



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI

STUDIUL INTERACȚIUNII DINTRE MARKERII DE STRES OXIDATIV ȘI FUMAT ÎN TULBURAREA MIXTĂ ANXIOS-DEPRESIVĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific
Prof. Univ. Dr. Cristinel ȘTEFĂNESCU

Doctorand
Letiția TROFOR

2019

CUPRINS

LISTĂ DE ABREVIERI	V
CAPITOLUL I. INTRODUCERE. DEFINIȚII. CONTEXT GENERAL	1
I.1. Tulburarea depresivă – definiție, considerații generale, criterii de diagnostic.....	1
I.2. Tulburarea anxioasă – definiție, considerații generale, criterii de diagnostic	2
I.3. Tulburarea mixtă anxioasă și depresivă – definiție, considerații generale, criterii de diagnostic	2
I.4. Markerii de stres oxidativ – prezentare de ansamblu, context specific.....	3
I.5. Enzime antioxidante – prezentare generală, rol în organism.....	4
I.6. Dependența nicotinică – generalități, definiție.....	5
CAPITOLUL II. TULBURĂRILE DEPRESIVE ȘI ANXIOASE: EPIDEMIOLOGIE, FACTORI ETIOLOGICI, ELEMENTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT	6
II.1. Tulburarea depresivă	6
II.1.1. Epidemiologie	6
II.1.2. Etiologia depresiei – teorii neurobiologice	6
II.1.3. Forme clinice - diagnostic pozitiv	8
II.1.4. Scale de evaluare.....	9
II.2. Tulburarea anxioasă.....	10
II.2.1. Epidemiologie	10
II.2.2. Etiologia anxietății - Teorii	11
II.2.3. Forme clinice - diagnostic pozitiv	12
II.2.4. Scale de evaluare.....	13
II.3. Tulburarea mixtă anxioasă și depresivă	14
II.4. Tratamentul farmacologic.....	16
II.4.1 Tratamentul antidepresiv.....	16
II.4.2 Tratamentul anxiolitic.....	19
CAPITOLUL III. MARKERI DE STRES OXIDATIV – DE LA NORMAL LA PATOLOGIC.....	21

III.1. Influența și rolul markerilor de stres oxidativ asupra organismului.	21
III.2. Factori de risc ce duc la apariția stresului oxidativ în organism	23
III.3. Interacțiunea dintre stresul oxidativ și fumat.....	24
III.4. Interacțiunea dintre stresul oxidativ și tulburarea mixtă anxioasă și depresivă (TMAD)	25
CAPITOLUL IV. ENZIMELE ANTIOXIDANTE	27
IV.1. Rolul antioxidantilor în organism	27
CAPITOLUL V. DEPENDENȚA NICOTINICĂ.....	30
V.1. Compoziția chimică a tutunului.....	30
V.2. Dependența nicotinică – cadru nosologic, mecanisme, factori de risc, consecințe asupra organismului.....	31
V.3. Evaluarea statusului de fumător.....	32
V.4. Biomarkeri ai expunerii la consumul de tutun.....	34
V.5. Sindromul de abținere (de sevraj) la nicotină	36
V.6. Tratamentul farmacologic și non farmacologic al dependenței de nicotină	37
V.7. Relația dintre consumul de tutun și bolile psihice.....	42
CAPITOLUL VI. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII	44
CAPITOLUL VII. DESIGNUL STUDIULUI.....	46
CAPITOLUL VIII. ANALIZA DEMOGRAFICĂ A PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU TMAD	50
VIII.1. Introducere.....	50
VIII.2. Rezultate.....	50
Studiul demografic al pacienților investigați.....	50
VIII.3. DISCUȚII.....	56
Evaluarea riscului de depresie și de anxietate în funcție de factorii demografici	56
VIII.4. Concluzii.....	59
IX. CUANTIFICAREA CLINICĂ A PARAMETRILOR DE EVALUARE AI STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII FUMĂTORI ȘI NEFUMĂTORI CU TMAD	60

IX.1. Introducere.....	60
IX.2. Determinarea clinică a malondialdehidei (MDA) serice la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD.....	60
IX.3. Determinarea clinică a vitaminei C la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD	67
IX.4. Determinarea acidului uric seric la pacienții fumători și nefumători cu TMAD	77
IX.5. Determinarea colesterolului total la pacienții fumători și nefumători cu TMAD	77
IX.6. Determinarea trigliceridelor la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD	77
IX.7. Determinarea creatininei serice la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD .	78
IX.8. Concluzii.....	78
X. EVALUAREA CLINICĂ A PARAMETRILOR DE STRES OXIDATIV LA PACIENȚII FUMĂTORI ȘI NEFUMĂTORI DIAGNOSTICAȚI CU TMAD	79
X.1. Introducere	79
X.2. Rezultate	79
X.2.1 Profilul parametrilor biochimici și de evaluare ai stresului oxidativ	79
X.2.1.1 Niveluri ale MDA serice la pacienții fumători și nefumători cu TMAD	80
X.2.1.2 Niveluri ale vitaminei C plasmatice la pacienții fumători și nefumători cu TMAD	82
X.2.1.3 Niveluri ale concentrației acidului uric seric. Acidul uric și fumatul în contextul evaluării stresului oxidativ la pacienții cu TMAD	83
X.2.1.4. Evaluarea concentrațiilor de creatinină serică la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD.....	83
X.2.1.5. Evaluarea concentrațiilor de colesterol total la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD.....	84
X.2.1.6. Evaluarea concentrațiilor de trigliceride la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD	85
X.3. Discuții.....	86
X.4 Concluzii	88
CAPITOLUL XI. IMPORTANȚA ȘI PREVALENȚA TABAGISMULUI LA PACIENȚII CARE SUFERĂ DE ANXIETATE ȘI DEPRESIE. POSIBILE COMPLICAȚII ÎN PROGNOSTICUL ȘI	

EVOLUȚIA CLINICĂ A ACESTOR AFECȚIUNI. O ANALIZĂ EXTENSIVĂ ASUPRA IMPACTULUI FUMATULUI ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU TULBURARE MIXTĂ ANXIOASĂ ȘI DEPRESIVĂ.	89
XI.1. Introducere.....	89
XI.2. Obiective.....	89
XI.3. Ipoteze și instrumente de lucru – instrumente de evaluare clinică și de laborator a statusului de fumător, scale de evaluare a depresiei și anxietății	89
XI.4. Rezultate.....	91
XI.5. Discuții.....	98
XI.6. Concluzii.....	100
XII. VARIABILITATEA PARAMETRILOR DE STRES OXIDATIV ÎN FUNCȚIE DE SCORUL PENTRU EVALUAREA DEPRESIEI (HAM-D) ȘI DE SCORUL PENTRU EVALUAREA ANXIETĂȚII (HAM-A).....	102
XII.1. Introducere	102
XII.2. Obiective	102
XII.3. Rezultate	102
XII.4. Discuții.	107
XII.5. Concluzii	109
XIII. STRESUL OXIDATIV ÎN CONTEXTUL FUMATULUI PASIV LA PACIENȚII CU TMAD	110
XIII.1. Introducere.....	110
XIII.2. Metodă.....	112
XIII.3. Rezultate.....	112
XIII.4. Discuții.....	117
XIII.5. Concluzii.....	120
XIV. CONCLUZII FINALE	121
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE.....	125

LISTĂ DE ABREVIERI

ICD-10	International Classification of Diseases
SRO	Specii reactive de oxigen
MDA	Malondialdehida
SOD	Superoxid dismutaza
CAT	Catalaza
TRx	Tioredoxin
GPx	Glutation peroxidaza
NO	Oxid nitric
QH	Semichinonă
O₂	Oxigen
HO	Hidroxid
CO	Monoxid de carbon
TBARS	Acid tiobarbituric
F2-IsoPs	F2-Isoprostani
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
TMAD	Tulburare mixtă anxioasă și depresivă
GABA	Acid gamma-aminobutiric
LCR	Lichid cefalorahidian
BDI	Beck Depression Inventory
HAM-D	Hamilton Depression Scale
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale
ISRS	Inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină
ISRN	Inhibitori selectivi ai recaptării de norepinefrină
TSN	Terapie de substituție nicotinică
PA	Pachete-ani
LOD	Limita de detecție
LOQ	Limita de cuantificare
VIT C	Vitamina C
AU	Acid uric
COL	Colesterol
TLG	Trigliceride
CREAT	Creatinină
WBC	Globule albe
RBC	Globule roșii
HB	Hemoglobină
HCT	Hematocrit
PLT	Plachete
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

