

EVALUAREA ADIPONECTINEI CU GREUTATE MOLECULARĂ MARE ȘI A INTERLEUKINEI-6 ÎN SINDROMUL METABOLIC

DELIA LUPU¹, RODICA RĂHĂIAN², DAN L. DUMITRAȘCU¹

¹Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Spitalul Clinic Județean de Urgență, Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. Inflamația subclinică poate reprezenta un factor de risc asociat sindromului metabolic. Măsurarea markerilor inflamației în sindromul metabolic contribuie la îmbunătățirea diagnosticului precoce al acestei boli. În ultimul timp au fost propuși diverși markeri pentru evaluarea inflamației în sindromul metabolic: proteina C reactivă de înaltă sensibilitate, leptina, factorul de necroză tumorală-alfa, adiponectina totală.

Obiective. Scopul acestui studiu a fost de a analiza o posibilă relație între un marker mai rar evaluat, adiponectina cu greutate moleculară mare (HMW) și sindromul metabolic, comparativ cu un marker al inflamației mai bine cunoscut în sindromul metabolic, interleukina-6.

Material și metodă. Un număr de 88 participanți cu vârste cuprinse între 28-65 ani au fost incluși în studiu, din care 58 au reprezentat subiecții cu sindrom metabolic și 30 persoane aparent sănătoase au reprezentat lotul martor. Inflamația a fost evaluată prin determinarea concentrațiilor serice a 2 biomarkeri (interleukina-6 și adiponectina HMW). Au fost urmărite comparativ în cele 2 loturi concentrațiile serice ale celor 2 biomarkeri și comportamentul acestora în sindromul metabolic.

Rezultate. Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat nivele serice mai crescute ale interleukinei-6 (7,16 pg/ml) și mai scăzute ale adiponectinei HMW (2909,00 ng/ml) comparativ cu subiecții de control (2,30 pg/ml, $p=0,000$, respectiv 4599,67 ng/ml, $p=0,013$). Există diferențe semnificative în ceea ce privește concentrațiile serice ale adiponectinei HMW și interleukinei-6, între subiecții fără sindrom metabolic (4599,67 ng/ml, respectiv 2,303 pg/ml) și pacienții la care sunt prezente trei componente ale sindromului metabolic (1910 ng/ml, $p=0,007$, respectiv 8,62 pg/ml, $p=0,007$). Adiponectina HMW prezintă o corelație redusă, dar semnificativă, cu interleukina-6 ($\rho=-0,238$, $p=0,026$).

Concluzii. Adiponectina HMW este invers asociată cu sindromul metabolic, dar și cu markeri ai inflamației (interleukina-6). Valorile scăzute ale adiponectinei HMW și valorile crescute ale interleukinei-6 pot fi identificate încă din stadiul în care sunt prezente doar două componente ale sindromului metabolic.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, inflamație, biomarker, adiponectina HMW.

ASSESSMENT OF HIGH MOLECULAR WEIGHT ADIPONECTIN AND INTERLEUKIN-6 IN METABOLIC SYNDROME

Abstract

Background. Subclinical inflammation can represent a risk factor associated with the metabolic syndrome. Measurement of systemic inflammatory markers can improve early diagnosis in this disease. In the last decade different biomarkers have been suggested for the evaluation of inflammation in metabolic syndrome: high-sensitive C-reactive protein, leptin, tumor necrosis factor-alpha, total adiponectin.

Aim. The aim of this study was to investigate a possible relationship between high molecular weight (HMW)-adiponectin, a more rarely evaluated biomarker and the metabolic syndrome, in comparison with Interleukin-6, a better known marker for inflammation assessment.

Material and methods. A number of 88 participants aged between 28-65 years were enrolled in the study. The study group consisted of 58 persons with metabolic syndrome. Another 30 apparently healthy persons represented the control group. Two biomarkers (Interleukin-6 and HMW-adiponectin) were measured for inflammation assessment in the metabolic syndrome. Systemic levels of HMW-adiponectin and Interleukin-6 were compared between the metabolic syndrome group and controls. We analyzed also the behaviour of HMW-adiponectin and Interleukin-6 levels in metabolic syndrome participants.

