

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ**

**COMPORTAMENTUL ADIPONECTINEI
ȘI A UNOR MARKERI AI INFLAMAȚIEI
LA BOLNAVII CU SINDROM METABOLIC**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Pentru obținerea titlului de Doctor în Științe medicale

Conducător științific

Prof. univ. dr. SORIN NICU BLAGA

Doctorand

CRINUȚA SIMONA JITARU

2011

CUPRINS

INTRODUCERE	4
LISTĂ DE ABREVIERI	6
PARTEA I – STADIUL CUNOAȘTERII	
CAPITOLUL 1. SINDROMUL METABOLIC – UN CONCEPT DINAMIC, CLINIC ȘI BIOUMORAL	
1.1 Evoluția conceptelor referitoare la definirea sindromului metabolic.....	8
1.2 Definiția actuală a sindromului metabolic	11
1.3 Epidemiologia sindromului metabolic	11
1.4 Componentele clinice ale sindromului metabolic	
1.4.1 Obezitatea centrală (viscerală).....	12
1.4.2 Hipertensiunea arterială	22
1.4.3 Diabetul zaharat tip 2 (clinic manifest)	23
1.5 Profilul bioumoral, actual, al sindromului metabolic	
1.5.1 Trigliceridele	25
1.5.2 HDL-colesterolul	26
1.5.3 Glucoza plasmatică modificată a jeun (disglicemie).....	26
CAPITOLUL 2. SINDROMUL METABOLIC, RISCUL CARDIOMETABOLIC ȘI CARDIOVASCULAR GLOBAL	
2.1 Mecanisme patogenetice implicate în apariția riscului cardiovascular la bolnavii cu sindrom metabolic	28
2.2 Aterogeneza la bolnavii cu sindrom metabolic	
2.2.1 Inflamația ca mecanism aterogen.....	30
2.2.2 Inflamația și stresul oxidativ, la bolnavii cu sindrom metabolic.....	35
2.2.3 Relația dintre sindromul metabolic, stresul oxidativ, inflamație și bolile cardiovascular.....	37
2.3 Inflamația ca țintă terapeutică la bolnavii cu sindrom metabolic.....	39
CAPITOLUL 3. ADIPONECTINA LA BOLNAVII CU SINDROM METABOLIC	
3.1 Structura și funcțiile adiponectinei.....	41

3.2 Relația adiponectina – obezitate.....	44
3.3 Adiponectina, inflamația și vasculoprotecția.....	45
3.4 Adiponectina și sensibilitatea la insulină	47
3.5 Balanța adiponectină – inflamație la bolnavii cu sindrom metabolic.....	48

PARTEA A II-A – CERCETĂRI PERSONALE

CAPITOLUL 4. FUNDAMENT	51
-------------------------------------	-----------

CAPITOLUL 5. OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII	52
---	-----------

CAPITOLUL 6. SINDROMUL METABOLIC – PLACĂ TURNANTĂ PROATEROGENĂ ȘI DE RISC CARDIOVASCULAR

6.1. Ipoteza de lucru	54
6.2. Material și metodă	55
6.2.1. Loturi studiate	57
6.2.2. Criterii de includere	59
6.2.3. Criterii de excludere	59
6.2.4. Analiza statistică	60
6.3. Rezultate	62
6.4. Discuții	79
6.5. Concluzii.....	87

CAPITOLUL 7. STATUSUL INFLAMATOR ȘI IMPACTUL PE CURSUL EVOLUTIV AL BOLNAVILOR CU SINDROM METABOLIC.

7.1. Ipoteza de lucru.....	89
7.2. Material și metodă	90
7.3. Rezultate	91
7.4. Discuții	108
7.5. Concluzii	115

CAPITOLUL 8. ADIPONECTINA LA BOLNAVII CU SINDROM METABOLIC- VALOARE DIAGNOSTICĂ ȘI IMPLICAȚII PROGNOSTICE

8.1. Ipoteza de lucru	117
8.2. Material și metode	118

8.3. Rezultate	118
8.4. Discuții	124
8.5. Concluzii	129
CAPITOLUL 9. INTERFERENȚE CLINICO-BIOUMORALE ÎN PREDICȚIA	
EVOLUȚIEI BOLNAVILOR CU SINDROM METABOLIC	
9.1. Ipoteza de lucru	130
9.2. Interferențe bioumorale și impactul acestora în evoluția pe termen mediu a bolnavilor cu SM.....	131
9.3. O abordare de tip multimarker a evoluției pe termen mediu a bolnavilor cu SM..	135
9.4. Concluzii.....	138
9.5. Relevanța și limitele studiului	138
CAPITOLUL 10. CONCLUZII GENERALE	141
REFERINȚE.....	143
ANEXA – lucrări științifice publicate din domeniul tezei de doctorat	161

Cuvinte cheie: adiponectina, inflamație, markeri, sindrom metabolic.

