanele aflate în viață la data începerii studiului (1755) și am coroborat-o cu lista persoanelor înscrise la medicul de familie.

Pacienții din mediul urban având domiciliul stabil în municipiul Iași.

Indicatorii vizați în studiu au fost obținuți direct de către mine prin efectuarea consultului cardiologic în condiții de ambulator. În vederea analizei comparative, datele și rezultatele au fost raportate la cele similare din literatura națională și internațională.

Ulterior pacienții au fost urmăriți prospectiv în vederea evidențierii modificărilor care pot apare la nivelul profilului de risc cardiovascular, cât și a bolilor cardiovasculare în evoluție, pe parcursul a celor doi ani de cercetare.

În studiu au fost incluși un **număr total de 200 pacienți**, împărțiți în **doua loturi**:

- **LOTUL I** compus din 100 pacienți din **mediul rural**, care au reprezentat 50% din totalul pacienților incluși în studiu;
- **LOTUL II** - 100 pacienți din **mediul urban**, reprezentând celelalte 50% de pacienți.

Pentru *fiecare lot* de studiu constituindu-se *subgrupe în funcție de mediul de reședință*. Pentru ușurința evaluării și prelucrării datelor statistice am considerat ca este necesar introducerea în studiu a unui număr egal de pacienți, atât în loturi, cât și pe subgrupe din ambele medii de reședință.

- Pacienții *consumatori cronici de cantități mici/moderate de alcool* – *lotul test*, format din 100 pacienți: 50 pacienți din mediul rural și 50 pacienți din mediul urban.



Dintre acestea: 25 persoane de sex feminin și 25 persoane de sex masculin atât pentru urban, cât și pentru rural.

- Pacienți care au declarat că **nu sunt consumatori de alcool – lotul martor**, format din 100 pacienți: 50 pacienți din mediul rural și 50 pacienți din mediul urban. Persoane de sex feminin 25 la număr și de sex masculin 25, atât pentru urban, cât și pentru rural.

Lotul martor este format din 100 pacienți, care au fost consultați la cabinetul de specialitate – **cardiologie**, în perioada similară, diagnosticați cu **cardiopatie ischemică cronică dureroasă** (CICD) pentru care s-au aplicat aceleași criterii de selecție (Tabelul 15), cu excepția consumului de alcool.

Pe perioada studiului, persoanele care s-au adresat medicului de familie pentru a fi consultate au fost dirijate către specialistul cardiolog, cu acordul acestora pentru a fi evaluați.

**Examenul clinic general** a inclus întocmirea unei fișe de monitorizare clinică.

Examenul efectuat de medicul specialist cardiolog, la fel a necesitat efectuarea:

- a. electrocardiografe (ecg) de repaus cu interpretarea acestora.
- b. monitorizarea Holter ecg 24h în vederea diagnosticării atât a formelor de ischemie miocardică, cât și a diverselor tulburări de ritm cardiac, cât și a tulburărilor de conducere, datorate ischemiei miocardice.
- c. efectuarea testului de efort (TE) standartizat la persoanele, care la momentul consultului prezentau dureri tipic anginoase, dar la care nu s-au evidențiat modificări electrocardiografice de repaus specifice ischemiei miocardice. Testul de efort (TE) s-a efectuat conform protocolului Bruce la bicicleta Sana Bike 250.
- d. ecografia cardiacă (Eco Doppler), cu ajutorul căreia au fost evaluate funcția sistolică și cea diastolică, hipertrofia ventriculară stângă (HVS), cât și decelarea variatelor tipuri de tulburări de cinetică segmentară.

Au fost evaluați: fracția de ejeție (FE %), fracția de scurtare (FS %), raportul E/A, grosimea septului interventricular (SIV) în milimetri (mm), peretele posterior (PP) în mm. Dimensiunile cavităților cardiace: atriul stâng (AS), atriul drept (AD), ventriculul stâng (VS) și ventriculul drept (VD).

În timpul consultului s-a inițiat o anchetă care să evidențieze consumul de băuturi alcoolice: cantitatea consumată în grame de alcool pur pe zi (g/zi), tipul de băuturi și frecvența consumului, iar pentru studiu au fost selectați pacienții care au consumat, și consumă vin.

În paralel s-au recoltat analizele de laborator hematologice. S-a urmărit profilul lipidelor serice:

- colesterolul total,
- trigliceride,
- fracțiile de colesterol: HDL și LDL,
- glicemia sanguină,
- enzimele hepatice: TGO, TGP,  $\gamma$ GT.