Results. High molecular weight (HMW) adiponectin had lower levels in metabolic syndrome subjects (2909,00 ng/ml), as compared with controls (4599.67 ng/ml, $p=0.013$). Interlukin-6 had higher levels in metabolic syndrome participants (7.16 pg/ml), compared with healthy control subjects (2.30 pg/ml, $p=0.000$). Systemic concentrations of HMW-adiponectin and Interleukin-6 were significantly different between non-metabolic syndrome participants (4599.67 ng/ml and 2.303 pg/ml respectively) and patients which presented three components of the metabolic syndrome (1910 ng/ml, $p=0.007$ and 8.62 pg/ml, $p=0.007$ respectively). HMW-adiponectin presented a mild but significant correlation with markers of inflammation (Interleukin-6) ($\rho=-0.238$, $p=0.026$).

Conclusions. High molecular weight adiponectin is inversely associated with the metabolic syndrome and with other markers of inflammation (Interleukin-6). Decreased systemic levels of HMW-adiponectin and increased levels of Interleukin-6, can be identified from early stages of the metabolic syndrome when only two components of this syndrome are present.

Keywords: metabolic syndrome, inflammation, biomarkers, HMW-adiponectin.

INTRODUCERE

Sindromul metabolic este caracterizat prin prezența următorilor factori de risc: obezitatea abdominală, dislipidemia, scăderea toleranței la glucoză și hipertensiunea arterială [1]. Sindromul metabolic este asociat cu prezența inflamației de grad scăzut și acest element se consideră că ar putea fi relevant pentru patogeneza manifestărilor clinice și profilaxia instalării acestora [2]. Un determinant important al inflamației subclinice din sindromul metabolic ar putea fi obezitatea viscerală, datorită capacității țesutului adipos de a produce mediatorii ai inflamației, care la rândul lor induc producția reactanților de fază acută la nivelul hepatocitelor și al celulelor endoteliale [3]. Studii recente au evaluat implicarea adipocitokinelor în răspunsul inflamator care acompaniază sindromul metabolic, sugerând că acești mediatorii ai inflamației ar putea fi implicați chiar în progresia sindromului metabolic [4].

Adiponectina este o importantă legătură între obezitate, diabetul zaharat tip 2 și boala cardiovasculară. Acest hormon, secretat exclusiv de adipocite, este asociat și cu sindromul metabolic, iar concentrația adiponectinei este invers asociată cu inflamația sistemică [5]. Adiponectina este secretată în diferite forme oligomerice, iar multimerul

cu greutate moleculară mare (HMW) este considerat cea mai activă formă biologică a adiponectinei [6]. Nivele crescute ale markerilor inflamației, ca și interleukina-6 (IL-6) au fost observate la subiecți cu sindrom metabolic sau cu componente ale sindromului metabolic [7]. Puține studii au evaluat oligomerul cu greutate moleculară mare (HMW), independent sau în combinație cu alți markeri ai inflamației [5,8], iar rolul său în predicția și evaluarea sindromului metabolic este încă controversat. Foarte puțin se cunoaște în ceea ce privește asocierea dintre oligomerii adiponectinei, biomarkerii inflamației și sindromul metabolic la nivelul populației din România.

În actuala analiză, inflamația din sindromul metabolic a fost detectată și cuantificată prin măsurarea adiponectinei HMW și a interleukinei-6, încercându-se și evaluarea acestor doi biomarkeri în faza de presindrom (2 componente).

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a inclus 58 de pacienți cu sindrom metabolic (48,3% femei și 51,7% bărbați), cu vârste cuprinse între 28 și 65 ani. Lotul martor a inclus 30 de persoane aparent sănătoase (50% femei și 50% bărbați), cu vârste între 34 și 68 ani. Participanții la studiu au fost selectați în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj, Clinica Medicală II și au fost urmăriți în perioada

martie 2011 - iulie 2012.

