

COMPORTAMENTUL ADIPONECTINEI ȘI AL INTERLEUKINEI 18 LA BOLNAVII OBEZI CU SINDROM METABOLIC

CRINUȚA SIMONA JITARU¹, SORIN NICU BLAGA², GYORGY BODIZS³

¹Universitatea din Oradea, doctorand UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

³Spitalul de Recuperare Cluj-Napoca

Rezumat

Premize. Sindromul metabolic (SM) la bolnavii obezi are un mare potențial aterogen. Acesta reflectă dezechilibrul între agresiunea inflamatorie și vasculoprotecție, dezechilibru frecvent întâlnit la bolnavii cu SM, obezi sau non obezi.

Objective. Evaluarea statusului inflamator, prin determinarea nivelului de interleukină 18 (IL 18) și a protecției vasculare oferite de adiponectină, la bolnavii obezi cu SM, în funcție de diversele combinații ale componentelor constitutive ale acestuia.

Material și metodă. Studiul s-a efectuat pe un număr de 78 bolnavi obezi cu SM, aflați în evidența Secției Clinice Medicină Internă I, împărțiți în două loturi: lotul A (SM definit prin prezența a trei elemente incluzând obezitatea) și lotul B (cu patru sau cinci elemente componente). Lotul A a cuprins 6 subloturi (A1-A6), definite în funcție de diversele combinații ale obezității cu alte două componente ale SM, dintre celelalte patru. Inflamația a fost evaluată prin nivelul concentrației IL 18, iar vasculoprotecția endotelială prin determinarea nivelelor adiponectinei.

Rezultate. Bolnavii cu SM aparținând lotului B au prezentat nivele mai crescute ale interleukinei 18, comparativ cu subiecții lotului A ($334,33 \pm 148,08$ pg/ml vs. $279,1 \pm 114,78$ pg/ml, $p=0,002$) și concentrații mai reduse ale adiponectiniei ($6607,73 \pm 3328,44$ ng/ml vs. $6188,89 \pm 3328,44$ ng/ml, $p=0,0001$), ambele determinări atingând nivel de semnificație statistică. Există diferențe ale acestor valori și între subloturile de bolnavi (A1-A6).

Concluzii. La bolnavii cu SM, riscul aterogen crește odată cu numărul factorilor de risc, contribuind atât amplificarea agresiunii inflamatorii, cât și scăderea nivelului vasculoprotecției.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, adiponectină, interleukină, obezitate.

ASSESSING ADIPONECTIN AND INFLAMMATION MARKERS IN OBESE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Abstract

Premise. The metabolic syndrome (MS) in obese patients has a strong atherogenic potential, which reflects the imbalance between the inflammatory stress and vascular protection, an imbalance frequently found in patients with MS, obese or not.

Objectives. Assessment of the inflammatory status, by determining the interleukin 18 (IL 18) level, and of vascular protection provided by adiponectin in obese patients with MS, in correlation with the various combinations of the disease components.

Material and method. The study was carried out in 78 obese patients with metabolic syndrome registered with the Internal Medicine I Clinic, divided into two groups: group A (MS defined by the presence of three elements, including obesity, and group B (with four or five components). Group A included 6 subgroups (A1-A6),

defined according to the various combinations between obesity and other two MS components, out of four. Inflammation was assessed based on the IL 18 concentration, and endothelial protection by the adiponectin levels.

Results. *The patients with MS in group B presented higher levels of IL18 than patients in groups A ($334.33 + 148.08$ pg/ml vs. $279.1 + 114.48$ pg/ml, $p = 0.002$) and lower adiponectin concentrations ($6607.73 + 3328.44$ mg/ml vs. $6188.89 + 3328.44$ mg/ml, $p = 0.0001$), both tests bearing statistical significance. There were differences between these values among the subgroups A1-A6.*

Conclusions. *In patients with MS the atherogenic risk increases with the number of risk factors, both inflammatory stress and decreased vascular protection being responsible.*

Keywords: metabolic syndrome, adiponectin, interleukin, obesity.

Introducere

Sindromul metabolic (SM), conform recenteii definiții [1] elaborate în octombrie 2009, este alcătuit din oricare trei componente, din următoarele cinci: obezitate abdominală – obiectivată prin circumferința abdominală ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei (la populația europeană), hipertensiunea arterială (HTA) $\geq 130/85$ mmHg sau tratament hipotensor, glucoza plasmatică modificată à jeun ≥ 100 mg/dl sau diabet zaharat tip 2 (DZ) sau tratament pentru acesta, hipertrigliceridemie >150 mg/dl sau tratament specific și HDL-colesterol <40 mg/dl la bărbați sau <50 mg/dl la femei sau tratament specific. Noutatea definiției actuale, comparativ cu cea IDF 2005, este absența obezității ca element obligatoriu de includere al pacienților în această patologie.