Teza de doctorat cuprinde:

- 124 pagini – din care 43 de pagini Partea Generală;
- Listă de abrevieri;
- 38 de figuri repartizate astfel: capitolul VIII – 8 figuri, capitolul IX – 10 figuri, capitolul X – 6 figuri , capitolul XI – 6 figuri , capitolul XII - 7 figuri, capitolul XIII – 1 figură;
- 30 de tabele repartizate după cum urmează: capitolul VIII – 1 tabel, capitolul IX– 14 tabele, capitolul X – 1 tabel , capitolul XI – 6 tabele, capitolul XII - 2 tabele, capitolul XIII – 6 tabele;
- 196 de referințe bibliografice;
- 4 Anexe (fișa de determinarea a statusului fumatului, testul de dependență nicotinică Fagerström, scala de depresie Hamilton, scala de anxietate Hamilton).

Notă: În prezentul rezumat, cuprinsul, numerotarea figurilor și a tabelelor selectate și lista de abrevieri sunt păstrate sub aceeași formă ca în teza de doctorat.

Cuvinte cheie: *stres oxidativ, fumat, depresie, anxietate, dependență nicotinică.*

INTRODUCERE. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Stresul oxidativ, definit ca un dezechilibru între oxidanți și antioxidanți în favoarea oxidanților, ceea ce conduce la o întrerupere a semnalizării și a controlului redox și/sau la deteriorări moleculare, are un potențial rol etiopatogenic în unele afecțiuni psihiatrice. Se pare că, în mod particular, creierul este deosebit de vulnerabil la stresul oxidativ, aspect explicat prin nivelurile relativ reduse de antioxidanți și prin concentrația ridicată de acizi grași polinesaturați, alături de un necesar de oxigen crescut al creierului (Pădurariu M, 2010).

Pe de altă parte, stresul oxidativ a fost asociat și cu expunerea la tutun. Astfel, fumatul determină apariția stresului oxidativ prin cel puțin două modalități; în mod direct prin radicalii liberi conținuți în fumul de țigară și în mod indirect prin răspunsul inflamator pe care îl generează (Bruno RS, 2006).

Impactul markerilor de stres oxidativ în tulburarea mixtă anxios-depresivă (TMAD) a fost puțin studiat până în prezent. Caracteristic pentru tulburarea depresivă majoră este prezența unui nivel ridicat al unor markeri ai stresului oxidativ, precum 8-hidroxi-deoxiguanozina și malondialdehida, produse secundare ale peroxidării acizilor grași polinesaturați și a acidului arahidonic. De asemenea, se constată și un nivel scăzut al antioxidanților (Bakunina N, 2015).

Fumatul este o particularitate delicată la pacienții cu TMAD, atât prin prisma implicațiilor somatice ale consumului de tutun, cât și prin impactul emoțional pe care îl au fumatul sau renunțarea la fumat asupra acestui tip de pacient. La această categorie de pacienți s-a dovedit o prevalență mai mare a fumatului, o dependență nicotinică mai severă și o rată mai scăzută a abstenenței tabagice (Jamal M, 2012).

Demonstrarea unei relații între nivelul de stres oxidativ și fumat la pacienții cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă va putea pune bazele unor studii viitoare care să evalueze eficacitatea terapiei antioxidante selective la pacienții cu depresie și anxietate, luând în considerare și statusul de fumător-nefumător.

PARTEA PERSONALĂ

CAPITOLUL VI. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Motivația alegerii temei și a cercetării doctorale

În contextul actual al cercetărilor asupra importanței fumatului și a stresului oxidativ în patologia psihiatrică asociată tulburărilor depresive și anxioase, studiul prezent își propune o avansare a problemei, analizând relația dintre fumat și nivelul de stres oxidativ în afecțiunile psihiatrice.

Activitatea noastră științifică este justificată prin frecvența afecțiunii studiate în practica psihiatrică, dar și a impactului tulburării mixte anxios-depresive asupra funcționalității pacientului. Evidențierea unor factori potențial modificabili, precum stresul oxidativ sau fumatul, care influențează negativ evoluția afecțiunii, ar putea conduce la o eficientizare a managementului acestor pacienți. De asemenea, acest studiu poate fi util pentru noi cercetări asupra unor terapii psihiatrice țintite, aplicate și în funcție de statusul de fumător al pacientului.

Majoritatea cercetărilor actuale în ceea ce privește fumatul, bolile psihice și stresul oxidativ sunt axate pe fiecare aspect în parte, neevidențiind importanța legăturii dintre acești factori.

Având în vedere creșterea exponențială a numărului de bolnavi psihiatrici diagnosticați cu depresie și anxietate, a tabagismului și a descoperirii destul de recente a legăturilor dintre acești factori, studiul poate fi considerat oportun în aceste condiții.

Obiectivele cercetării

Prezentul studiu își propune ca prim obiectiv cercetarea importanței stresului oxidativ la pacienții cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă. Evaluarea nivelului de stres oxidativ la pacienții diagnosticați cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă s-a realizat prin dozarea principalelor enzime antioxidante și a unor markeri de peroxidare lipidică precum malondialdehida (MDA).

Al doilea obiectiv este justificat de importanța și frecvența tabagismului la pacienții care suferă de anxietate și depresie, precum și de posibilele complicații în prognosticul și evoluția clinică a acestor afecțiuni. Astfel, a doua parte a studiului cuprinde o analiză extensivă asupra impactului fumatului la pacienții cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă.

Al treilea obiectiv vizează corelația dintre stresul oxidativ și fumat în cazul pacienților cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă, urmărind aspecte precum: intensitatea consumului tabagic (cuantificată prin numărul de pachete-ani, scorul de dependență nicotinică Fagerström, evaluarea consumului recent - fumatul în ultimele 12 luni - și a sindromului de sevraj nicotinic), studiul biomarkerilor expunerii la fumat, scorul HAM-A/HAM-D pentru evaluarea simptomelor de anxietate și depresie.

CAPITOLUL VII. DESIGNUL STUDIULUI

Ipoteze de lucru

Pacienții fumători cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă au un nivel mult mai ridicat al stresului oxidativ decât cei nefumători și răspund mult mai greu la tratamentul psihiatric, precum și la tratamentul dependenței nicotinice.

Pacienții cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă prezintă un nivel mai ridicat de stres oxidativ, fapt demonstrat prin dozarea principalelor enzime antioxidante și a unor markeri de peroxidare lipidică, cum ar fi MDA, precum și a doi biomarkeri non-enzimatici, vitamina C și acidul uric.

Impactul stresului oxidativ asupra tulburărilor depresive și anxioase ar putea avea implicații diferite în funcție de prezența consumului de tutun și de intensitatea acestuia.

De asemenea, stresul oxidativ ar putea influența evoluția clinică și severitatea acestor afecțiuni psihiatrice direct proporțional cu severitatea scorului de depresie, respectiv anxietate, evaluat prin scalele specifice.

Nu în ultimul rând, expunerea la fumatul pasiv s-ar putea traduce prin modificări ale concentrațiilor serice de MDA.

Populația sursă și subiecții studiați

Populația studiată a inclus pacienți adresați Institutului de Psihiatrie "Socola" Iași, pentru simptomatologie specifică tulburării mixte anxioase și depresive, în perioada octombrie 2017 – martie 2018.

Factorii studiate

- Date demografice precum: vârsta, mediul de proveniență (mediu de rezidență), sex, nivel educațional etc.
- Intensitatea consumului tabagic (cuantificată prin numărul de pachete-ani, scorul de dependență nicotinică Fagerström, evaluarea consumului de tutun recent)
- Studiul biomarkerilor expunerii la fumat (monoxidul de carbon în aerul expirat, acidul uric)
- Nivelul de anxietate și depresie cuantificat prin scorurile obținute cu ajutorul unor scale de evaluare specifice: HAM-A, HAM-D
- Studiul markerilor de stres oxidativ.

