

COMPORTAMENTUL UNOR MARKERI AI INFLAMAȚIEI LA BOLNAVII CU SINDROM METABOLIC ÎN FUNCȚIE DE ELEMENTELE COMPONENTE

CRINUȚA SIMONA JITARU¹, ANCA CRISTEA¹, SORIN NICU BLAGA²

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj

²Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Premize. Sindromul metabolic conține elemente componente cu potențial aterogen recunoscut. Intervenția în aterogeneză se realizează prin mecanisme inflamatorii și/sau de stres oxidativ.

Obiective. Identificarea prezenței și severității statusului inflamator prin evaluarea nivelurilor unor markeri de inflamație (leucocite, fibrinogen și proteina C reactivă serică) la bolnavii cu sindrom metabolic (SM), în funcție de diversele combinații ale elementelor constitutive ale acestuia.

Material și metodă. Studiul s-a efectuat pe un număr de 74 bolnavi cu sindrom metabolic, aflați în evidența Secției Clinice Medicină Internă I și/sau a Ambulatorului Secției Clinice Medicină Internă I, împărțiți în două loturi: lotul A (sindrom metabolic definit prin 3 elemente componente, între care obligatoriu obezitatea abdominală) și lotul B (sindrom metabolic cu peste 3 elemente componente). Lotul A a cuprins 6 subloturi (A1-A6), definite în funcție de diversele combinații ale celor 3 componente ale sindromului metabolic. Statusul inflamator al bolnavilor cu sindrom metabolic a fost evaluat prin nivelul leucocitelor, fibrinogenemiei și ale proteinei C reactive serice.

Rezultate. Bolnavii cu sindrom metabolic aparținând lotului B au prezentat valori crescute ale leucocitelor, fibrinogenului și ale proteinei C reactive, comparativ cu subiecții lotului A, diferența atingând nivel de semnificație statistică la fibrinogen ($444,35 \pm 125,17$ mg% vs. $368,88 \pm 146,73$ mg%; $p=0,0007$) și la proteina C reactivă ($0,91 \pm 0,81$ mg/dl vs. $0,71 \pm 0,80$; $p=0,02$). Există diferențe ale valorilor markerilor de inflamație și între diversele subloturi de bolnavi aparținând lotului A.

Concluzii. Statusul inflamator, la bolnavii cu sindrom metabolic, variază în funcție de numărul și combinațiile elementelor constitutive – adăugate obezității abdominale, ca și condiție sine qua non - presupunând a avea, astfel, o contribuție neunitară la procesul de aterogeneză.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, inflamație, marker inflamator.

ASSESSING INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME ACCORDING TO VARIOUS COMBINATION OF ITS CONSTITUENTS

Abstract

Premise. The metabolic syndrome includes elements with documented atherogenetic potential. Atherogenesis may be induced by inflammatory and/or oxidative stress mechanisms.

Objectives. Identify the presence and severity of inflammatory status by assessing the levels of inflammation markers (leukocytes, fibrinogen and C reactive protein) in the patients with metabolic syndrome, according to various combination of its constituents.

Material and method. The study was carried out in 74 patients with metabolic syndrome registered with the Internal Medicine I Clinic and/or the outpatient unit of

the Internal Medicine I Clinic; patients were distributed into two groups: group A – metabolic syndrome defined by 3 components, among which abdominal obesity was mandatory) and group B – metabolic syndrome with more than 3 components. Group A included 6 subgroups (A1-A6), defined according to the various combinations of the 3 components.

The inflammatory status of the patients with metabolic syndrome was assessed based on the level of leukocytes, fibrinogen and serum C reactive protein.

Results. The patients with metabolic syndrome in group B presented increased levels of leukocytes, fibrinogen and C reactive protein, as compared with the patients in group A, the difference being statistically significant for fibrinogen ($444.35 + 125.17$ mg% vs. $368.88 + 146.73$ mg%; $p = 0.0007$) and C reactive protein ($0.91 + 0.81$ mg/dl vs. $0.71 + 0.80$; $p = 0.02$). There were also differences regarding the inflammation markers between the A subgroups.

Conclusions. The inflammatory status in the patients with metabolic syndrome varies according to the number and combination of the composing elements – added to abdominal obesity, which is a requisite condition – thus contributing in various degrees to the process of atherogenesis.

Keywords: metabolic syndrome, inflammation, markers of inflammation.