Epidemia de obezitate din ultimul timp, repercusiunile directe ale acesteia asupra apariției celorlalte componente ale SM, precum și influența directă asupra morbidității și mortalității cardiovasculare [2], au ca numitor comun patogenetic inflamația. Țesutul adipos – țesut metabolic activ – secretă între mulți mediatori biologici și adiponectina. Aceasta este o proteină plasmatică, cu rol hormonal, secretată exclusiv de țesutul adipos. Concentrația adiponectinei se corelează invers cu creșterea în greutate, dar rolul ei, încă insuficient cunoscut pe deplin, este atât ateroprotectiv, cât și de ameliorare a insulinorezistenței [3]. Pe de altă parte, țesutul adipos secretă și numeroase adipocitokine, cu rol în agresiunea inflamatorie proaterogenă [4].

În cercetarea actuală am evaluat potențialul aterogen, ca rezultat al agresiunii inflamatorii versus protecția vasculară, la bolnavi obezi cu SM, în funcție de numărul și combinațiile elementelor constitutive ale acestuia.

Material și metodă

Am luat în studiu 78 de bolnavi cu SM, incluzând în elementele componente obezitatea abdominală, care

au fost internați în Secția Clinică Medicină Internă I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj, în perioada octombrie 2007 - ianuarie 2010, introducerea în studiu având consimțământul informat, în scris, al acestora.

Bolnavii au fost împărțiți în 2 loturi. Lotul A a cuprins bolnavi obezi cu alte 2 elemente ale SM în diverse combinații, iar lotul B bolnavi obezi cu 3 sau 4 alte componente ale SM.

Bolnavii lotului A au fost împărțiți în 6 subloturi, în toate combinațiile posibile ale celorlalte componente cu obezitatea, astfel: A₁ (hipertrigliceridemie + HDL-colesterol scăzut + obezitate) cuprinzând 10 bolnavi, A₂ (hipertrigliceridemie + HTA + obezitate) cuprinzând 10 bolnavi, A₃ (trigliceride crescute + diabet zaharat sau glicemie modificată à jeun + obezitate) format din 10 bolnavi, A₄ (HDL-colesterol scăzut + HTA + obezitate) din 10 bolnavi, A₅ (HDL-colesterol scăzut + diabet zaharat sau glicemie modificată à jeun + obezitate) având 10 bolnavi și A₆ (HTA + diabet zaharat sau glicemie modificată à jeun + obezitate) cu 9 pacienți. Lotul martor a fost reprezentat de 10 subiecți sănătoși (clinic, biologic, ecografic) cu vârsta medie similară cu cea a lotului de bolnavi. Lotul B a cuprins 19 bolnavi obezi cu SM, definit printr-un număr de patru sau cinci factori de risc.

Nivelul seric al adiponectinei a fost determinat cu ajutorul unui kit ELISA tip sandwich produs de firma R&D Systems (USA), iar nivelul interleukinei 18 cu ajutorul unui kit ELISA tip sandwich Medical & Biological Laboratories (Japonia).

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 (creatinină 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.

Pentru prelucrarea datelor s-a utilizat pachetul statistic SPSS 13.0 - Statistical Software Package (SSPS Inc, Chicago, Illinois, USA). Datele au fost exprimate ca medie \pm deviație 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 78 de bolnavi obezi cu SM, 36 (46,15%) bolnavi au fost bărbați, iar 42 (53,84 %) au fost femei. Vârsta medie a lotului global a fost de $60,3 \pm 10,2$ ani. Din totalul cazurilor, la 59 (75,64%) bolnavi SM a fost definit de prezența obezității plus alte 2 elemente constitutive (lotul A) și la 19 (25,11%) cazuri acesta a cuprins patru sau cinci elemente incluzând obezitatea (lotul B).

Distribuția bolnavilor cu SM aparținând lotului A a fost relativ uniformă pe cele 6 subloturi (de 10 bolnavi), cu excepția sublotului A₆ care a cuprins 9 bolnavi. Lotul B a fost format din 19 bolnavi obezi care asociau alte 3 sau 4 elemente constitutive.

Evaluarea nivelului inflamației, cuantificat prin concentrația IL18, la lotul A, comparativ cu lotul B, a ilustrat valori mai crescute ale acestora la bolnavii lotului B, comparativ cu bolnavii lotului A, diferențele atingând semnificație statistică ($334,33 \pm 148,08$ pg/ml vs. $279,1 \pm 114,78$ pg/ml; $p=0,002$) (Fig. 1).