Markerii de stres oxidativ relativ ușor de identificat în fluidele biologice sunt reprezentați de aldehide. Printre cele mai studiate aldehide se numără și malondialdehidă (MDA) (Prelipceanu D 2011). În prezentul studiu s-au determinat concentrațiile de malondialdehidă, precum și doi markeri non-enzimatici, reprezentați de vitamina C și de acidul uric seric.

Metodologie

Rezultatele contribuțiilor personale sunt prezentate în șase capitole, în cadrul cărora sunt analizate aspecte clinice ale stresului oxidativ la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD.

Astfel, în capitolul VIII al părții personale s-a realizat un studiu demografic al pacienților selectați, cu o analiză statistică pentru a putea cuantifica severitatea simptomelor depresive în TMAD în funcție de factorii demografici cum ar fi: vârsta, statutul social, starea civilă și mediul de rezidență.

În capitolul IX s-a realizat determinarea biochimică a unor markeri de peroxidare lipidică, precum și a unor parametri oxidanți și antioxidanți de importanță majoră în evaluarea stresului oxidativ în TMAD; capitolul cuprinde metodologia de dezvoltare și validare a metodei de determinare a MDA serice utilizând spectrofotometria UV-VIS, precum și dezvoltarea și validarea metodei de cuantificare a Vitaminei C plasmatică și determinarea parametrilor biochimici, colesterol total, trigliceride, acid uric și creatinină serică.

În Capitolul X se realizează o evaluare clinică a parametrilor de stres oxidativ și a concentrațiilor serice ale colesterolului total, trigliceridelor, creatininei la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD.

Capitolul XI cuprinde o analiză extensivă asupra impactului fumatului asupra pacienților diagnosticați cu TMAD.

În capitolul XII sunt prezentate instrumentele de determinare a scorului de depresie și a celui de anxietate, HAM-D și respectiv HAM-A, la pacienții fumători și nefumători, cu evaluarea variabilității concentrațiilor parametrilor MDA, vitamina C și acid uric, în funcție de scorurile HAM-A și HAM-D, iar în capitolul XIII s-a realizat un scurt studiu în ceea ce privește fumatul pasiv în contextul stresului oxidativ la pacienții cu TMAD.

CAPITOLUL VIII. ANALIZA DEMOGRAFICĂ A PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU TMAD

VIII.1. Introducere

Scopul acestui studiu a fost identificarea unor posibili factori de vulnerabilitate și a unor eventuale surse de expunere ce ar putea avea un impact semnificativ asupra evoluției tulburării mixte anxioase și depresive (TMAD). Astfel, au fost evaluați subiecți fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD, luând în considerare repartitia pe vârste, repartitia pe sexe, mediul de rezidență (proveniență), statusul marital precum și expunerea la fumul de tutun.

VIII.2. Rezultate

Studiul demografic al pacienților investigați

În cadrul acestui studiu au fost incluși 31 de pacienți diagnosticați cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă. Pacienții incluși în studiu au vârsta între 28-76 de ani cu o medie de 57.61 ± 13.41 , reper apropiat de valoarea medianei (60 de ani), ceea ce arată o distribuție normală a lotului de studiu. Repartitia pe sexe a lotului de pacienți studiat este reprezentată de 68% femei și 32% bărbați. În cadrul lotului studiat, pacienții din mediul urban reprezintă 61% în timp ce pacienții din mediul rural 39%. Clasificarea pe grupe de vârstă arată că există o predominanță a pacienților din mediul urban, în grupele de vârstă 45-58 ani respectiv 60-76 ani, în timp ce la grupa de pacienți 28-31 ani, numărul de pacienți din mediul rural este egal cu cel din mediul urban.

Pacienții fumători au fost în procent de 68% iar cei nefumători de 32%. Clasificarea pacienților fumători și nefumători în funcție de vârstă arată o preponderență a fumatului în cazul pacienților 44-58 ani precum și în rândul pacienților foarte tineri 28-31 ani. Curba de regresie liniară dintre valorile pentru cuantificarea HAM-D și vârsta pacienților diagnosticați cu TMAD a obținut o corelație moderată între vârstă și scorul HAM-D ($r=0,35$, $p<0,05$) la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD. Asocierea dintre parametrii demografici și riscul de depresie este redată în Tabelul I.

Tabelul I. Riscul de depresie asociat factorilor demografici-parametrii statistici

Parametru	Risc relativ	Interval de încredere IC 95%
Sex		
Feminin	2,5	1,5-2,8
Masculin	1,1	1,5-2,4
Statut social		
Casnic	1,3	0,7-1,9
Pensionar	1,1	0,8-2,0
Salariat	0,5	0,3-1,0
Starea civilă		
Căsătorit	0,8	0,5-1,2
Divorțat	1,7	1,1-2,0
Necăsătorit	1,9	1,2-2,5
Văduv	1,3	1,0-1,9
Mediul de proveniență		
Urban	1,5	0,8-2,1
Rural	0,9	0,2-1,3
Vârsta		
28-31 ani	0,9	0,3-1,1
44-58 ani	1,3	0,8-1,5
60-76 ani	1,9	0,7-2,5

VIII.3. DISCUȚII

Evaluarea riscului de depresie și de anxietate în funcție de factorii demografici

Acest studiu abordează ca element de noutate analiza de calitate a vieții pentru subiecții fumători cât și nefumători diagnosticați cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă. S-au utilizat

scalele pentru evaluarea anxietății și depresiei HAM-A, respectiv HAM-D. Aceste scale cuantifică anxietatea și respectiv depresia în momentul chestionării fiecărui subiect investigat. Se descrie o corelație statistică ($r=0,35$, $p<0,05$) între vârstă și scala pentru evaluarea depresiei HAM-D.

Evaluarea riscului relativ de depresie asociat diferiților factori demografici a arătat o prevalență de 2 ori mai mare a riscului de depresie pentru sexul feminin în comparație cu sexul masculin. Incidența depresiei și a anxietății în funcție de starea civilă a subiecților investigați în cadrul prezentului studiu nu diferă semnificativ față de alte țări, iar datele obținute sunt în concordanță cu literatura de specialitate (Fluharty M, 2017). Totodată, s-a demonstrat o corelație statistică semnificativă între numărul de pachete ani și starea civilă la pacienții fumători.

VIII.4. Concluzii

- Din datele analizate s-a constatat că sexul feminin implică un risc de depresie și anxietate crescută în comparație cu sexul masculin;
- În ceea ce privește vârsta pacienților investigați s-a observat o prevalență mai mare a depresiei pentru intervalul 60-76 ani;
- Riscul de depresie asociat factorilor demografici arată faptul că persoanele necăsătorite prezintă o incidență mai mare în dezvoltarea acestei afecțiuni comparativ cu persoanele căsătorite.

CAPITOLUL IX. CUANTIFICAREA CLINICĂ A PARAMETRILOR DE EVALUARE AI STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII FUMĂTORI ȘI NEFUMĂTORI CU TMAD

IX.1. Introducere

În acest capitol, s-au realizat metodologia clinică de cuantificare și validare a MDA serice precum și cuantificarea și validarea clinică a metodei de determinare a vitaminei C plasmatice la pacienți fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD.

IX.2. Determinarea clinică a malondialdehidei (MDA) serice la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD

MDA este o dialdehidă alcătuită din 3 atomi de carbon, intens reactivă, care poate fi prezentă în multe probe biologice (ser, plasmă, urină) și a devenit unul dintre cele mai folosiți indicatori pentru a estima efectele stresului oxidativ asupra lipidelor. Metoda de cuantificare a MDA din ser uman s-a realizat prin Spectrofotometrie UV-VIS (Dobrin I 2010). Concentrațiile pentru malondialdehida au fost exprimate în nmol/mL. Valorile experimentale sunt prezentate în Tabelul VII.