Persoanele la care s-au evidențiat valorile crescute ale transaminazelor hepatice, au fost excluse din studiu.

S-a urmărit evoluția markerilor inflamației sanguine: fibrinogen, proteina C reactivă.

S-a efectuat o analiză a patologiei asociate (co-morbidități) la ambele loturi, prevalența lor și gradul de implicare în alterarea funcțiilor cardiace.

Factorii de risc (FR) cardiovascular care sunt implicați și influențează activitatea cardiacă normală.

Pe perioada desfășurării studiului au fost respectate prevederile bunei conduite în cercetarea științifică.

### **Analiza statistică**

În cadrul acestui studiu, datele obținute au fost prelucrate statistic în vederea eliminării variațiilor biologice individuale și erorilor determinărilor, precum și pentru o mai bună înțelegere și prezentare a informației conținute de rezultatele cercetărilor.

S-au estimat mediile parametrilor și intervalele de confidență ale acestora. S-au folosit de asemenea statistica descriptivă a loturilor luate în observație precum și teste de semnificație statistică prin metoda Student (t-Test: Two Sample Assuming Equal Variances). Diferențele între mediile variabilelor cantitative continue s-au evaluat cu ajutorul testului Student (unpaired și paired), iar pentru variabilele cu distribuție care nu respectă condiția de normalitate au fost utilizate teste neparametrice (Mann-Whitney U). Regresia logistică a fost utilizată pentru identificarea factorilor de predicție independenți. O valoare a lui  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

**Intervalul de confidență** s-a estimat folosind valoarea mediei probei și eroarea standard conform relației:  $\mu$  (media populației) = media probei  $\pm$  eroarea standard. Din această relație rezultă limita inferioară (*LI*) și cea superioară (*LS*) a intervalului de confidență:

$$LI = \text{media probei} - \text{eroarea standard}$$

$$LS = \text{media probei} + \text{eroarea standard}$$

Concluzia estimării este, că intervalul *LI-LS* include media populației din care a fost extrasă proba, cu o probabilitate de 95% (0,95).

Au fost utilizate programele SPSS 16.0 pentru Windows, Medcalc 10.3.0.0, Minitab 14.0 (Demo Versions). Pentru analiza diferențelor între variabilele calitative s-a utilizat testul  $\chi^2$ . S-a verificat normalitatea distribuției variabilelor numerice continue utilizând testul Kolmogorov-Smirnov.

# *CURRICULUM VITAE*

**1.Nume:** *CHETREANU*

**Prenume:** *LUCIA*

**2.Data si locul nasterii:** *19.08.1970, Republica Moldova, Chisinau*

**3.Stare civila:** căsătorită, doi copii

## **4.Studii:**

- ❖ Școala de cultura generala, cu diploma de mențiune – 1987.
- ❖ Școala “Viitorul” a Universitatii de Stat din Chisinau,R.Moldova sectia Chimie – 1987, cu calificativul „, excellent ”
- ❖ Cursurile pregatitoare de pe langa Universitatea de Medicina si Farmacie “Nicolae Testemitanu” Chisinau R. Moldova, 1989.
- ❖ Stagiul de medic subordonator in perioada studiilor la facultate, in Centrul Universitar Iasi 1993;
- ❖ Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie “N. Testemitanu” din Chisinau,R. Moldova Facultatea de Medicina Generala, 1989 – 1995.
- ❖ Rezidentiat in specialitatea Cardiologie, noiembrie 1995 – martie 2001, Romania Cluj Napoca si septembrie 1998 – 2001, Iasi.
- ❖ Obținerea titlului de medic specialist cardiolog in Centrul de Cardiologie Timisoara, Romania, octombrie 2001.

## **5. Cursuri :**

- Cursuri postuniversitare in specializarea Management General organizate de Universitatea de Medicina si Farmacie “Grigore T. Popa” Iasi, 01 octombrie 2004 –07 noiembrie 2004, absolvite cu nota “zece”.
  
- Cursul CARDIOMET " Afectarea CARDIOvasculara in bolile METabolice, Iasi, 19 octombrie 2007.
- Cursul CULTURA (Cum evalueam cum Tratam hipertensiunea arteriala). Piatra Neamt, 7 martie 2007.