Introducere

Sindromul metabolic (SM), conform definiției IDF (International Diabetes Federation) elaborată în aprilie 2005, cuprinde pe lângă obezitatea abdominală – elementul central, obligatoriu al sindromului – obiectivată prin circumferința abdominală ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei (la populația europeană), oricare din următoarele două entități: hipertensiunea arterială (HTA) $\geq 130/85$ mmHg sau tratament pentru aceasta, glucoză plasmatică modificată a jeun ≥ 100 mg/dl sau diabet zaharat (DZ) tip 2 sau tratament pentru acesta, hipertrigliceridemie ≥ 150 mg/dl sau tratament specific și HDL-colesterol scăzut < 40 mg/dl la bărbați și < 50 mg/dl la femei [1].

Epidemia de obezitate, care a cunoscut o creștere fără precedent în ultimii ani, are ca și consecință prezența actualmente la peste 20-30% din populația globului a criteriilor de diagnostic ale sindromului metabolic [2]. Prezența SM determină o creștere cu 27-37% a riscului de mortalitate totală și cu 65-93% a riscului de boală cardiovasculară [3,4].

Importanța studiului SM este actuală, între altele și prin potențialul aterogen pe care îl prezintă, inițierea și progresia verigii aterosclerotice realizându-se în bună măsură prin intervenția mecanismelor inflamatorii [5]. Plecând de la acest fundament, în lucrare ne-am propus să evaluăm statusul inflamator la bolnavii cu SM, în raport cu numărul și tipul elementelor constitutive ale acestuia.

Material și metodă

Am luat în studiu 74 de bolnavi cu SM internați sau

consultați succesiv în Secția Clinică Medicină Internă I, respectiv Ambulatorul Secției Clinice Medicină Internă I ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj, în perioada septembrie 2007-iulie 2009, introducerea în studiu având consimțământul informat, în scris, al acestora. Cercetarea a cuprins atât subiecți cu SM diagnosticat anterior introducerii în studiu (cu sau fără tratament), cât și bolnavi cu SM nou depistat.

Bolnavii au fost împărțiți în 2 loturi. Lotul A a cuprins 36 de bolnavi, care pe lângă obezitatea abdominală, mai prezentau încă 2 din elementele definitorii ale SM, în diverse combinații, iar lotul B 38 de bolnavi, care la obezitatea abdominală sumau mai mult de 2 din condițiile definitorii ale bolii.

Bolnavii lotului A au fost împărțiți în 6 subloturi, în raport cu combinațiile – matematic posibile – ale celor 2 componente adăugate obezității (componenta obligatorie!). Astfel am definit subloturile A₁ (obezitate + trigliceride crescute + HDL-colesterol scăzut), cuprinzând 5 bolnavi, A₂ (obezitate + trigliceride crescute + HTA) cu 10 bolnavi, A₃ (obezitate + trigliceride crescute + glicemie modificată a jeun sau DZ) având 1 bolnav, A₄ (obezitate + HDL colesterol scăzut + HTA) cuprinzând 5 bolnavi, A₅ (obezitate + HDL colesterol scăzut + glicemie modificată a jeun sau DZ) având 5 bolnavi și A₆ (obezitate + HTA + glicemie modificată a jeun sau DZ) format din 10 bolnavi.

Evaluarea statusului inflamator s-a realizat prin determinarea nivelurilor unor markeri de inflamație, reprezentați de leucocite, fibrinogen și proteina C reactivă (PCR). Numărul leucocitelor a fost considerat normal la valori între 5000-10000/mm³. Fibrinogenemia s-a determinat cu ajutorul autoanalizorului Konelab 30i, aflat în dotarea Spitalului Județean de Urgență Cluj, valorile normale fiind considerate între 200-400 mg%. PCR s-a determinat printr-o tehnică cantitativă ELISA Sandwich Kit comercial (EUCARDIO Laboratory, Inc. Carlsbad, Co

Articol intrat la redacție în data de: 11.09.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 15.10.2009

Acceptat în data de: 14.12.2009

Adresa pentru corespondență: crinuta.cri@personal.ro; sblaga@umfcluj.ro

USA). Valoarea detecției PCR a fost de 0,1 mg/dl.

Având în vedere posibilitatea influențării markerilor de inflamație și în alte circumstanțe, au fost excluse din studiu mai multe categorii de bolnavi ce prezentau, pe lângă SM și alte condiții: consum cronic recunoscut de alcool, boli pulmonare cronice, insuficiență renală cronică (creatinina serică $\geq 1,2$ mg/dl), microembolism pulmonar repetitiv sau embolie majoră în ultimele 6 luni, neoplazii actuale sau în antecedente, tratate chirurgical sau radio/chimioterapic, infecții acute în ultimele 6 luni, infecții cronice de focar, boli de collagen (cu sau fără tratament imunosupresiv), tratament cu antiinflamatorii nesteroidiene sau cortizon, intervenții chirurgicale în ultimele 6 luni, infarct miocardic acut sau alte accidente ischemice arteriale extracoronariene. Datele markerilor de inflamație ale bolnavilor luați în studiu au fost comparate cu ale unui lot de 10 subiecți sănătoși, lot martor (LM), de vârste asemănătoare.