Tabelul VII. Valori experimentale determinate pentru MDA

	P1	P2	P3
Malondialdehida			
% din concentrația țintă-SR1	40	80	100
nmol malondialdehida/mL	0.4	0.8	1.0
Seria 1	0.0709	0.1846	0.2347
Seria 2	0.0709	0.1843	0.2313
Seria 3	0.0709	0.1835	0.2306

IX.3. Determinarea clinică a vitaminei C la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD

Determinarea vitaminei C din ser uman prin metoda Cromatografiei de Lichide de Înaltă Presiune

Pentru realizarea studiului s-a folosit acid ascorbic, substanță de referință obținută de la Sigma-Aldrich care a avut o puritate de minim 99%, precum și plasmă certificată pentru realizarea probelor de control. Valorile obținute sunt redate în Tabelul IX.

Tabelul IX. Concentrațiile standard determinate în curba de calibrare a vitaminei C pentru nivel normal și patologic

	Domeniul normal		Domeniul patologic			
Concentrație mg/L	3	5	10	15	20	25
Concentrație $\mu\text{g/mL}$ probă analizată	0.75	1.25	2.5	3.75	5	6.25
Seria 1 (arii)	39.9	50.2	85.26	136.25	168.52	199.25
Seria 2 (arii)	40.4	51.93	85.98	135.93	170.63	195.23
Seria 3 (arii)	38.9	51.02	84.26	134.42	164.25	197.25
Medie (arii)	39.73	51.05	85.16	135.53	167.8	197.24

IX.4. Determinarea acidului uric seric la pacienții fumători și nefumători cu TMAD

În acest studiu, determinarea acidului uric seric s-a realizat spectrofotometric utilizând analizorul automat Cobas Integra 400 plus, Roche Diagnostics (Roche, USA). Valorile normale serice ale acidului uric sunt în funcție de sex, astfel avem la femei un interval de referință de 2,6-5,7 mg/dL, iar pentru bărbați 3,5-8,2 mg/dL.

IX.5. Determinarea colesterolului total la pacienții fumători și nefumători cu TMAD

Determinarea colesterolului total s-a realizat prin metoda enzimatic colorimetrică, utilizând analizorul Cobas Integra 400 plus. Valorile de referință pentru colesterolul total în sânge venos variază în funcție de sex, vârstă, dietă și regiune geografică și sunt cuprinse între 100-200 mg/dL.

IX.6. Determinarea trigliceridelor la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD

Determinarea trigliceridelor serice s-a realizat spectrofotometric utilizând analizorul automat Cobas Integra 400 plus, Roche Diagnostics (Roche, USA). Valorile de referință pentru trigliceridele serice sunt de 35-160 mg/dL.

IX.7. Determinarea creatininei serice la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD

Determinarea creatininei serice s-a realizat spectrofotometric utilizând analizorul automat Cobas Integra 400 plus, Roche Diagnostics (Roche, USA). Valorile de referință pentru creatinina serică la femei sunt cuprinse în intervalul 0,5-0,9 mg/dL, iar la bărbați sunt între 0,6-1,3 mg/dL.

CAPITOLUL X. EVALUAREA CLINICĂ A PARAMETRILOR DE STRES OXIDATIV LA PACIENȚII FUMĂTORI ȘI NEFUMĂTORI DIAGNOSTICAȚI CU TMAD

X.1. Introducere

În acest capitol s-a realizat o evaluare a MDA serice, cel mai important marker de peroxidare lipidică studiat în evaluarea stresului oxidativ, precum și a doi markeri non-enzimatici: vitamina C și acidul uric seric.

X.2. Rezultate

X.2.1 Profilul parametrilor biochimici și de evaluare ai stresului oxidativ

În cadrul acestui capitol au fost analizate distribuția concentrațiilor de MDA, de Vitamina C și de acid uric raportate la intervalul biologic de referință (IBR). S-au evaluat totodată

concentrațiile serice ale colesterolului total, trigliceridelor, creatininei serice, realizându-se o distribuție a concentrațiilor la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD. Rezultatele statisticii descriptive a subiecților investigați sunt prezentate în Tabelul XVI.

Tabelul XVI. Analiza statistică a parametrilor biochimici investigați pentru lotul de pacienți fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD

Date statistice	MDA	VIT C	UA	CHOL	TLG	CREAT
Interval biologic de referință (IBR)	0-1 nmol/mL	4,6-14,9 mg/L	2,5-8,1 mg/dL	100-200 mg/dL	40-165 mg/dL	0,5-1,1 mg/dL
LOT FUMĂTORI						
Număr de cazuri	19	19	19	19	19	19
Minima	0,29	0,02	3,40	149	76,39	0,49
Maxima	2,43	7,01	7,05	289	186	1,35
Media	1,51	1,32	5,08	199,28	131,60	0,80
Deviația standard	0,67	1,47	2,75	41,06	58,5	0,23
Mediana	1,73	1,08	5,30	190	190	0,78
Valori >IBR	14	0	4	6	2	4
Valori <IBR	0	17	0	0	0	2
Valori în IBR	5	2	15	13	17	13
LOT NEFUMĂTORI						
Număr de cazuri	12	12	12	12	12	12
Minima	0,27	0,02	3,2	111	44,56	0,47
Maxima	2,38	7,01	6	290	181,30	0,82
Media	1,11	1,10	6,00	197,2	101,51	0,65
Deviația standard	0,82	1,56	1,73	45,12	40,96	0,11
Mediana	0,97	1,00	4,5	190	91,70	0,65
Valori >IBR	6	0	0	4	1	0
Valori <IBR	0	11	0	0	0	4
Valori în IBR	6	1	12	12	11	8

X.3. Discuții

În cazul pacienților nefumători diagnosticați cu TMAD, 6 dintre aceștia au avut valoarea concentrației medii pentru MDA serică mai mare decât intervalul biologic de referință iar 6 pacienți au avut valoarea în intervalul biologic de referință. Valori asemănătoare pentru MDA serică au fost determinate de Ashutosh Bajpai și col. (Bajpai A, 2014), aceștia raportând o valoare de 1.95 ± 1.04 nmol/mL în cazul pacienților diagnosticați cu depresie majoră. Valorile foarte mici ale concentrației medianei pentru vitamina C determinată în plasmă umană la fumători (mediana = 1,08 mg/L) precum și la nefumători (1 mg/L), reprezintă valori care sunt în concordanță cu datele raportate în literatură și confirmă prezența stresului oxidativ în tulburările de depresie și anxietate.

Valorile mici ale acidului uric seric în cazul pacienților fumători cu TMAD se pot datora scăderii producției endogene de acid uric ca urmare a expunerii cronice la fumul de țigară, factor care reprezintă o cauză semnificativă a stresului oxidativ. Nivelul creatininei a fost semnificativ crescut în cazul fumătorilor activi ($p < 0,01$). Fumatul prezintă un risc crescut pentru creșterea concentrațiilor de colesterol total seric, precum și a trigliceridelor. Rezultatele din literatură au raportat diferențe semnificative statistic ($p < 0,001$) între concentrațiile colesterolului total seric la subiecți fumători (173.44 ± 78.64 mg/dL) în comparație cu cei nefumători (115.9 ± 47.67 mg/dL) (Joshi N, 2013).

X.4 Concluzii

- Valorile concentrațiilor MDA serice determinate la 73% dintre pacienții fumători diagnosticați cu TMAD au fost mai mari decât intervalul biologic de referință stabilit;
- Valorile concentrațiilor de vitamina C plasmatice au fost foarte scăzute pentru 90% dintre pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD;
- Valorile concentrației acidului uric seric la pacienții fumători au fost mai scăzute decât în cazul pacienților nefumători, aceste scăderi datorându-se în primul rând scăderii producției endogene;

CAPITOLUL XI. IMPORTANȚA ȘI PREVALENȚA TABAGISMULUI LA PACIENȚII CARE SUFERĂ DE ANXIETATE ȘI DEPRESIE. POSIBILE COMPLICAȚII ÎN PROGNOSTICUL ȘI EVOLUȚIA CLINICĂ A ACESTOR AFECȚIUNI. O ANALIZĂ EXTENSIVĂ ASUPRA IMPACTULUI FUMATULUI ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU TULBURARE MIXTĂ ANXIOASĂ ȘI DEPRESIVĂ.