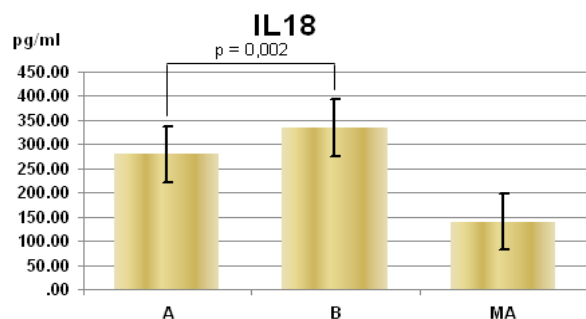


Fig. 1. Nivelul IL 18 pe loturile de obezi cu SM (A,B) comparative cu lotul martor (MA) (media \pm DS).

Comparând valorile IL18 ale diverselor subloturi de SM din lotul A, am constatat nivele medii diferite ale acestora, toate mai mici comparativ cu media întâlnită la lotul B, diferențele având semnificație statistică ($p=0,05$ la A₅; $p=0,01$ la A₅; $p<0,01$ la A₁, A₂, A₆; $p=0,0001$ la A₄). La subloturile A₁-A₆ valorile inflamației au avut nivele variabile, dar foarte înalt semnificative statistic au fost cele ale sublotului A₄ comparativ cu lotul B ($210,70$ pg/ml vs $334,33$ pg/ml; $p=0,0001$) (Fig. 2). De asemenea, s-a remarcat creșterea nivelului inflamației la pacienții aparținând subloturilor ce includ diabetul zaharat în componență.

Determinarea adiponectinemiei pe cele două loturi de bolnavi obezi cu SM a evidențiat valori mai ridicate

ale concentrației la bolnavii cu mai puțini factori de risc cardiovascular și metabolic, comparativ cu lotul B, diferența fiind semnificativă statistic ($6607,73 \pm 3328,44$ ng/ml vs $6188,89 \pm 3772,13$ ng/ml; $p=0,01$) (Fig. 3).

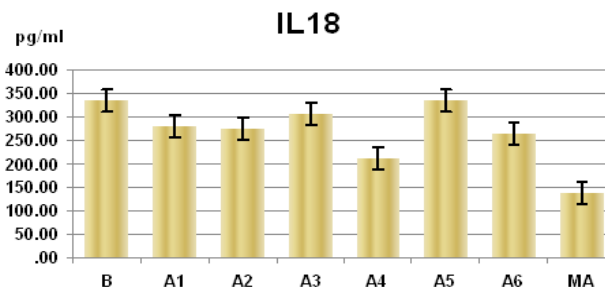


Fig. 2. Nivelul IL 18 diferențiat pe subloturile A₁-A₆ comparativ cu lotul B și lotul martor (MA) (media \pm DS).

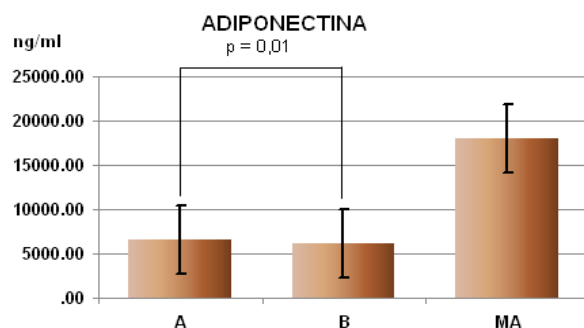


Fig. 3. Adiponectinemie pe loturile de obezi cu SM (A,B) comparativ cu lotul martor (MA) (media \pm DS).

Pe subloturile de bolnavi obezi luați în studiu, nivelele adiponectinemiei la lotul B au fost inferioare oricărui sublot A (Fig. 4).

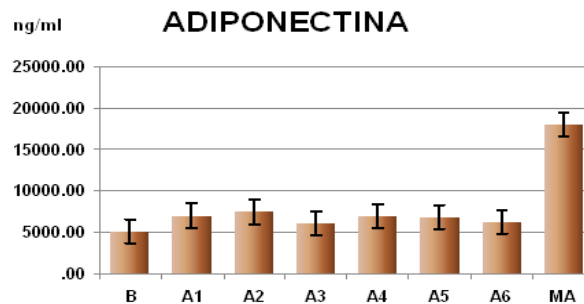


Fig. 4. Adiponectinemie la subloturile A₁-A₆ și B comparativ cu lotul martor (MA) (media \pm DS).

Discuții

Importanța evaluării statusului inflamator la bolnavii obezi cu SM este de actualitate, având în vedere creșterea numărului acestora, precum și a frecvenței complicațiilor metabolice și vasculare, prin riscul proaterogen al inflamației. Evaluarea relevă o tendință de creștere a

statusului inflamator cu numărul elementelor componente ale SM, așa cum a rezultat din nivelele IL 18, mai mari pentru bolnavii lotului B (cei obezi cu alte 3 sau 4 elemente componente ale SM), în comparație cu lotul A (al bolnavilor obezi cu încă 2 elemente asociate).