- Cursul: «Educational course on hemostasis and thrombosis» desfasurat in Bucuresti, perioada 15-16 octombrie 2008.
- Cursul de implementare a " Ghidului de diagnostic si tratament al infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST", desfasurat la Iasi, 22 mai 2009.
- Cursul "Reducerea Riscului Rezidual", Iasi, 9 aprilie 2010.

## 6. Membra in:

- Societatea Romana de Cardiologie, din 1998 ;
- Societatea Europeana de Cardiologie, din 2003 ;
- Societatea Romana de Hemostaza si Tromboza, din 2008.

## 7. Articole si lucrari publicate (ca prim-autor):

1. «Functia de pompa si contractilitate al ventricolului stang la bolnavii cu angioscleroza cardiaca postinfarct», publicata la Chisinau, ianuarie 1996, in volumul manifestarii stiintifice si premiata cu locul I. Conferinta Anuala a Studentilor cu participare internationala, octombrie 1995.

2. « Sindrom Leiden»- prezentare de caz la Conferinta XXVII –lea a Uniunii Medicale Balcanice. Chisinau R.Moldova, in perioada 19-21 iunie 2002.

Nota : Al III-lea caz de Sindrom Leiden – deficit de proteina C la nivel cromozomial, diagnosticat in Romania, aprilie 2002. Confirmat prin teste genetice la Laboratorul de Biologie Moleculara si Imunologie in cadrul Institutului National de Hematologie Bucuresti, Romania.

3. *«Studiu prospectiv privind unele din efectele alcoolului asupra sistemului cardiovascular la 200 pacienti, in perioada 2006 – 2008»*. Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti Iasi, 2009. Vol.113, nr.2, pag 382-386.

4. *«Unele consideratii privind consumul de vin si bolile cardiovasculare»*. Revista Medico – Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti Iasi, 2009. Vol. 113, nr. 3, pag 845 -849.

5. «Consideratii privind prevalenta sindroamelor trombofilice la bolnavii cu boli cardiovasculare».

Lucrare comunicata la Prima Conferinta a Societatii Romane de Tromboza si Hemostaza, 5 -7 noiembrie 2009 Bucuresti, Romania. Publicata in revista rezumatelor din cadrul conferintei.

6. *«Consideratii privind unele efecte ale alcoolului asupra metabolismului lipidic. Studiu prospectiv pe 200 de pacienti in perioada 2006 – 2008»*. Revista Medico-

Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași, 2010. Vol. 114, nr. 2, pag 349 – 352.

7. «Consideratii privind tromboza profunda din Sindromul Leiden». Lucrare poster prezentata la al 49-lea Congres National de Cardiologie, 7-9 octombrie 2010. Revista Romana de Cardiologie, rezumate.

## **8. Experienta profesionala:**

- August 1987 – August 1989, infirmiera in sectia de chirurgie genarala al Spitalului Directiei a IV-a a Ministerului Sanatatii, Chisinau R.Moldova;
- 1989 -1991, infirmiera in sectia de Chirurgie Spitalul Clinic de Urgente Central din Chisinau;
- 1991 -1994, asistenta madicala in Blocul operator, Spitalul Clinic de Urgente Central din Chisinau, R.Moldova;
- 1994 – 1995, asistenta medicala in sectia de microchirurgie Spitalul Clinic de Urgente Central Chisinau, R.Moldova;
- August 1995 – noiembrie 1995, medic rezident specialitatea cardiologie, Centrul de Cardiologie Chisinau, R.Moldova;
- Noiembrie 1995 – septembrie 1998, medic rezident cardiologie, Institutul Inimii “Niculaie Stancioiu” Cluj-Napoca;
- Septembrie 1998 – marie 2001, medic rezident cardiologie, Centrul de Cardiologie Iasi;
- Martie 2002; iunie 2006 - iunie 2010 – specialist cardiolog, medic titular al CMI „Procardia”, Iasi;
- Mai 2004 – mai 2006, Director la Unitatea de Asistenta Medico- Sociala Raducaneni, judetul Iasi.
- Din iulie 2010 – medic specialist cardiolog la Spitalul Judetean de Urgenta Piatra Neamt.