XI.1. Introducere

Studiile epidemiologice indică o frecvență mai crescută a fumatului la pacienții cu depresie și anxietate decât în populația generală. Un istoric de boli psihiatrice poate crește riscul inițierii precoce a fumatului și poate contribui la instalarea mai rapidă a dependenței nicotinice (Brown RA 1996).

XI.2. Obiective

În cadrul acestui capitol, s-a urmărit evaluarea parametrilor de stres oxidativ investigați în funcție de scorul de dependență nicotinică Fagerström la pacienții fumători diagnosticați cu TMAD, ca un element de noutate în cadrul cercetărilor din acest domeniu. Un alt obiectiv care susține partea de originalitate a studiului va fi reprezentat prin analiza parametrilor de evaluare ai stresului oxidativ la pacienți fumători și nefumători cu TMAD, în funcție de scorul de depresie (HAM-D) și de scorul de anxietate (HAM-A).

XI.3. Ipoteze și instrumente de lucru – instrumente de evaluare clinică și de laborator a statusului de fumător, scale de evaluare a depresiei și anxietății

Diagnosticul clinic al consumului și dependenței de tutun se bazează pe: determinarea statusului de fumător (fumător ocazional, nefumător, fumător curent, fost fumător), tipul de produs din tutun utilizat, precum și pe evaluarea intensității consumului de tutun.

Severitatea simptomelor depresive se evaluează cu ajutorul Scalei Hamilton de scorare a depresiei, care conține întrebări despre starea psihică a pacientului, afectarea somnului, a activităților zilnice și a cogniției, în special fiind vizate atenția și concentrarea. Scorul final este împărțit în trei niveluri de severitate, ușor, mediu și sever.

Tulburările anxioase sunt evaluate cu ajutorul Scalei Hamilton de măsurare a anxietății, care conține întrebări despre fobii, temeri, istoricul atacurilor de panică, dacă acestea există precum și întrebări despre influența acestora asupra vieții cotidiene. La fel ca și scala pentru depresie, există 3 grade de severitate, ușor, mediu și sever.

XI.4. Rezultate

Tabelul XVII. Analiza statistică a parametrilor de evaluare ai TMAD și ai dependenței de tutun pentru lotul de pacienți investigați

Date statistice	HAM-D	HAM-A	CO în aerul expirat	Scor Fagerström	Număr pachete ani –PA	Număr țigări pe zi
Interval biologic de referință (IBR)	0-7	0-13	0-4 ppm	0-3	-	-
LOT FUMĂTORI						
Număr de cazuri	19	19	19	19	19	19
Minima	12	17	10	2	6	5
Maxima	26	41	21	8	40	20
Media	17,47	29,63	14,21	5,16	17,72	11,56
Deviația standard	4,25	5,20	3,60	1,61	11,15	5,71
Mediana	16	29	14	6	13,50	10
LOT NEFUMĂTORI						
Număr de cazuri	12	12	0	0	0	0
Minima	14	17				
Maxima	25	41				
Media	18,75	30,67				
Deviația standard	3,08	5,53				
Mediana	18,50	31				

În Tabelul XVII se observă valori foarte mari ale scorului de evaluare a anxietății HAM-A, determinându-se un minim de 17 și un maxim de 41, cu o valoare medie de 29,63. Scorul de evaluare a depresiei HAM-D a înregistrat valori în intervalul 12-26, mult mai mari decât intervalul biologic de referință (0-7), cu o valoare medie de 17,47. Din analiza datelor prezentate, mai observăm că s-a determinat pentru pacienții fumători o concentrație medie a CO din aerul expirat de 14,21 ppm, cu valori cuprinse între 10-21 ppm, valori mult mai mari decât intervalul biologic de referință (0-4 ppm), iar valoarea numărului de PA a fost între 6-40.

Analiza factorială aplicată subiecților diagnosticați cu TMAD

S-a urmărit aplicarea analizei factoriale cu scopul de a explica variația parametrilor utilizați în evaluarea stresului oxidativ. Rezultatele corelațiilor Spearman dintre parametrii clinici investigați în cazul celor 31 subiecți diagnosticați cu TMAD sunt prezentate în Tabelul XXI. Aplicând matricea de corelație dintre parametrii clinici investigați s-au obținut corelații relativ bune: $r = 0,39-0,84$; $p < 0,05$.

Tabelul XXI. Matricea de corelație dintre parametrii clinici investigați în cazul subiecților cu TMAD ($p < 0,05$).

Variabila	CO	MDA	VIT C	Trigliceride	Colesterol total	Acid uric	Creatinina
CO	1,000						
MDA	$r=0,21$ $p=0,281$	1,000					
VIT C	$r=0,27$ $p=0,14$	$r=0,28$ $p=0,121$	1,000				
Trigliceride	$r=0,53$ $p=0,005$	$r=0,28$ $p=0,124$	$r=0,18$ $p=0,330$	1,000			
Colesterol total	$r=0,65$ $p=0,000$	$r=0,57$ $p=0,000$	$r=0,39$ $p=0,028$	$r=0,55$ $p=0,028$	1,000		
Acid uric	$r=0,70$ $p=0,002$	$r=0,59$ $p=0,000$	$r=0,42$ $p=0,018$	$r=0,70$ $p=0,000$	$r=0,83$ $p=0,000$	1,000	
Creatinina	$r=0,55$ $p=0,000$	$r=0,59$ $p=0,000$	$r=0,39$ $p=0,025$	$r=0,66$ $p=0,000$	$r=0,77$ $p=0,000$	$r=0,84$ $p=0,000$	1,000

XI.5. Discuții

Rezultatele testului de normalitate Shapiro-Wilk's W-test, ne arată faptul că datele analizate în studiu nu sunt distribuite normal, $p > 0,05$. Referitor la analiza realizată în Tabelul XXI, s-a încercat generarea celor mai importante variabile care se corelează din punct de vedere statistic, pentru un $p < 0,05$. După cum se observă, cele mai importante corelații statistice sunt reprezentate de concentrația CO cu următorii parametrii biochimici: concentrația trigliceridelor serice ($r=0,53$; $p=0,005$), concentrația colesterolului total seric ($r=0,65$; $p=0,000$), concentrația acidului uric seric ($r=0,70$; $p=0,002$), concentrația creatininei serice ($r=0,55$; $p=0,000$). MDA s-a corelat statistic cu următorii parametrii biochimici: valoarea colesterolului total seric ($r=0,57$, $p=0,000$), valoarea acidului uric seric ($r=0,59$; $p=0,000$), valoarea creatininei serice

($r=0,59$; $p=0,000$) (Tabelul XXI). Prezența peroxidării lipidice în depresia majoră prezintă implicații importante. Astfel, analizând corelațiile statistice rezultate în cazul subiecților fumători și nefumători cu TMAD din prezentul studiu, se poate identifica o relație liniară directă între markerii enzimatici și non-enzimatici evaluați. Aceste rezultate sugerează faptul că peroxidarea lipidică poate fi în mod particular relevantă în managementul pacienților cu depresie și anxietate. Creșterea peroxidării lipidice în sângele periferic poate indica o creștere sistemică a stresului oxidativ caracterizat în mare măsură prin deficitul sistemului anti-oxidant evaluat în acest studiu prin determinarea concentrațiilor de acid uric și vitamina C.