Definirea sindromului metabolic

În acord cu criteriile NCEP/ATPIII (al III-lea Raport al Programului Național de Educație pentru Coles-terol, Expert Panel în Detecția, Evaluarea și Tratamentul Hipocolesterolemiant la Adulți) ale Asociației Americane de Cardiologie, sindromul metabolic a fost definit prin prezența a cel puțin trei din următoarele: 1. Circumferința taliei >88 cm la femei și >102 cm la bărbați; 2. Hipertrigliceridemie (≥ 150 mg/dl); 3. HDL-colesterol scăzut (<40 mg/dl la bărbați și <50 mg/dl la femei); 4. Hipertensiune arterială (TA $\geq 130/85$ mm Hg) sau medicație antihipertensivă; 5. Hiperglicemie (glicemie à jeun ≥ 110 mg/dl) sau tratament antidiabetic [9].

În lotul de studiu au fost incluși pacienții care au îndeplinit criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic.

Criteriile de excludere au fost următoarele: infecții acute, boli inflamatorii (artrite, boli inflamatorii intestinale, psoriazis), sarcină, tratament cu antiinflamatoare steroidiene sau nonsteroidiene, malignități, proceduri invazive (chirurgie, cateterism) în ultimele șase luni.

Toți subiecții au fost evaluați în ceea ce privește istoria medicală, examenul fizic, măsurătorile antropometrice și analize de laborator necesare pentru diagnosti-carea sindromului metabolic.

Determinări biochimice

Glicemia, HDL-colesterolul și trigliceridele au fost determinate prin reacție enzimatic colorimetrică, folosind aparatul Architect 4000C. Serurile pentru determinarea markerilor inflamației au fost înghețate și stocate la -70°C . Concentrațiile serice ale adiponectinei HMW și ale interleukinei-6 au fost determinate la cei 88 participanți, folosind kiturile Quantikine ELISA, Human IL-6 și Human HMW Adiponectin.

Măsurarea inflamației

Valorile serice ale interleukinei-6 și adiponectinei HMW au fost calculate folosind două kituri ELISA de înaltă sensibilitate (R&D Systems, Minneapolis, MN), cu o li-mită de detecție mai mică de 0,70 pg/ml pentru interleu-kina-6, respectiv 0,195 ng/ml pentru adiponectina HMW.

Aspecte etice

Consimțământul informat a fost obținut de la toți participanții, înaintea aderării la studiu, iar protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică al UMF Iuliu Hațieganu și s-a derulat în acord cu principiile Declarației de la Helsinki.

Lotul de studiu este caracterizat prin următorii parametri biometrici (Tabelul I).

Analiza statistică

Datele rezultate din studiu au fost prelucrate cu ajutorul programelor de statistică medicală SPSS (versiunea 13.0) și Microsoft EXCEL. Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul testului Shapiro-Wilk. În funcție de rezultatul acestui test, s-a decis aplicarea testului U Mann Whitney, T Student, analiza varianței ANOVA, mai exact analiza post-hoc de comparație multiplă (testul Scheffé) sau testul Welch, urmărindu-se valoarea lui p bilateral cu prag de semnificație alfa stabilit la 0,05 și analiză multivariată complexă (regresie logistică binară).

REZULTATE

Valorile serice ale adiponectinei HMW și ale interleukinei-6 (IL-6) în lotul de studiu sunt prezentate în Tabelul II.

Nivelele serice ale celor doi markeri (adiponectina HMW și IL-6) în lotul martor sunt indicate în Tabelul III.

Media concentrațiilor serice ale interleukinei-6 a fost mai crescută la subiecții din lotul de studiu, compa-

Tabel I. Indicatori statistici de centralitate, dispersie și localizare ai parametrilor sindromului metabolic, pentru lotul de studiu.

Indicatori	Min	Max	Media	Deviația standard	95%CI	Mediana	Eroare std.
Vârsta	28	65	51,10	8,478	48,87; 53,33	53,50	1,113
Circumferința taliei (cm)	97,00	155,00	117,017	10,378	114,29; 119,746	115	1,363
Glicemie	80,00	280	118,379	42,957	107,084; 129,674	106	5,64
TA sistolică	110	250	157,76	24,282	151,37; 164,14	155	3,188
TA diastolică	70	150	94,22	14,136	90,51; 97,94	90	1,856
HDL colesterol	14,90	92,20	39,193	12,733	35,845; 42,541	38,35	1,672
Trigliceride	61,00	1276	232,807	187,213	183,582; 282,03	203	24,58

Tabel II. Media nivelelor serice ale adiponectinei HMW și ale Interleukinei-6 (IL-6) în lotul de studiu.