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

Department of Cardiology General Medicine

**Contributions to the knowledge of clinical and paraclinical aspects of alcohol consumption on cardiovascular diseases, as well as the prophylactic effect on cardiovascular risk factors**

**Scientific coordinator,  
Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea**

**Ph. D. student,  
Lucia Chetreanu**

## CONTENTS

INTRODUCTION

### GENERAL PART

CHAPTER I - THE IMPORTANCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE MODEL OF MORTALITY NATIONWIDE AND WORLDWIDE

CHAPTER II - LIFESTYLE AND CARDIOVASCULAR DISEASES

CHAPTER III

CONSIDERATIONS REGARDING THE EFFECTS OF ALCOHOL ON THE HUMAN BODY

### SPECIAL PART

CHAPTER IV - ALCOHOL INFLUENCE ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

CHAPTER V - THE STUDY AND DEMOGRAPHIC DATA OBTAINED FOLLOWING THE RESEARCH

CHAPTER VI - TYPE OF MYOCARDIAL LESIONS

CHAPTER VII - ECHOCARDIOGRAPHY

CHAPTER VIII - PROINFLAMMATORY AND HAEMOSTATIC FACTORS

CHAPTER IX - DISORDERS OF LIPID METABOLISM

GENERAL CONCLUSIONS

REFERENCES

Published articles:

Key - words:

*Alcohol, cardiovascular diseases, vascular disease prevention, myocardial lesions, resting electrocardiogram, echocardiography, disorders of lipid metabolism, C-reactive protein, fibrinogen (Fg), proinflammatory and haemostatic factors.*



## INTRODUCTION

*Alcohol* tends to lose more and more of its cultural specificity by the decrease of the “alimentary” type consumption and the increase of solitary consumption, permanently, beside that of ritual type, during the meals.

Among the biological effects we can remark the antioxidant ones, indicated in the prevention or the therapy of certain pathological conditions in which superoxide free radicals accumulate ( $O_2^-$ ), due to the deficiency of superoxide dismutase (SOD). The toxic effect of superoxide anion radicals leads to lipid peroxidation, protein oxidation, inhibition of enzymes, DNA destructions.

Enzymatic protection mechanisms against superoxide anion toxicity include superoxide dismutase (SOD), catalase and glutathione peroxidase (GTH). Inactivation of superoxide anion radical - *scavenger* - takes place under the action of superoxide dismutase.

*Polyphenols* are not only useful compounds in the plants' life, but often determine the quality of plant products that we use.

**Resveratrol** is the **polyphenol antioxidant from grapes** that is beneficial in preventing cardiovascular diseases, being a major constituent of the lignified tissues of the plant.

In the physiopathology of many diseases considered critical oxygen radicals may be involved. Lesions provoked are involved in: the pathogenesis of pulmonary oxygen toxicity, the adult's respiratory insufficiency syndrome, bronchopulmonary dysplasia, sepsis syndrome and of a group of ischemia-reperfusion syndromes such as: myocardial infarction, shock, cardiopulmonary bypass, organ transplantation, necrotizing enterocolitis, acute renal tubular necrosis and others.

Among the diseases caused by free radicals there can be distinguished: ischemia-reperfusion injuries, inflammatory diseases, systemic lupus erythematosus (SLE), myocardial infarction (MI), the shock, bleeding traumas, spinal cord injury, Crohn's disease, autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, diabetes), cataract, uveitis, emphysema, gastric ulcer, cancer, radiation sickness.

**Red wine** is the aliment that contains the *largest amount of PAC (proantocianidol)* of the aliments known.

*Flavonoids in red wine* involve in cardiovascular protection through their antioxidant and antiplatelet aggregation activity. This explains the **French paradox** - a phenomenon known

and widely discussed within the scientific specialized meetings. It demonstrates good protection of the French population from cardiovascular diseases (CV), even if risk factors (RF) and especially cholesterol are not uncommon in France than in other countries where the studies were performed.

The positive effects of polyphenols are recognized, especially those of flavonoids on the capillary permeability disorders, varicose syndrome, capillary fragility, haemorrhage, diabetic retinopathy (Courbat P., 1982, Anton R., M. Heag, Kuballa B., 1986). Dobberstein et al. (1977) highlighted the antineoplastic and antithrombotic action of certain methoxy flavones.

## GENERAL PART

This includes **chapters I, II and III** and refers to generalities and statistical data on the importance of cardiovascular diseases within the mortality model worldwide and nationwide. Here we looked over the WHO classification of mortality for some regions, on layers (levels), the values of infant, maternal and adult mortality in the countries included in the regions of WHO (after: WHO database).