XI.6. Concluzii

În acest studiu se pot concluziona următoarele:

- Profilul parametrilor biologici investigați s-a caracterizat prin valori foarte mari ale scorului de dependență Fagerström în cazul pacienților fumători, precum și prin concentrații mari ale CO din aerul expirat;
- Rezultatele studiului prezintă în cazul pacienților fumători și nefumători valori foarte mari ale scorului de evaluare a anxietății HAM-A (17-41) precum și pentru scorul de evaluare a depresiei HAM-D (12-26), subiecții investigați fiind diagnosticați cu anxietate severă și depresie moderată;
- Rezultatele statistice ale Man-Whitney U test în cazul pacienților fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD arată o diferență statistică semnificativă ($p<0,05$), în special pentru compușii CO, acid uric, colesterol total, trigliceride și creatinină, ceea ce înseamnă că acești compuși prezintă variații în evaluarea stresului oxidativ;
- Matricea de corelație dintre parametrii biochimici și clinici de evaluare ai stresului oxidativ la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD prezintă coeficienți de corelație semnificativi statistici ($r=0,39-0,84$; $p<0,05$), ceea ce ar putea explica variația concentrațiilor MDA serice și ale Vitaminei C în funcție de dependența de nicotină;
- Analiza discriminantă realizată în cazul pacienților fumători arată o corespondență directă între nivelul concentrațiilor de MDA și intensitatea consumului de tutun evaluată în PA. Aceste rezultate ar putea explica o posibilă producere a unui stres oxidativ chimic și implicit a afecțiunilor de depresie și anxietate datorită radicalilor liberi rezultați din fumul de tutun;

CAPITOLUL XII. VARIABILITATEA PARAMETRILOR DE STRES OXIDATIV ÎN FUNCȚIE DE SCORUL PENTRU EVALUAREA DEPRESIEI (HAM-D) ȘI DE SCORUL PENTRU EVALUAREA ANXIETĂȚII (HAM-A)

XII.1. Introducere

Mecanismul depresiei nu este încă în totalitate cunoscut, dar se presupune că se datorează în mare parte factorilor genetici, de mediu, dar și factorilor neurobiologici.

XII.2. Obiective

Studiul prezent urmărește ca obiectiv principal evaluarea concentrațiilor parametrilor de stres oxidativ, respectiv MDA, Vitamina C și acid uric, în funcție de scorul HAM-D și HAM-A la pacienți fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD, dar și o analiză statistică complexă pentru a observa dacă există o variabilitate dar și o corelație a parametrilor de evaluare ai stresului oxidativ în funcție de severitatea depresiei și anxietății.

XII.3. Rezultate

Pacienții fumători diagnosticați cu depresie severă au prezentat valori mici ale concentrației acidului uric seric și vitaminei C în comparație cu pacienții diagnosticați cu depresie moderată (Figura 31).

Pacienții fumători incluși în studiu au fost clasificați cu anxietate ușoară și severă conform scorurilor evaluate. La fumătorii cu anxietate severă, se pot observa valori mici ale acidului uric și vitaminei C, precum și valori mari ale MDA în funcție de scala de anxietate HAM-A (Figura 32)

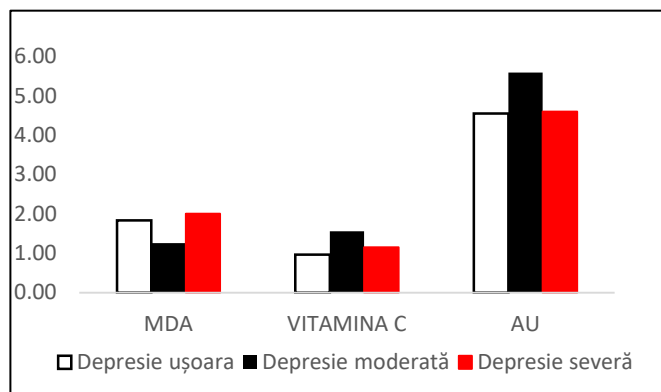


Figura 31. Concentrația medie a parametrilor de stres oxidativ în funcție de scorul de depresie HAM-D la pacienții fumători cu TMAD

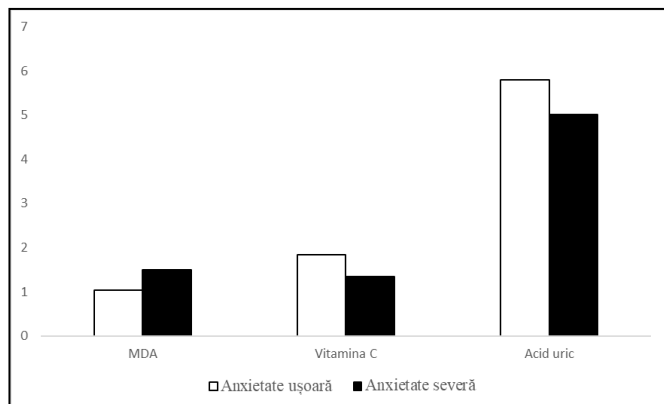


Figura 32. Concentrația medie a parametrilor de stres oxidativ în funcție de scorul de anxietate HAM-A la pacienții fumători cu TMAD

Pacienții nefumători au fost diagnosticați cu anxietate severă (valori mici ale AU serie) și depresie moderată. Valorile vitaminei C au fost foarte scăzute în raport cu intervalul de referință, cu diferențe nesemnificative între cele două grupuri, iar valorile MDA au fost de aceeași ordine de mărime.

Pentru a evalua concentrațiile de MDA, vitamina C și acid uric din punct de vedere al scorurilor de depresie (HAM-D) și anxietate (HAM-A) s-au aplicat teste statistice care să explice rezultatele obținute. Astfel, cu ajutorul programului Statistical10 s-au obținut corelații moderate din punct de vedere statistic între scala de anxietate HAM-A și concentrațiile de MDA ($r=0,23$, $p=0,34$), HAM-D și MDA ($r=0,16$, $p=0,51$), HAM-A și vitamina C ($r=-0,07$, $p<0,75$), precum și între HAM-D și Vitamina C ($r=-0,11$, $p=0,62$).

XII.4. Discuții.

În prezentul studiu, se observă în cazul pacienților fumători, valori mari ale MDA precum și valori mici ale Vitaminei C și ale acidului uric seric, în special la subiecții cu depresie severă și la cei cu anxietate severă. În cazul pacienților fumători, s-au obținut valori mari ale MDA serice pentru 63% din subiecții investigați; cea mai mare valoare a fost de 2,4 nmol/mL, fiind mult mai mare în comparație cu limita maximă admisă (1 nmol/mL). Rezultatele obținute sunt în concordanță cu rezultatele publicate în literatură (Moylan, 2013).

Testele statistice aplicate pentru a evalua concentrațiile de MDA, vitamina C și acid uric din punct de vedere al scorurilor de depresie (HAM-D) și anxietate (HAM-A) au relevat corelații moderate din punct de vedere statistic între HAM-A și MDA, respectiv și vitamina C, precum și între HAM-D și MDA, respectiv vitamina C. Rezultatele Mann-Whitney U-test la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu anxietate severă ($\text{HAM-A} > 25$), denotă o diferență statistic semnificativă fumători/nefumători pentru acidul uric ($p=0,039$). Tot mai multe studii puntează faptul că acest antioxidant non-enzimatic are valori scăzute în ser în cazul subiecților fumători datorită scăderii producției endogene (Tomito M, 2008).

XII.5. Concluzii

- Pacienții fumători diagnosticați cu depresie severă prezintă valori scăzute ale acidului uric seric și ale vitaminei C plasmatic, iar valorile pentru MDA serică au fost mai mari decât în cazul pacienților diagnosticați cu depresie moderată;
- Pacienții fumători diagnosticați cu anxietate severă prezintă valori scăzute ale acidului uric seric și ale vitaminei C plasmatic, precum și concentrații mari ale MDA serice;
- Pacienții nefumători care au fost diagnosticați cu anxietate severă și depresie moderată, au prezentat parametri de evaluare ai stresului oxidativ caracterizați prin concentrații scăzute ale acidului uric (la pacienții cu anxietate severă) în timp ce valorile vitaminei C au fost foarte scăzute în raport cu intervalul de referință, cu diferențe nesemnificative între cele două grupuri, iar valorile MDA au fost de aceeași ordine de mărime pentru ambele afecțiuni investigate;
- Analiza datelor prezintă o diferență statistică semnificativă ($p < 0,05$) pentru parametrii de stres oxidativ între lotul de pacienți fumători și cel de nefumători diagnosticați cu TMAD.

CAPITOLUL XIII. STRESUL OXIDATIV ÎN CONTEXTUL FUMATULUI PASIV LA PACIENȚII CU TMAD

XIII.1. Introducere

În cadrul acestui capitol, s-a efectuat evaluarea variabilității parametrilor biologici la pacienții cu TMAD, expuși deopotrivă activ și pasiv la fumul de tutun.