Pentru prelucrarea datelor s-a utilizat pachetul statistic SPSS 13.0- Statistical Software Package (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Datele au fost exprimate ca medie \pm deviația standard. Pentru testarea diferențelor s-au utilizat teste non-parametrice: Mann-Whitney, respectiv Kruskal-Wallis, după caz. S-a ales pragul de semnificație statistică $\alpha=0,05$.

Rezultate

Din cei 74 de bolnavi cu SM, 36 (48,64%) bolnavi au fost bărbați, iar 38 (51,36%) au fost femei. Vârsta medie a lotului global a fost de $59,9 \pm 11,2$ ani. Vârsta medie a bărbaților a fost ușor scăzută, față de cea a femeilor ($57,1 \pm 11,5$ ani vs. $62,5 \pm 10,4$ ani; $p=0,03$), diferența fiind semnificativă statistic. Din totalul cazurilor, la 36 (48,64%) bolnavi, SM a fost definit de prezența a 3 elemente constitutive (lotul A) și la 38 (51,36%) cazuri acesta a cuprins patru sau cinci elemente (lotul B).

Distribuția bolnavilor cu SM aparținând lotului A, în funcție de cele trei elemente constitutive, a fost neuniformă, numeric, pe cazuistica cercetată, cele mai multe întâlnindu-se la sublotul A₂ (10 bolnavi) și A₆ (10 bolnavi), la celelalte subloturi distribuția fiind următoarea: sublotul A₁ = 5 pacienți, A₃ = 1 pacient, A₄ = 5 pacienți, A₅ = 5 pacienți.

Evaluarea nivelelor biomarkerilor de inflamație la lotul A, comparativ cu lotul B, a ilustrat valori mai crescute ale tuturor acestora, la bolnavii lotului B, comparativ cu bolnavii lotului A, diferențele atingând semnificația statistică doar pentru fibrinogen ($444,35 \pm 125,18$ mg% vs. $368,88 \pm 146,73$ mg%; $p=0,0007$) (fig. 1) și pentru PCR ($0,91 \pm 0,81$ mg/dl vs. $0,71 \pm 0,80$; $p=0,02$) (fig. 2).

Comparând valorile biomarkerilor de inflamație ale diverselor subclase de SM din lotul A, am constatat nivele medii diferite ale acestora, toate mai mici comparativ cu nivelele medii întâlnite la lotul B. Numărul de cazuri relativ mic inclus în subclasele A₁, A₃, A₄ și A₅ nu a permis o prelucrare statistică credibilă, dacă ne referim la comparația cu valorile lotului B.

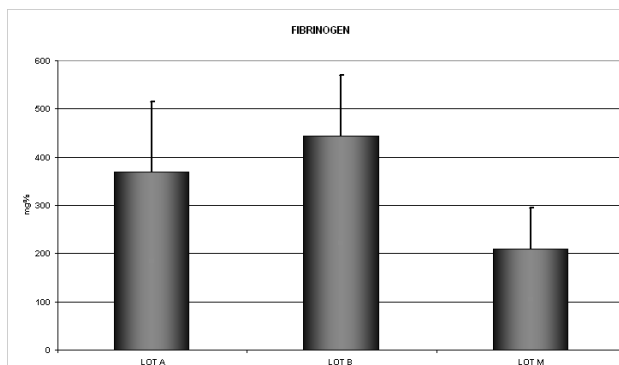


Fig. 1 Valorile fibrinogenului la loturile cu SM (A,B) și lotul martor (M) (media \pm DS)

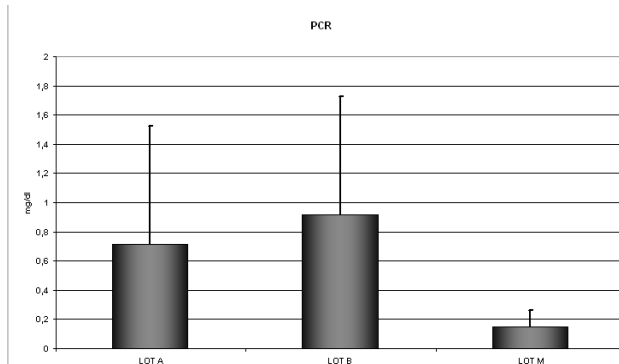


Fig. 2 PCR la loturile de bolnavi cu SM (A,B) și lotul martor (M) (media \pm DS)