Indicatori	Min	Max	Media	Deviația standard	95%CI	Mediana	Eroare std.
HMW	400	21820	2909	3545,302	1976,81; 3841,19	1755	465,52
IL6	1,6	34,40	7,16	7,661	5,146; 9,175	4,4	1,006

Tabel III. Media nivelelor serice ale adiponectinei HMW și ale IL-6 în lotul martor.

Indicatori	Min	Max	Media	Deviația standard	95%CI	Mediana	Eroare std.
HMW	480	10590	4599,67	2622,069	3620,57; 5578,76	4340	478,722
IL6	1	5	2,3	0,789	2,02; 2,6	2,15	0,144

rativ cu lotul martor. Media nivelelor serice ale adiponectinei HMW diferă semnificativ în cele două loturi, fiind mai scăzută în lotul de studiu. Nu există diferențe semnificative între vârsta medie a subiecților din cele 2 loturi. Există diferențe între ceilalți indicatori studiați, mai exact media valorilor indicatorilor luați în studiu este mai mare decât media valorilor lotului martor, cu excepția mediei la HDL-colesterol și adiponectina HMW, care sunt mai scăzute în lotul de studiu (Tabel IV).

Valoarea medie a indicatorilor studiați este mai mică în lotul martor comparativ cu lotul de studiu, cu excepția adiponectinei HMW și HDL-colesterolului (Figura 1).

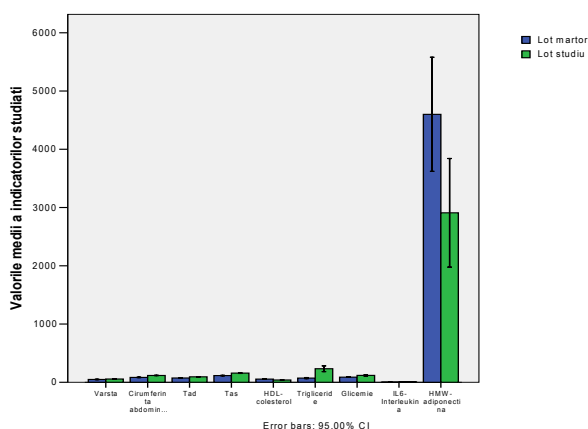


Fig. 1. Comparație între valorile parametrilor studiați la lotul martor și la lotul de studiu.

Relația dintre adiponectina HMW și componentele sindromului metabolic

În cadrul acestui studiu, valoarea adiponectinei HMW nu este influențată de valorile circumferinței taliei

($F=3,803$, $p=0,05$), dar valorile adiponectinei HMW diferă semnificativ între subiecții cu circumferința taliei crescută, respectiv normală ($F=96,123$; $p=0,000$). Valorile serice ale adiponectinei HMW nu sunt influențate nici de valorile HDL-colesterolului ($F=0,77$, $p=0,383$), dar valorile acestui biomarker diferă între subiecții cu HDL-colesterol scăzut, respectiv normal ($F=92,224$; $p=0,000$). Concentrațiile serice ale adiponectinei HMW nu sunt influențate de valorile trigliceridelor serice ($F=1,378$, $p=0,24$), dar valorile adiponectinei cu greutate moleculară mare, diferă între subiecții cu trigliceride serice crescute respectiv normale ($F=92,224$; $p=0,000$). Rezultate similare s-au obținut la testarea asocierilor adiponectinei HMW, cu glicemia și tensiunea arterială sistolică (TAs). Valoarea adiponectinei HMW nu este influențată de valorile glicemiei ($F=3,146$, $p=0,08$), dar valorile ei diferă între cei cu glicemie crescută respectiv normală ($F=61,671$; $p=0,000$). Valoarea adiponectinei cu greutate moleculară mare, nu este influențată de valorile TAs ($F=1,921$, $p=0,169$), dar valorile ei diferă între cei cu TAs crescute respectiv normală ($F=98,154$; $p=0,000$). Pentru testarea ipotezei că adiponectina HMW se asociază cu toate cele 5 componente ale sindromului metabolic, s-a aplicat testul Anova univariat, conform căruia între adiponectina HMW și sindromul metabolic există o asociere moderat semnificativă ($F=5,307$, $p=0,024$).