XIII.2. Metodă

S-au analizat rezultatele parametrilor biochimici (MDA, vitamina C, acidul uric, colesterol total, trigliceride, creatinina) și hematologici (WBC-globule albe, RBC -globule roșii, HB-hemoglobina, HCT-hematocrit, PLT-trombocite, VSH- viteza de sedimentare a hematiilor), după care s-a realizat statistica descriptivă a datelor obținute. S-a tentat stabilirea unor corelații între parametrii de stres oxidativ și parametrii de evaluare ai dependenței nicotinic. S-a realizat totodată și o analiză factorială pentru a cuantifica statistic posibili factori de producere ai stresului oxidativ la subiecți fumători pasivi și activi diagnosticați cu TMAD.

XIII.3. Rezultate

Rezultatele statistice pentru parametrii biochimici și hematologici investigați sunt prezentate în Tabelul XXV și respectiv în Tabelul XXVI.

Tabelul XXV. Statistica descriptivă a parametrilor biochimici investigați în cazul lotului de pacienți fumători activi și pasivi diagnosticați cu TMAD

Date statistice	MDA	VIT C	A.U.	COL	TLG	CREAT
Interval biologic de referință(IBR)	0-1 nmol/mL	4,6-14,9 mg/L	2,5-8,1 mg/dL	100-200 mg/dL	40-165 mg/dL	0,5-1,1 mg/dL
LOT FUMĂTORI ACTIVI ȘI PASIVI						
Număr de cazuri	10	10	10	10	10	10
Minima	0,29	0,47	3,45	182	66,10	0,49
Maxima	2,40	1,33	7,45	289	186	1,07
Media	1,65	0,98	5,51	195,90	121,18	0,81
Deviația standard	0,64	0,32	1,44	48,28	49,97	0,20
Mediana	1,80	1,0	5,40	187,40	114,35	0,88
Valori >IBR	9	0	1	3	3	1
Valori <IBR	0	10	0	0	0	1
Valori în IBR	1	0	11	7	7	8

Tabelul XXVI. Statistica descriptivă a parametrilor hematologici în cazul lotului de pacienți fumători activi și pasivi diagnosticați cu TMAD

Date statistice	WBC	RBC	HB	HCT	PLT	VSH
Interval biologic de referință(IBR)	4,0-10,0 x103 / μ L	3,80-5,60 x106 / μ L	12-17 g/dL	36-47 %	150-400 /10 ³ / μ L	5-15 mm/1h
LOT FUMĂTORI ACTIVI ȘI PASIVI						
Număr de cazuri	10	10	10	10	10	10
Minima	5,75	3,93	3,93	36,20	134	7
Maxima	9,90	5,88	5,88	50,20	390	33
Media	8,46	4,90	14,02	43,32	279,10	19,20
Deviația standard	1,24	0,55	1,26	4,68	80,40	9,35
Mediana	8,8	4,87	13,75	45,4	320,5	15
Valori >IBR	1	1	2	2	0	4
Valori <IBR	0	0	0	0	1	0
Valori în IBR	9	9	8	8	9	6

Analiza factorială aplicată setului de date investigat, corespunzător pacienților expuși activ și pasiv la fumul de tutun, poate fi explicată prin contribuția a 3 factori. Primul factor reprezintă 40% din variația totală a setului de date și este reprezentat de concentrația CO din aerul expirat, scorul de dependență Fagerström și de consumul recent de țigări, ceea ce înseamnă

că expunerea la fumul de tutun ar putea reprezenta o importanță majoră în inducerea unui stres oxidativ chimic, datorat în mare parte speciilor reactive din țigară. Al doilea factor reprezintă 21% din variația totală a setului de date și este reprezentat de concentrația trigliceridelor serice. Al treilea factor reprezintă 14% din variația totală a setului de date și este reprezentat de scorul de evaluare a anxietății HAM-A.

XIII.4. Discuții

Referitor la analiza factorială efectuată în capitolul de față, unele studii recente au arătat că fumatul activ duce la creșterea biomarkerilor de stres oxidativ, iar expunerea pasivă la fumul de tutun poate duce la modificarea unor markeri inflamatori (citokine), în cel puțin 3 ore de la expunere (Kostikas K, 2013). Tulburările de anxietate reprezintă cele mai comune probleme care afectează populația și au fost asociate cu mai mulți factori, printre care cei mai importanți sunt factorii genetici și de mediu. Dintre aceștia, fumatul pasiv reprezintă un factor de mediu foarte des invocat în epidemiologia tulburărilor de depresie și anxietate.

Tot legat de analiza factorială efectuată mai sus, numeroase studii au asociat creșterea trigliceridelor serice cu subiecții fumători (Joshi N, 2013). Fumatul pasiv a fost asociat cu un nivel crescut al colesterolului total și ale trigliceridelor. Există câteva studii cu privire la efectele fumatului pasiv asupra profilului lipidic (Attard R, 2017), iar rezultatele studiului prezent sunt în concordanță cu aceste date din literatura de specialitate.

XIII.5. Concluzii

- Pacienții fumători pasivi și activi incluși în studiu au fost diagnosticați cu anxietate severă și cu depresie moderată;
- 90% dintre pacienții investigați prezintă valori ale MDA serice mult mai mari decât intervalul biologic de referință; concentrațiile pentru vitamina C au fost foarte scăzute, fiind mult mai mici decât intervalul biologic de referință pentru toți pacienții investigați;
- Cea mai mare valoare a MDA serice a fost determinată în cazul unei paciente nefumătoare, expusă doar pasiv 8 ore pe zi la fumul de tutun;
- Din analiza statistică a datelor de mai sus se poate concluziona faptul că simptomele anxioase la fumătorii expuși și pasiv la fumul de țigară au avut o intensitate mai mare (un scor HAM-A mai mare), în relație cu un nivel mai crescut al stresului oxidativ demonstrat la dubla expunere activă și pasivă la tutun.

XIV. CONCLUZII FINALE

Cercetările realizate în cadrul acestei teze au condus la următoarele concluzii generale:

- Analiza demografică a rezultatelor arată faptul că sexul feminin prezintă o prevalență crescută a depresiei în comparație cu sexul masculin. În mod similar, persoanele necăsătorite, precum și cele care locuiesc în mediul urban prezintă un risc mult mai mare de a dezvolta depresie, dar și posibilitatea de a consuma un număr mai mare de țigări decât persoanele căsătorite;
- Metoda spectrofotometrică UV-VIS, pentru determinarea MDA validată și evaluată statistic poate fi aplicată cu succes pentru probele de sânge, respectând protocolul de analiză întocmit în cadrul acestei cercetări; Determinarea cantitativă a vitaminei C din probe biologice prin cromatografia de lichide de înaltă performanță HPLC, a necesitat validarea metodei și ulterior aplicarea protocolului de lucru. Metoda aplicată pentru cuantificarea vitaminei C plasmatice s-a dovedit a fi sensibilă, selectivă și foarte utilă în practica curentă;
- Datele de laborator obținute în cadrul cercetării evidențiază concentrații mari ale MDA serice la 73% dintre pacienții fumători diagnosticați cu TMAD, iar valorile rezultate au fost mult mai mari decât intervalul biologic de referință. În ceea ce privește rezultatele obținute în determinarea cantitativă a vitaminei C plasmatice se evidențiază valori foarte scăzute pentru 90% dintre pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD;
- Valorile obținute în determinarea cantitativă a acidului uric seric la pacienții fumători au fost mai scăzute decât în cazul pacienților nefumători diagnosticați cu TMAD, aceste rezultate datorându-se în primul rând scăderii producției endogene;
- În cazul pacienților cu dependență crescută la nicotină s-au observat valori mici ale concentrației de acid uric seric, precum și valori mici ale concentrației de vitamina C în comparație cu pacienții evaluați cu o dependență scăzută și moderată la nicotină;
- Analiza statistică a rezultatelor obținute (Man-Whitney U test) arată o diferență statistică semnificativă ($p < 0,05$), între pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD, în special pentru compușii CO, acid uric, colesterol total, trigliceride și creatinină, ceea ce înseamnă că acești compuși prezintă variații în evaluarea stresului oxidativ. Matricea de corelație dintre parametrii biochimici și parametrii clinici de evaluare ai stresului oxidativ la pacienți fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD prezintă coeficienți de corelație semnificativi statistici ($r = 0,39-0,84$; $p < 0,05$), ceea ce ar putea explica variația concentrațiilor MDA serice și ale Vitaminei C în funcție de dependența de tutun;
- Analiza componentelor principale (PCA) aplicată setului de date analizat explică fenomenul de stres oxidativ chimic la pacienții fumători și nefumători diagnosticați cu