The burden of non-communicable diseases (NCD) is growing rapidly worldwide. It was estimated that for 2001 NCD represented 46% of the total of the cases, contributing by 60% of the 56.5 million deceases registered. For the year 2020, NCD is estimated at 57% of all cases.

NCD problem is not limited to regions that are developed from the economical point of view. Developing countries are affected by major public health problems associated with NCD, 79% of the deceases worldwide being consecutive to these diseases registered in developing regions.

Current trends regarding mortality from certain non-communicable diseases as those of the cardiovascular system and of diseases of the neuropsychic system are in continuous growth. Changes predicted in DALY hierarchy (*Disability Adjusted Life Year - expresses the years of life lost by premature death and years lived in disability of specified duration and severity*) for the first 15 cases in the year 2020 compared to 1990, worldwide (after WHO database) places the ischemic disease in the first place, followed by the major unipolar depression, traffic accidents and on the fourth place the cerebrovascular diseases.

According to the World Health Organization estimates, 16.7 million people worldwide die annually from cardiovascular disease (CVD).

From the total of consecutive annual CVD deceases, approximately 8.6 million are women. It is the most important cause of death in women, representing one third of the deceases recorded in them. In developing countries, 50% of the deaths in women under 50 years old are caused by heart disease and cerebrovascular accidents. Also in women, deaths from myocardial infarction and cerebrovascular accidents (CVA) are two times higher than those caused by all types of cancer.

In 2001, deceases caused by CVD represented almost one third of the global deaths, and WHO expects for 2020 a total of 25 million deaths.

Chapter II refers to the fundamental concepts of lifestyle and cardiovascular diseases. Health promotion and types of prevention: primary, secondary and tertiary; cardiovascular risk factors, as well as their classification and their level of influence. I referred to the methods and techniques for determining the scale of values for each risk factor: PROCAM Risk Score as well as Framingham technique.

Chapter III presents the considerations regarding the effects of alcohol on the human body with general data and scientific researches.

Hippocrates and Koh (459-377) have suggested the use of wine as a tranquilizer, analgesic and diuretic. In addition it was demonstrated that it has a disinfecting effect on the gastric/duodenal mucosa in ulcer.

The Roman Emperor Caesar recommended wine as a disinfectant for the soldiers' wounds or after meals, as a remedy against food poisoning.

Galen of Pergamum (ca. 130-20 BC) indicates the use of red wine with high content of tannins in food poisoning and anaemia.

Another historical reference point is represented by Hildegard of Bingen (Germany 1098-1179) who prescribed red wine in the treatment of cardiovascular diseases.

Numerous epidemiological studies report the positive role of moderate alcohol consumption as that of red wine (1-5 glasses); other positive effects are those exercised on lipid metabolism and haemostasis, as a result of alcohol consumption (moderately!) of various beverages (red wine, beer, whiskey, scotch).

Protective effects of alcohol are mediated by incrimination of HDL-cholesterol (Agarwal, 2002). *Rimm* and collaborators (1999), according to Agarwal's findings, show that consumption of 30g of alcohol/day leads to the increase of HDL-cholesterol with 4 mg/dl, a decrease with 17% of cardiovascular risk corresponding to this increase.

Alcohol induces hepatic synthesis of apolipoproteins (apo)A1 and (apo)AII, entering in the structure HDL particles (*Rimm* and collaborators, 1999, Agarwal, 2002).

Individual daily consumption of 30g of alcohol leads to the increase (apo)A1 in blood plasma (Rimm and col., 1999). ApoA1 is the precursor of HDL-cholesterol. So, mandatorily, transport ATPase attaches A1, as the precursor of similar particles (pre- $\beta$ -HDL) (Kolovou and col., 2006).

## SPECIAL PART

Included chapters IV - IX and investigated the influence of alcohol on cardiovascular risk factors.

### *PREMISE*

Influence of alcohol consumption on cardiovascular risk factors and on cardiovascular diseases CARDIA (CVD), both in men and women in urban area (UA), and those in rural areas (RA), by the recent meta-analysis published in February 2011 in BMJ, showed the indirect protective effect of alcohol consumption in moderate amounts in both sexes: 15 to 30 g of alcohol per day.

Red wine is the aliment containing the largest amount of PAC (proantocianidol) of aliments known, and it was demonstrated for having properties with protective effect.

According to **Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER)** flavonoids in red wine interfere in **cardiovascular protection** through their antioxidant and antiplatelet aggregation activity.