Studiul adiponectinei HMW în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic

Media valorilor serice ale adiponectinei HMW, diferă în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic, rezultat obținut prin aplicarea testului Kruskal-Wallis (Chi-Square=14,277, $p=0,006$). Diferențele între mediile grupurilor, pe componente, s-au testat cu testul

Tabel IV. Comparație între lotul martor și lotul de studiu.

Lotul de subiecți	Lotul martor		Lotul de Studiu		Rezultate	
	Media	Deviația standard	Media	Deviația standard	p-value	Test Statistic
Vârsta	48,43	8,776	51,10	8,478	0,098	U = 682
Circumferința abdominală	83,67	9,742	117,02	10,378	0,000	U = 58,283
TAs	115,33	10,080	157,76	24,282	0,000	U = 53,227
TAd	73,83	6,783	94,22	14,136	0,000	U = 43,673
HDL-colesterol	54,38	6,680	39,19	12,733	0,000	T = 7,34
Trigliceride	72,03	24,891	232,81	187,213	0,000	U = 46,731
Glicemie	88,00	11,123	118,38	42,957	0,000	T = -5,067
IL6 - Interleukină	2,30	,789	7,16	7,661	0,000	U = 32,295
HMW-adiponectină	4599,67	2622,069	2909,00	3545,302	0,013	T = 2,304

Tabel V. Media concentrațiilor serice ale adiponectinei HMW în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic.

Componente	Media	Dev. Standard	Media	Dev. Standard	p-value	Mann-Whitney U/ Student T
0-2 componente	4599,667	2622,069	1570	492,179	0,000	T=5,238
0-3 componente	4599,667	2622,069	1910	3602,107	0,007	U=113,5
0-4 componente	4599,667	2622,069	2960,759	3875,146	0,001	U=225
0-5 componente	4599,667	2622,069	3068,182	2857,634	0,065	U=102,5
2-3 componente	1570	492,179	1910	3602,107	0,541	T=-0,625
2-4 componente	1570	492,179	2960,759	3875,146	0,556	T=-0,595
2-5 componente	1570	492,179	3068,182	2857,634	0,42	T=-0,834
3-4 componente	1910	3602,107	2960,759	3875,146	0,882	U=211,5
3-5 componente	1910	3602,107	3068,182	2857,634	0,838	U=78
4-5 componente	2960,759	3875,146	3068,182	2857,634	0,698	U=146,5

Mann-Whitney și testul Student și s-au obținut diferențe semnificative între media adiponectinei HMW la persoanele cu 0 componente, față de persoanele cu 2, 3, 4 componente ale sindromului metabolic (Tabel V).

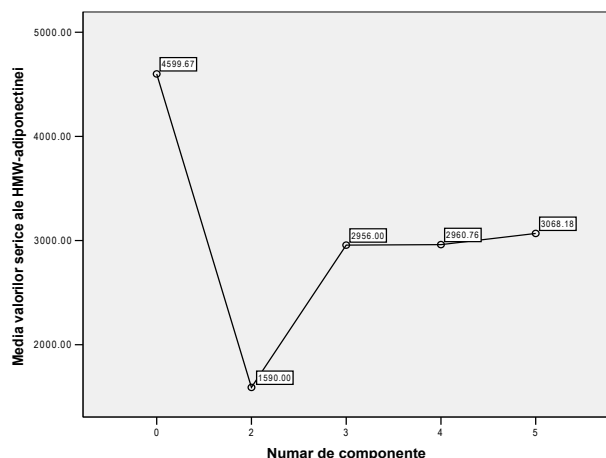


Fig. 2. Comportamentul adiponectinei cu greutate moleculară mare, în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic.

Relația interleukinei-6 (IL-6) cu sindromul metabolic și componentele sale.