TMAD prin variația parametrilor biologici determinați cu scopul de a identifica posibili factori cauzativi de declanșare a dezechilibrelor între sistemele oxidante și antioxidante;

- Analiza discriminantă realizată în cazul pacienților fumători arată o corespondență directă între nivelul concentrațiilor de MDA și intensitatea consumului de tutun evaluată în pachete-ani;
- În cazul pacienților fumători diagnosticați cu depresie severă s-au determinat valori scăzute ale acidului uric seric și ale vitaminei C plasmatic, iar valorile pentru MDA serică au fost mai mari decât în cazul pacienților diagnosticați cu depresie moderată;
- Profilul parametrilor de evaluare ai stresului oxidativ pentru pacienții nefumători diagnosticați cu anxietate severă și depresie moderată s-a caracterizat prin concentrații scăzute ale acidului uric și ale vitaminei C, în timp ce concentrațiile de MDA serică au fost de același ordin de mărime pentru ambele afecțiuni investigate.

Contribuții originale

Studiile realizate în cadrul lucrării de doctorat intitulată *Studiul interacțiunii dintre markerii de stres oxidativ și fumat în tulburarea mixtă anxios-depresivă* se concretizează prin următoarele contribuții originale:

- Rezultatele prezentate și interpretate în această lucrare reprezintă primul studiu care realizează o analiză extensivă dintre dependența de tutun, parametrii de evaluare ai stresului oxidativ și tulburarea mixtă anxioasă și depresivă în cazul subiecților fumători și nefumători;
- Este primul studiu comparativ care pune în evidență diminuarea nivelurilor de activitate ale sistemelor antioxidative și creșterea concentrațiilor de MDA serică, ca marker al peroxidării lipidice la fumători și nefumători diagnosticați cu TMAD;
- Lucrarea analizează în tandem cele două afecțiuni: anxietatea și depresia în contextul stresului oxidativ chimic produs de radicalii liberi rezultați în urma expunerii cronice la fumul de tutun. Este pentru prima dată când se cuantifică acest stres oxidativ chimic în tulburarea mixtă anxioasă și depresivă în funcție de severitatea diagnosticului;
- Analiza statistică aplicată pune în evidență evaluarea nivelului de stres oxidativ la pacienții fumători considerând mai multe elemente: monoxidul de carbon din aerul expirat, numărul de pachete-ani (PA), scorul de dependență nicotinică Fagerström, numărul de țigări consumate pe zi în ultimele 12 luni (consumul recent). Este pentru prima dată când au fost analizați parametrii de evaluare ai stresului oxidativ în funcție de consumul de tutun cuantificat în acest mod. În contextul acestui model statistic, s-a observat că la pacienții cu dependență de tutun medie și crescută valorile concentrațiilor de malondialdehidă (MDA) serică au fost peste intervalul de referință, în timp ce concentrațiile vitaminei C plasmatic au fost foarte scăzute;
- Este pentru prima dată când se realizează o evaluare a nivelului de stres oxidativ la pacienți diagnosticați cu TMAD, expuși deopotrivă activ și pasiv la fumul de tutun.

Această abordare inovativă în cuantificarea unor parametri biochimici de evaluare ai stresului oxidativ relevă concentrații mari ale MDA serice în special la pacienții diagnosticați cu anxietate severă.

Perspectivă de cercetare pe care le deschide teza

Studiul de față este justificat prin importanța diagnosticului de tulburare mixtă anxioasă și depresivă în practica psihiatrică, cu posibilitatea evidențierii unor factori potențial modificabili, precum stresul oxidativ și fumatul, care pot influența negativ evoluția acestei afecțiuni. Evidențierea și monitorizarea de rutină a acestor variabile în practica clinică, ar putea conduce la o eficientizare a managementului acestor pacienți.

Este pentru prima dată când se abordează evaluarea nivelului de stres oxidativ la pacienții cu TMAD, în funcție de profilul de fumător. În acest context, se încearcă și o evaluare în premieră a nivelului de stres oxidativ în funcție de severitatea dependenței nicotinice.

Studiul markerilor de stres oxidativ în cazul pacienților dublu expuși (activ și pasiv) la fumul de tutun reprezintă un plus de noutate pe care îl aduce lucrarea prezentă. Subiectul merită o atenție sporită, în contextul socio-legislativ european actual, când expunerea clasică la fumat pasiv (fum de țigară, pipă, trabuc) a devenit interzisă în România abia spre finele anului 2016, și doar în spațiile publice definite de lege. Se menține încă expunerea pasivă la fumat în locuințe, mașini personale, alte spații, dar și expunerea la noile produse din tutun încă permise în spații publice precum țigara electronică, IQOS, tutun fără fum, etc. În aceste condiții, impactul expunerii pasive la tutun va necesita o evaluare atentă continuă, pe parcursul următoarelor decenii putându-se releva varii efecte adverse încă nedescoperite până la ora actuală, la toate categoriile de pacienți, între care pacienții psihiatrici, implicit cei cu TMAD, reprezintă o categorie vulnerabilă.

Demonstrarea unei relații între nivelul de stres oxidativ și expunerea la consumul de produse din tutun la pacienții cu tulburare mixtă anxioasă și depresivă ar putea pune bazele unor noi standarde de diagnostic aprofundat, de prevenție și de monitorizare a terapiei acestor pacienți, utile tuturor practicienilor care vin în contact cu această afecțiune psihiatrică des întâlnită în activitatea medicală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Attard R, Dingli P, Doggen CJM et al. The impact of passive and active smoking on inflammation, lipid profile and the risk of myocardial infarction. *Open Heart* 2017; 4: e000620.

Bajpai A, Verma AK, Srivastava M et al. Oxidative Stress and Major Depression. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(12): CC04-CC07.

Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology* 2015; 144(3): 365-373.

Brown RA, Lewinsohn PM, Seeley JR et al. Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1996; 35: 1602–1610.

Bruno RS, Traber MG. Vitamin E biokinetics, oxidative stress and cigarette smoking. *Pathophysiology* 2006; 13(3): 143-149.

Dobrin I, Ciobica A, Padurariu M et al. Comparison Between The Effects Of Typical And Atypical Antipsychotics On Oxidative Stress Status In Schizophrenic Patients. *Analele Științifice ale Universității „Alexandru Ioan Cuza”, Secțiunea Genetică și Biologie Moleculară, TOM XI*, 2010.

Fluharty M, Taylor AE, Grabski M et al. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine Tob. Res.* 2017, 3–13.

Jamal M, Van der Does AJW, Cuijpers P et al. Association of smoking and nicotine dependence with severity and course of symptoms in patients with depressive and anxiety disorder. *Drug Alcohol Depend* 2012; 126: 138-146.

Joshi N, Shah C, Mehta HB et al. Comparative study of lipid profile on healthy smoker and non smokers. *Int J Med Sci Public Health* 2013; 2(3): 622-626.

Kostikas K., Minas M., Nikolaou E. et al. Secondhand smoke exposure induces acutely airway acidification and oxidative stress. *Respir. Med.* 2013; 107: 172 - 79.

Moylan S, Jacka FN, Pasco JA, Berck M. How cigarette smoking may increase the risk of anxiety symptoms and anxiety disorders: a critical review of biological pathways. *Brain Behav.* 2013; 3(3): 302-326.

Pădurariu M, Ciobică A, Hrițcu L et al. Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2010; 469(1):6-10.

Prelipceanu D. Psihiatrie clinică. București: Editura Medicală, 2011, 463-466, 495-497.

Tomito M, Mizuno S, Yokota K. Increased Levels of Serum Uric Acid among Ex-smokers. *J Epidemiol* 2008; 18(3): 132–134.