Up to this moment, in Romania this aspect has been less studied. Currently life expectancy in our country is much lower compared with that of other developed countries, and alcohol consumption exceeds, in some regions of the country, the national average.

### **The aim of the study was represented by:**

- Evaluation of the basic characteristics of patients taken in the study: age, sex, occupation.
- Evaluation of lab tests and especially of inflammation markers:
  - a. fibrinogen (Fb),
  - b. C-reactive protein (CRP).

Value changes and the influence of wine consumption on haematological markers of inflammation;

- Evaluation of the influence of wine consumption on serum lipid profile, types, and associations of dyslipidemia most commonly encountered in the study groups:
  - a. Total cholesterol (Col tot.)
  - b. HDL-cholesterol (HDL-col)

- c. LDL-cholesterol (LDL-col)
- d. Triglycerides (Tg).
  - Evaluation and tracking of clinical effects of wine consumption on the cardiovascular system (SCV) in general. Myocardial lesions and ischemia types found on the resting electrocardiogram (ECG).
  - Segmental kinetic disorders and types of dysfunction seen in echocardiography – echocardiography (cardiac ECHO).
  - 24 h ambulatory monitoring of electrocardiogram (ECG Hollter). The effects of alcohol consumption and in particular of the wine on the cardiac activity, cardiac rhythm and driving disorders.
  - Evaluation, recording of risk factors (RF) and pathology associated, the most frequently encountered in chronic alcohol consumers, trying to detect, in the case of those who consumed and still consume alcohol in small/moderate quantities, possible beneficial effects among which is mentioned the prophylactic effect on cardiovascular diseases (CVD). Besides its antioxidant action on the cardiovascular system (SCV), I tried to highlight the anti-inflammatory, antiplatelet and lipid-lowering effects of wine.

### **Material and method**

During the period 2006 – 2008 I achieved, in ambulatory conditions, a prospective study which followed the influence of moderate alcohol consumption (wine) on cardiovascular risk factors (RF CV) and cardiovascular diseases (CVD) in patients from rural areas (RA) and urban (UA), compared to the witness group of non-consumers in the same residence environments.

The research was based on data and indicators analysis derived from clinical assessment of the rural population, namely Țuțora commune, Iași County in the interval July 2006 - March 2008. This commune is 25 km away from Iași town, being known for the occupation of local people to cultivate different varieties of vines. Alcohol consumption is quite high in the entire population (inhabitants of Țuțora totalizing 1755 persons). To obtain a comparative data analysis regarding cardiovascular morbidity, we requested from the Department in charge with the Evidence of Population a list with persons alive at the date of study initiation (1755) and we corroborated it with the list of persons registered with a family doctor.

Patients in urban area with residence in Iasi town.

Indicators targeted in the study were obtained directly by me, carrying on an outpatient cardiology consultation. With a view of a comparative analysis, data and results were referred to those similar in national and international literature.

Subsequently, patients were followed prospectively to reflect the changes that may occur in the cardiovascular risk profile and cardiovascular diseases in evolution over the two years of research.

The study included **a total of 200 patients**, divided into **two groups**:

- **GROUP I** consisting of 100 patients in **rural area**, representing 50% of all patients included in the study;
- **GROUP II** - 100 patients **in urban area**, representing the other 50% of patients.

For *each* study *group*, *subgroups based on residence place* were constituted. For ease evaluation and processing of statistical data we considered it necessary to introduce the study of an equal number of patients, both in the groups, and the subgroups of both residence areas.

- Patients that were *chronic consumers of small/moderate quantities of alcohol - test group*, consisting of 100 patients: 50 patients in rural area and 50 patients in urban area. Of these: 25 female persons and 25 male persons for both urban and rural areas.
- Patients who declared as *non-consumers of alcohol - witness group* consisted of 100 patients: 50 patients in rural area and 50 patients in urban area. 25 female persons and 25 male persons, for both urban and rural areas.

The witness group consists of 100 patients who were consulted in the **cardiology departement**, in the same period, diagnosed with *chronic painful ischemic heart disease* (CICD) for whom the same selection criteria were applied (Table15), except alcohol consumption.

During the study, people who went to the family doctor for consultation were directed to the cardiologist, with their consent, to be evaluated.

*The general clinical examination* included the preparation of a clinical monitoring report.