Interleukina-6 (IL-6) se asociază cu toate cele 5 componente ale sindromul metabolic (circumferința abdominală, hipertensiunea arterială, HDL-colesterolul scăzut, hiperglicemia, trigliceridele crescute), conform testului Anova univariat ($F=3,533$, $p=0,000$, $R^2=0,331$). În acest context s-a testat ipoteza că interleukina-6 se asociază și cu combinații de 2, 3, 4, 5 componente ale sindromului metabolic și s-au obținut următoarele rezultate semnificative: 1. Tensiunea arterială sistolică (TAs) și trigliceridele ($F=14,345$, $p=0,000$) influențează valoarea interleukinei-6 (IL-6); 2. Glicemia, trigliceridele și HDL-colesterolul ($F=3,764$, $p=0,05$) influențează valorile serice ale interleukinei-6; 3. Glicemia și HDL-colesterolul ($F=3,764$, $p=0,075$) influențează valorile serice ale IL-6; 4. Trigliceridele și HDL-colesterolul ($F=3,764$, $p=0,052$) influențează nivelul seric al interleukinei-6. Conform acestor rezultate se impune ca aceste combinații să se testeze și pe un eșantion mai mare pentru a se putea concluziona

acceptarea sau respingerea ideii că valorile glicemiei, trigliceridelor, HDL-colesterolului și tensiunii arteriale sistolice (TAs) în combinații de 2 sau 3 componente, influențează concentrațiile serice ale IL-6 (interleukinei-6).

Valorile serice ale interleukinei-6 (IL-6) sunt influențate de prezența sau absența sindromului metabolic ($F=11,928$, $p=0,001$, $R^2=0,112$).

Studiul interleukinei-6 în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic

Media valorilor serice ale interleukinei-6 (IL-6) diferă în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic, rezultat obținut prin aplicarea testului Kruskal-Wallis ($\text{Chi-Square}=33,337$, $p=0,000$). Diferențele între mediile concentrațiilor serice ale interleukinei-6 (IL-6) pe grupuri de componente s-au testat cu testul Mann-Whitney și s-au obținut următoarele rezultate (Tabel VI).

Diferențele semnificative apar între media valorilor serice ale interleukinei-6 la persoanele fără sindrom metabolic (0 componente), față de persoanele cu 2, 3, 4, 5 componente. Aceste rezultate indică că valorile crescute ale IL-6, încă din faza de presindrom (2 componente), pot fi utile la identificarea persoanelor cu risc de a dezvolta ulterior sindromul metabolic.

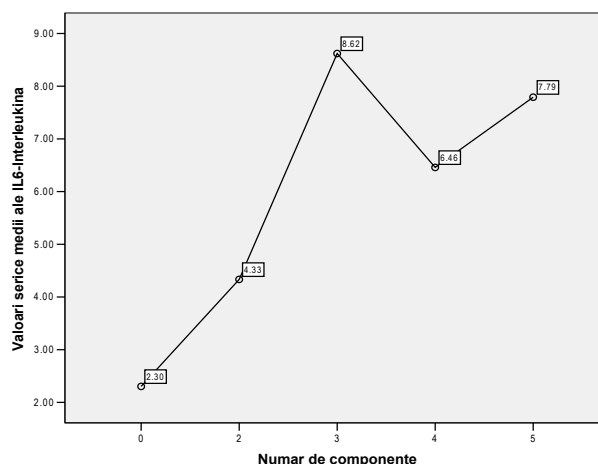


Fig. 3. Comportamentul interleukinei-6 (IL-6) în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic.

Tabel VI. Media valorilor serice ale interleukinei-6 (IL-6), în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic.

Componente	Media	Dev. Standard	Media	Dev. Standard	p-value	Mann-Whitney U
0-2 componente	2,303	0,789	4,33	1,32	0,036	11,5
0-3 componente	2,303	0,789	8,62	7,652	0,007	113,5
0-4 componente	2,303	0,789	6,459	7,736	0,001	225
0-5 componente	2,303	0,789	7,791	8,784	0,06	102,5
2-3 componente	4,33	1,32	8,62	7,652	0,441	16
2-4 componente	4,33	1,32	6,459	7,736	0,518	33,5
2-5 componente	4,33	1,32	7,791	8,784	0,484	12
3-4 componente	8,62	7,652	6,459	7,736	0,882	211,5
3-5 componente	8,62	7,652	7,791	8,784	0,815	78
4-5 componente	6,459	7,736	7,791	8,784	0,694	146,5

Corelații între adiponectina HMW și IL-6 (interleukina-6)

Nivelele serice ale adiponectinei HMW și ale interleukinei-6 (IL-6) se corelează Spearman ($\rho = -0,238$, $p = 0,026$). Între cei doi parametri există o corelație slabă, dar semnificativă, conform căreia pacienții care au valori serice mai crescute ale interleukinei-6 (IL-6) prezintă valori mai scăzute ale adiponectinei HMW.