La ambele subloturi - A₂ și A₆ - am constatat valori mai mici, semnificativ statistic, comparativ cu lotul B, pentru fibrinogen ($344,26 \pm 78,77$ mg% vs. $444,37 \pm 125,18$ mg%; $p=0,002$ la sublotul A₂ și $399,81 \pm 202,38$ mg% vs. $444,37 \pm 125,18$ mg%, $p=0,02$ la sublotul A₆) (fig 3). În privința PCR, aceasta are de asemenea valori mai mici la ambele subloturi - A₂ și A₆ - diferența atingând nivel semnificativ statistic doar la sublotul A₂ ($0,67 \pm 0,53$ mg/dl vs. $0,91 \pm 0,81$; $p=0,05$), la sublotul A₆ fiind la limita semnificației statistice ($0,75 \pm 0,01$ mg/dl vs. $0,91 \pm 0,81$ mg/dl; $p=0,06$) (fig 4).

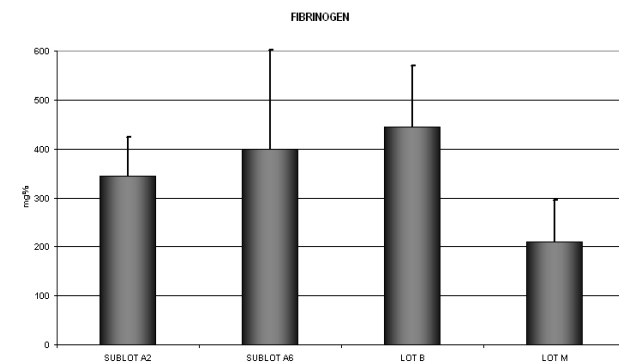


Fig. 3 Valorile fibrinogenului la subloturile A2 și A6 de bolnavi cu SM, comparativ cu lotul B și lotul martor (M) (media \pm DS)

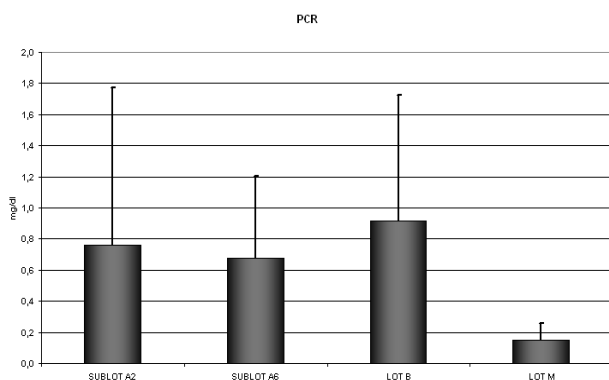


Fig. 4. PCR la subloturile A2 și A6 de bolnavi cu SM, comparativ cu lotul B și lotul moartor (M) (media \pm DS)

Dintre markerii de inflamație studiați, nivelul leucocitelor s-a dovedit a fi mai puțin responsabil la bolnavii cu SM, în comparație cu fibrinogenul și PCR, valoarea discriminativă a leucocitelor, fiind astfel de mai mică importanță în stabilirea contribuției proinflamatorii și a riscului cardiovascular la bolnavii cu SM.

Discuții

Evaluarea nivelului statusului inflamator la bolnavii cu SM, relevă o tendință de creștere a acestuia, cu numărul elementelor componente, așa cum au ilustrat valorile biomarkerilor utilizați - leucocite, fibrinogen, PCR - mai mari la lotul B (SM cu peste 3 elemente componente), în comparație cu lotul A (SM cu 3 elemente componente). „Contribuția” proinflamatorie a diverselor elemente constitutive ale SM este binecunoscută [6].

Distribuția statusului inflamator pe diversele subcategorii ale lotului A este neuniformă, cu păstrarea însă a diferenței de magnitudine între lotul B unde este mai mare agresiunea inflamatorie și fiecare sublot A, semnificativ statistic fiind pentru subloturile A₂ și A₆ (la celelalte subloturi numărul mic de pacienți nepermițând o prelucrare statistică pertinentă, ceea ce constituie una din limitele lucrării).

Valoarea inegală a severității agresiunii inflamatorii depinde și de elementele componente ale SM, „contribuția” proinflamatorie a HTA, la bolnavii cu SM definit prin prezența a trei elemente constitutive, fiind probabil mai puțin exprimată, în comparație cu impactul proinflamator al componentelor bioumorale ale SM, reprezentate de valorile trigliceridelor, HDL colesterolului și glicemiei, în combinații de 3 elemente cu excluderea HTA.