The examination performed by the cardiologist also required:

- a. Resting electrocardiogram (ECG) and its interpretation.
- b. 24h Hollter ECG monitoring with the view of diagnosing both the forms of myocardial ischemia, and the various cardiac arrhythmias as well as conduction disturbances due to myocardial ischemia.
- c. The performance of the exercise testing (ET) standardized to persons who at the time of consultation had typical anginal pain, but to whom resting electrocardiographic changes specific to myocardial ischemia were not highlighted. Exercise testing (ET) was performed according to Bruce protocol on Sana Bike 250 bicycle.

d. Echocardiography (Eco Doppler) with the help of which systolic and diastolic function were assessed, left ventricular hypertrophy (LVH) as well as the detection of various types of segmental motion disorders.

There were assessed the ejection fraction (EF%), shortening fraction (FS%), ratio E/A, interventricular septum thickness (SIV) in millimetres (mm), posterior wall (PP) in mm. Dimensions of cardiac cavities: left atrium (LA), right atrium (RA), left ventricle (LV) and right ventricle (RV).

During consultation, an investigation was launched to reveal the consumption of alcohol: amount consumed in grams of pure alcohol per day (g/day), type of drinks and frequency of consumption, and patients that consumed and still consume wine were selected for the study.

At the same time, haematological lab tests were collected. Serum lipid profile was monitored:

- Total cholesterol,
- Triglycerides,
- Fractions of cholesterol: HDL and LDL,
- Blood glucose
- Liver enzymes: GOT, GPT,  $\gamma$ GT.

People who were found elevated liver enzymes were excluded from the study.

The evolution of blood inflammatory markers was monitored: fibrinogen, C-reactive protein.

An analysis of associated pathology (co-morbidity) was performed in both groups, their prevalence and implication degree in the alteration of cardiac functions.

Cardiovascular risk factors (RF) that are involved in the normal cardiac activity.

During the study, all dispositions of good conduct in scientific research have been observed.

### **Statistical analysis**

In this study, data obtained were statistically processed to eliminate individual biological variations and error determinations, and for better understanding and presentation of information contained by the research findings.

Parameters average rates and their confidence intervals were estimated. There were also used descriptive statistics of groups taken in observation as well as tests of statistical significance by Student method (t-Test: Two Sample Assuming Equal Variances). Differences between continuous quantitative variables average rates were assessed using Student test (unpaired and

paired), and for distribution variables not meeting the normality condition were used nonparametric tests (Mann-Whitney U). Logistic regression was used to identify independent predictive factors. A value of  $p < 0,05$  was considered statistically significant.

**Confidence interval** was estimated using the sample mean value and standard error according to the relation:  $\mu$  (population mean) = mean of the sample  $\pm$  standard error test. From this relationship, the lower limit (*LL*) and superior limit (*SL*) of confidence interval result:

$$LL = \text{sample mean} - \text{standard error}$$

$$SL = \text{sample mean} + \text{standard error}$$

The conclusion of the estimation is that *LI-LS* interval includes the population mean from which the sample was extracted, with a probability of 95% (0,95).

Programs SPSS 16.0 for Windows, Medcalc 10.3.0.0, Minitab 14.0 (Demo Versions) were used. To analyze the differences between qualitative variables,  $\chi^2$  test was used. Continuous numeric variables of distribution normality were verified using Kolmogorov-Smirnov test.



## ***CURRICULUM VITAE***

1. First name: LUCIA

Last name: CHETREANU

2. Date and place of birth: 19.08.1970, Republic of Moldova, Chişinău

3. Civil status: married, two children.

4. Education:

- General Knowledge School, graduation class- 1987, with mention diploma.
- "Viitorul" School within the Public University of Chişinău, Republic of Moldova, Department of Chemistry - 1987, with the rating "excellent "
- Preparatory course within the University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemiţanu" Chişinău, Republic of Moldova, 1989.
- Traineeship as subordinate physician during the faculty period in the University Centre of Iaşi, Romania, 1993;
- Public University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemiţanu" of Chişinău, Republic of Moldova, Faculty of General Medicine, 1989 - 1995.
- Residency in Cardiology, November 1995 - March 2001, Romania, Cluj Napoca and September 1998 - 2001, Iaşi.
- Acquirement of the title of Cardiology Specialist within the Cardiology Centre of Timișoara, Romania, October 2001.