DISCUȚII

Măsurarea adiponectinei cu greutate moleculară mare (HMW) în mod independent sau în asociere cu alți markeri ai inflamației furnizează noi biomarkeri de laborator pentru predicția sindromului metabolic [5]. Nivelele sistemice crescute ale interleukinei-6 la pacienții cu sindrom metabolic, în prezentul studiu, confirmă micro-inflamația care există în sindromul metabolic [10,11]. Recente studii au indicat că dintre oligomerii adiponectinei, în special forma cu greutate moleculară mare (HMW) poate fi mult mai importantă pentru predicția sindromului metabolic, decât măsurarea adiponectinei totale [5,12]. Adiponectina HMW, cea mai activă formă fiziologică a adiponectinei totale, este invers asociată cu sindromul metabolic și markerii inflamației [13]. Studiul actual indică că valorile crescute ale IL-6, detectate încă din stadiul în care pacienții prezintă doar două componente ale sindromului metabolic, ar putea fi utile pentru diagnosticul precoce al sindromului metabolic. Acest studiu sugerează și că valorile scăzute ale adiponectinei HMW, împreună cu valorile crescute ale interleukinei-6, ar putea reprezenta factori de risc sinergici pentru sindromul metabolic. Combinația acestor doi markeri ar putea fi utilă pentru identificarea populațiilor cu risc.

Relativa influență a componentelor sindromului metabolic asupra markerilor inflamației ar putea fi de o relevanță semnificație clinică, posibil cu viitoare contribuție la stabilirea unor ghiduri clinice, utile în intervențiile terapeutice țintă care vor fi adresate sindromului metabolic [2]. Abilitatea adiponectinei HMW pentru a detecta prezența sindromului metabolic sau predicția componentelor individuale ale sindromului metabolic nu a fost frecvent și în mod specific evaluată de multe studii anterioare [5]. Există totuși studii care au indicat că adiponectina cu greutate moleculară mare ar putea fi un marker util pentru a evalua riscul sindromului metabolic sau al diabetului zaharat tip 2 la diferite populații, femeii caucaziene [14], japonezi vârstnici [15], americani-japonezi [13,16]. Măsurarea adiponectinei HMW reprezintă noutatea acestui studiu. Studiul actual este primul studiu care evaluează acest biomarker în mod independent, fără raportarea acestuia la adiponectina totală, la nivelul unui lot populațional din țara noastră.

Inflamația subclinică poate reprezenta un factor de risc nou, care, adițional celorlalți factori de risc tradiționali ai sindromului metabolic, ar putea contribui

la prevalența în creștere a sindromului metabolic [17]. Măsurarea nivelelor circulante ale mediatorilor inflamației, care acompaniază sindromul metabolic, ar putea furniza noi perspective terapeutice, în modelarea răspunsurilor inflamatorii din sindromul metabolic [4] și astfel ar putea fi influențată evoluția acestei boli. Clarificarea relației dintre componentele individuale ale sindromului metabolic și intensitatea răspunsului micro-inflamator ar putea fi relevantă clinic. Această clarificare poate ajuta la ilustrarea importanței intervențiilor terapeutice precoce care, adițional reducerii greutății corporale, vor viza și intervenția asupra procesului inflamator [2].

Principala limitare a acestui studiu este dimensiunea moderată a lotului studiat. Se impune ca oligomerii adiponectinei, în special multimerul HMW, în combinație cu unul sau mai mulți markeri inflamatori, să fie testați și pe un eșantion mai mare, care să poată valida ideea că modificări ale acestor biomarkeri încă din faza de presindrom pot servi atât la diagnosticul precoce al sindromului metabolic, cât și la aprecierea riscului cardiometabolic și al complicațiilor acestei boli.