În literatură, este statuat impactul prognostic de risc diferențiat pentru evenimente cardiovasculare, odată cu creșterea nivelului inflamației [7]. Cu atât mai actuală și de interes este evaluarea contribuției proinflamatorii a SM, cu cât frecvența acestuia este în creștere, iar determinarea unor biomarkeri ai inflamației este facilă, repetabilă, cu costuri relativ mici. În cercetarea de față, PCR și fibrinogenul s-au dovedit a fi indicatori fideli ai existenței inflamației la acești bolnavi.

Fibrinogenul la valori crescute este un predictor important al riscului de boală cardiovasculară. În literatură sunt citate corelații semnificative între concentrațiile plasmatice de fibrinogen, numărul vaselor afectate și severitatea stenozei coronare [8]. Nivelele crescute ale fibrinogenului la bolnavii diabetici sau cu SM adaugă un plus de semnificație la riscul cardiovascular al acestor subiecți [9].

Date epidemiologice recente au demonstrat o asociere pozitivă între nivelele plasmatice ale PCR și manifestările clinice de ateroscleroză și aterotromboză la bolnavii cu sindroame coronariene acute, accident vascular cerebral, boală vasculară periferică și moartea subită coronariană. Valorile crescute ale PCR sunt un marker puternic pentru evoluția nefavorabilă la pacienții cu angină pectorală instabilă, după revascularizare miocardică, la fel ca și la bolnavii cu sindrom metabolic, având diabet zaharat, ceea ce sugerează rolul esențial al acestora în aterogeneza [8].

Leucocitele se dovedesc a fi un element mai puțin ilustrativ pentru caracterul cronic inflamator, creșterea lor fiind mai evidentă în complicațiile acute vasculare ce pot surveni la acești bolnavi. În studiul de față valoarea, deși crescută a leucocitelor pentru lotul B, comparativ cu lotul A și cu subloturile acestuia, nu are o asemenea magnitudine care să atingă semnificație statistică.

Cercetarea este de actualitate, dată fiind importanța SM în practica clinică curentă, prin frecvența în creștere, prin riscul proaterogen pe care acesta îl are, afectând, în marea majoritate a cazurilor, populația activă, complicațiile fiind în egală măsură vasculare și metabolice. Este, în același timp, ilustrativă pentru un mecanism important, realizat de agresiunea proinflamatorie, ca suport al riscului cardiovascular, la subiecții cu SM, aceasta având distribuție neuniformă, în funcție de numărul și tipul elementelor constitutive ale SM.

Limite

Principala limită o reprezintă distribuția neuniformă numeric pe cazuistica cercetată, precum și numărul de cazuri relativ mic inclus în subclasele A₁, A₃, A₄ și A₅, ceea ce nu a permis o prelucrare statistică credibilă. În ceea ce privește lotul studiat, menționăm absența unui lot de control alcătuit din subiecți sănătoși.

Concluzii

1. Bolnavii cu SM prezintă o activare a statusului imuninflamator.
2. Aglomerarea elementelor constitutive ale SM determină o creștere a statusului inflamator.
3. Contribuția proinflamatorie a componentelor bioumorale ale SM pare a fi superioară celei induse de HTA.
4. Fibrinogenul și PCR – biomarkeri uzuali de evaluare a statusului inflamator – înscriu un comportament

diferențiat al nivelelor, la bolnavii cu SM, în raport cu numărul și tipul elementelor constitutive ale acestuia.

5. Impactul proaterogen – via inflamație – la bolnavii cu SM, este inegal și neuniform.

Bibilografie

1. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *The Lancet* 2005;366:1059-62.
2. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2008;28:629-36.
3. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002(288):27
4. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt JK, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676-81.

5. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type I receptors in vascular smooth muscles. *Circulation* 2003;107:1783-90.
6. Madala MC, Franklin BA, Chen AY, Berman AD, Roe MT, Peterson ED, et al. Obesity and Age of First Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:979-85.
7. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102:994-9.
8. Gherasim L, Iosifescu D. Factori de risc ai aterosclerozei. In: Gherasim L editor. *Medicina internă*. 2nd ed. București: ed Medicala 2004; p 672-707.
9. Kaski JC, Estevez-Loureiro R. The long and winding roads that lead to atherosclerosis and cardiovascular disease – inflammation as a pathogenic mechanism. *Revista Argentina de cardiologia* (special edition) 2008;76:18-22.