5. Courses:

- Postgraduate course in the specialty "General Health Management", organized by the University of Medicine and Pharmacy "Grigore T. Popa" Iaşi, October 1<sup>st</sup> 2004 - November 7<sup>th</sup> 2004, graduated with the maximum grade ("ten").
- CARDIOMET Course "Cardiovascular Impairment in Metabolic Diseases", Iaşi, October 19<sup>th</sup> 2007.
- CULTURA Course (How to Evaluate and Treat Hypertension). Piatra Neamţ, March 7<sup>th</sup> 2007.

- Course: "Educational Course on Haemostasis and Thrombosis" held in Bucharest, within the period October 15<sup>th</sup> -16<sup>th</sup> 2008.
- Course of implementation of the "Guide of Diagnosis and Treatment of ST- Elevation Myocardial Infarction", held in Iași, May 22<sup>nd</sup> 2009.
- Course: "Reduction of Residual Risk", Iași, April 9<sup>th</sup> 2010.

## 6. Membership:

- Romanian Society of Cardiology, beginning with 1998 ;
- European Society of Cardiology, beginning with 2003 ;
- Romanian Society of Haemostasis and Thrombosis, beginning with 2008.

## 7. Published articles and works (as first author):

1. «Pump and contractility function of the left ventricle in the patients with post-infarction cardiac angiosclerosis». Published in Chișinău, January 1996, in the scientific manifestation volume and obtaining the first prize. Work presented at the Annual Conference of the Students with international participation, October 1995.

2. "Leiden Syndrome" - case presentation at the 27<sup>th</sup> Conference of the Balkan Medical Union. Chișinău, Republic of Moldova, within the period June 19<sup>th</sup>-21<sup>st</sup> 2002.

Note: The third case of Leiden Syndrome - C protein deficiency at chromosome level, diagnosed in Romania, April 2002. Confirmed by genetic tests at the Molecular Biology and Immunology Laboratory within the National Institute of Haematology of Bucharest, Romania.

3. ***"Prospective study regarding some of the effects of alcohol on the cardiovascular system in 200 patients, within the period 2006 – 2008"***. Medical-Surgical Journal of the Society of Physicians and Naturalists of Iași, 2009. Vol. 113, no. 2, page 382-386.

4. ***"Certain considerations regarding wine consumption and cardiovascular diseases"***. Medical-Surgical Journal of the Society of Physicians and Naturalists of Iași, 2009. Vol. 113, no. 3, page 845 -849.

5. ***"Considerations regarding the prevalence of thrombophilia syndromes in the patients with cardiovascular diseases"***.

Work presented at the 1<sup>st</sup> Conference of the Romanian Society of Thrombosis and Haemostasis, November 5<sup>th</sup> -7<sup>th</sup> 2009 Bucharest, Romania. Published in the abstract journal within the conference.

6. ***“Considerations regarding some of the effects of alcohol on the lipid metabolism. Prospective study in 200 patients within the period 2006 – 2008”***. Medical-Surgical Journal of the Society of Physicians and Naturalists of Iași, 2010. Vol. 114, no. 2, page 349 - 352.

7. ***“Considerations regarding deep thrombosis in Leiden Syndrome”***. Poster work presented at the 49<sup>th</sup> National Congress of Cardiology, Sinaia, October 7<sup>th</sup> -9<sup>th</sup> 2010. Romanian Journal of Cardiology, abstracts.

#### 8. Professional experience:

- August 1987 – August 1989, enrolled nurse in the Department of General Surgery within the Hospital of the 4<sup>th</sup> Division of the Ministry of Health, Chișinău, Republic of Moldova;
- 1989 - 1991, enrolled nurse in the Department of Surgery within the Central Clinical Emergency Hospital in Chișinău;
- 1991 -1994, registered nurse in the Operating Block within the Central Clinical Emergency Hospital in Chișinău, Republic of Moldova;
- 1994 - 1995, registered nurse in the Department of Microsurgery within the Central Clinical Emergency Hospital in Chișinău, Republic of Moldova;
- August 1995 - November 1995, cardiology resident, Cardiology Centre, Chișinău, Republic of Moldova;
- November 1995 - September 1998, cardiology resident, Heart Institute “Niculaie Stăncioiu” Cluj-Napoca;
- September 1998 - March 2001, cardiology resident, Cardiology Centre, Iași;
- March 2002; June 2006 - June 2010 - cardiology specialist, licensed physician of the Private Medical Practice “Procardia”, Iasi;
- May 2004 - May 2006, Director of the Medical-Social Assistance Unit Răducăneni, Iași county.
- July 2010 - cardiology specialist within the County Emergency Hospital of Piatra Neamț.