CONCLUZII

Sindromul metabolic se asociază cu valori serice scăzute ale adiponectinei cu greutate moleculară mare (HMW) și cu valori crescute ale interleukinei-6. Adiponectina HMW se asociază cu markeri ai inflamației sistemice (interleukina-6) în sindromul metabolic. Concentrația serică a adiponectinei HMW diferă semnificativ, între persoanele fără sindrom metabolic și cele aflate în faza de presindrom (două componente), dar nu există diferențe semnificative ale acestui biomarker între subiecții cu trei, patru sau cinci componente ale sindromului. Adiponectina HMW este utilă mai ales pentru detecția persoanelor aflate în stadiul de presindrom, dar nu și pentru indicarea progresiei sindromului metabolic. O scădere a adiponectinei HMW detectată precoce poate reprezenta un marker de risc pentru sindromul metabolic încă din faza de presindrom (2 componente). Prezența concomitentă sau independentă a hipoadiponectemiei (HMW) și a valorilor serice crescute ale interleukinei-6 este indicativă pentru pentru stadiile precoce ale sindromului metabolic.

Bibliografie

1. Thompson AM, Zhang Y, Tong W, et al. Association of inflammation and endothelial dysfunction with metabolic syndrome, prediabetes and diabetes in adults from Inner Mongolia China. BMC Endocr Disord, 2011; 11:15
2. Rogowski O, Shapira I, Bassat O, Chundadze T, Finn T, Berliner S. Waist circumference as the predominant contributor to the micro-inflammatory response in the metabolic syndrome: a cross sectional study. J Inflamm, 2010; 7:35
3. Jacobs M, van Greevenbroek MMJ, van der Kallen CJH, et al. Low -grade inflammation can partly explain the association

between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39(6): 437-444

4. Ma K, Jin X, Liang X, Zhao Q, Zhang X. Inflammatory mediators involved in the progression of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Res Rev*, 2012; 28(5):388-394

5. Devaraj S, Swarbrick MM, Singh U, Adams-Huet B, Havel BJ, Jialal I. CRP and adiponectin and its oligomers in the metabolic syndrome: evaluation of new laboratory-based biomarkers. *Am J Clin Pathol*, 2008; 129(5):815-822.

6. Murdolo G, Nowotny B, Celi F, et al. Inflammatory adipokines, high molecular weight adiponectin and insulinresistance: a population-based survey in prepubertal schoolchildren. *PloS One*, 2011; 6(2):e17264

7. Suzuki T, Katz R, Swords N, et al. **Metabolic syndrome**, inflammation, and the incident heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail*, 2008; 1(4):242-248

8. Hirose H, Yamamoto Y, Seino-Yoshihara Y, Kawabe H, Saito Y. Serum high-molecular-weight adiponectin as a marker for evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17(12): 1201-1211

9. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association on Scientific Issues related to Definition, *Circulation*, 2004; 109(3): 433-438

10. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003; 112(12):1785-1788

11. Martin-Cordero L, Garcia JI, Hinchado MD, Ortega E. The interleukin-6 and noradrenalin mediated inflammation stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: effect of exercise. *Cardiovasc Diabetol*, 2011; 10:42

12. Basu R, Pajvani VB, Rizza RA, Scherer PE. **Selective** downregulation of the high molecular weight form (HMW) of adiponectin in hyperinsulinemia and type 2 diabetes: differential regulation from non-diabetic subjects. *Diabetes*, 2007; 56(8):2174-2177

13. Yu D, Yu Z, Sun Q, et al. Effects of body fat on the association of high molecular weight adiponectin, leptin and soluble leptin receptor with metabolic syndrome in chinese. *PloS One*, 2011; 6(2): e16818

14. Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med*, 2008; 149(5):307-316

15. Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, et al. **Reduced high-molecular-weight** adiponectin and elevated high-sensitivity C-reactive proteins are synergistic risk factors for metabolic syndrome in a large scale middle-aged to elderly population: the Shimanami Health Promoting Program Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93(3): 715-722

16. Nakashima R, Kamei N, Yamane K, Nakamishi S, Nakashima A, Kohno N. Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91(10): 3873-3877

17. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolism disorders. *Nutr Rev*, 2007; 65(12): S152-S156