Distribuția statusului inflamator pe diversele subloturi ale lotului A este ușor neuniformă, evident crescută comparativ cu lotul martor, dar cu păstrarea diferenței de magnitudine între lotul B, unde este mai mare și oricare dintre subloturile A. Dintre acestea, cele mai ridicate valori ale inflamației le prezintă două subloturi (A_3 și A_5) care includ bolnavi obezi diabetici sau cu modificări ale glicemiei **à jeun în asociere cu dislipidemia definitorie** (creșterea trigliceridelor, respectiv scăderea HDL-colesterolului), iar cea mai mică valoare se înregistrează la bolnavii hipertensivi (sublot A_4).

Valoarea inegală a severității agresiunii inflamatorii depinde și de elementele componente ale SM, „contribuția” proinflamatorie a HTA la bolnavii obezi cu SM, fiind probabil mai puțin exprimată, în comparație cu impactul proinflamator al componentelor bioumorale, reprezentate de valorile trigliceridelor, HDL-colesterolului și glicemiei, în combinații ce exclud HTA. Pe teren obez, riscul aterosclerotic al componentelor bioumorale definitorii pentru SM (dislipidemia caracteristică, disglicemie/glucoza plasmatică modificată **à jeun**) **pare a fi superior celui secundar componentei hipertensive.**

Rezultatele acestui studiu sunt în concordanță cu datele din literatură privind comportamentul adiponectinei. Valoarea acesteia este mai scăzută la bolnavii cu rezistență la insulină și obezitate [5], dar și la cei cu boală coronariană [6]. Bolnavii din studiul de față prezintă obezitate cu dispoziție abdominală, peste valorile normale menționate în definiție, dar nivelul adiponectinei este cu atât mai scăzut cu cât numărul celorlalte componente ale SM se aglomerează (pacienții lotului B, cu 4 sau 5 componente de SM, au valoarea mai mică decât cei ai lotului A, cu 3 elemente).

Adiponectina este o proteină antiinflamatorie [7] și au fost demonstrate efectele ei antiaterogenice și insulin sensibile, fiind considerată un factor cheie al evoluției cursului SM [8,9,10]. Relația între adiponectină și insulinrezistență este mai puternică decât cea cu obezitatea, și nu au fost observate diferențe între sexe. În plus, asocierea dintre adiponectină și insulin sensibilitate a fost independentă de obezitate [11]. În concordanță cu datele din literatură, în cercetarea de față valorile cele mai ridicate ale adiponectinemiei se regăsesc la subloturile bolnavilor hipertensivi (subloturile A_1 , A_2 și A_4), comparativ cu cele ale bolnavilor cu profil metabolic mai exprimat.

Cercetarea se înscrie în actualitate, dată fiind importanța și frecvența crescândă a SM, în practica medicală curentă. Este ilustrativă în același timp pentru un mecanism aterosclerotic important, la obezii cu SM rezultat între un nivel mai exprimat al agresiunii proinflamatorii și

protecția vasculară mai limitată, oferită de adiponectină.

Limite

Principala limită o constituie absența comparației datelor cu ale bolnavilor cu SM non obezi.

Concluzii

1. Bolnavii obezi cu SM prezintă o activare a statusului imuninflamator.
2. Aglomerarea elementelor constitutive ale SM determină o creștere a statusului imuninflamator.
3. IL 18 - marker fidel de evaluare a statusului inflamator - înscrie un comportament diferențial al nivelelor, la bolnavii obezi cu SM, în raport cu numărul și tipul elementelor constitutive ale acestuia.
4. Adiponectina, la bolnavii obezi cu SM, a prezentat cele mai scăzute valori la cazurile la care s-au asociat trei sau patru factori de risc asociați obezității.
5. Riscul aterosclerotic crescut al obezilor cu SM presupune atât amplificarea agresiunii inflamatorii, cât și scăderea nivelului vasculoprotecției.

Bibliografie

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology Association for the Study of Obesity. *Circul J.* 2009;120:1640-1645.
2. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:629-36.
3. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005;257:167-75.
4. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96:939-949.
5. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271:10697-10703.
6. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circul J.* 1999;100:2473-2476.
7. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circul J.* 2000;102:1296-1301.
8. Matsuzawa Y. Therapy insight : adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:35-42.
9. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circul J.* 2004;68:975-981.
10. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol.* 2007;40:55-67.
11. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity associated insulin resistance. *Am J Physiol.* 2001;280:E745-E751.