Teza de doctorat este structurată în două părți: **partea generala** cuprinde 3 capitole care sintetizează stadiul actual al cunoașterii și cercetării științifice a sindromului metabolic. **Capitolul 1** prezintă sindromul metabolic ca pe un concept dinamic, clinic și bioumoral, pornind de la evoluția conceptelor acestuia de-a lungul timpului până la definiția actuală, epidemiologia, precum și descrierea fiecărui component al sindromului metabolic și implicațiile lui în patologia cardiovasculară.

Capitolul 2 descrie mecanismele patogenetice actuale implicate în apariția riscului cardiovascular prin intermediul verigii aterosclerotice ce are ca rezultat inflamația endotelială.

În **capitolul 3** am prezentat ultimele cunoștințe despre adiponectină, de la structura și funcțiile ei, interacțiunea cu fiecare component al sindromului metabolic și rolul acesteia în inflamație ca și contramăsură de protecție vasculară.

Partea a II-a, de contribuții personale, este structurată în 4 capitole, fiecare prezentând studii personale ale parametrilor cercetați pe loturile de bolnavi incluși în studiu, desfășurate pe o perioadă de 2 ani.

După **capitolele 4** (fundament) și **5** (obiectivele generale ale cercetării), în **capitolul 6** prezintă o evaluare clinică, paraclinică și bioumorală a sindromului metabolic, prin prisma verigii aterosclerotice și de risc cardiovascular. Studiul este clinic, deschis, nonintervențional, ce a cuprins inițial o componentă transversală, comparativă, ulterior longitudinal, comparativ, cu o durată de monitorizare a evoluției clinice de 1 an. Am luat în studiu 137 de bolnavi cu sindrom metabolic ce au fost împărțiți în 2 loturi, lotul I de pacienți fiind obezi iar lotul II nonobezi. Fiecare din aceste două loturi este subîmpărțit în alte două subloturi în funcție de numărul elementelor componente ale sindromului metabolic prezente la includerea în studiu a bolnavilor, și anume unul cu trei iar celălalt cu mai mult de trei factori de risc. Primul lot, la rândul său, este subîmpărțit în alte subloturi în funcție de combinațiile elementelor constitutive ale sindromului metabolic. De asemenea, am mai luat în studiu și un lot martor de 10 subiecți sănătoși cu vârsta asemănătoare celor două loturi. Analiza longitudinală, prospectivă pe parcursul monitorizării de un an, a vizat identificarea cursului clinic evolutiv, cu notarea apariției unor noi evenimente cardiovasculare nonfatale sau deceselor, la bolnavii cu SM obezi

respectiv nonobezi, pe de o parte și identificarea tăriei puterii predictive pentru acestea, a unor parametri clinici, alături de valorile biomarkerilor de inflamație și a adiponectinei, de la introducerea în studiu a subiecților, în contextul monitorizării bolnavilor cu SM pe acest interval de timp (un an), pe de altă parte.

Rezultatele obținute la compararea celor două loturi precum și a subploturilor de bolnavi cu sindrom metabolic, arată pentru parametri clinici valori mai crescute ale lotului de obezi comparativ cu nonobezii (număr de spitalizări anterioare introducerii în studiu, frecvența cardiopatiei ischemice, prevalența insuficienței cardiace congestive și arteriopatiei cronice obliterante). Explorările paraclinice arată frecvența mai mare, semnificativ statistic, la lotul I versus lotul II pentru modificările ischemice și ale hipertrofiei ventriculare stângi înregistrate electrocardiografic, iar ecocardiografic valorile indexului masei ventriculare stângi și ale fracției de ejeție a acestuia arată valori influențate negativ de prezența obezității la aceeași bolnavi. Incidența globală a evenimentelor cardiovasculare (nonfatale și decese) pe durata monitorizării de 1 an a bolnavilor cu SM, arată prezența la doar 8,76% din pacienți a acestora, numărul global de evenimente nonfatale fiind triplu la obezi versus nonobezi, în condițiile existenței câte unui singur deces în ambele loturi. Pentru estimarea riscului de noi evenimente cardiovasculare (nonfatale sau fatale) atribuit unor parametri clinici, ecografici și biumorali sanguini, în evoluția pe termen mediu a bolnavilor cu SM, am utilizat impactul curbelor ROC. Dacă pentru unele variabile (numărul internărilor anterioare și prezența bolilor cardiovasculare) acestea nu au avut putere discriminativă, valori înalt semnificative statistic ($p < 0,0001$) s-au dovedit a avea parametri numărul elementelor componente și indexul masei ventriculare stângi în predicția viitoarelor evenimente cardiovasculare pe termen mediu.

În **capitolul 7** am studiat statusul inflamator (exprimat prin valorile biomarkerilor reprezentați de proteina C reactivă, interleukina 18 și fibrinogen) la bolnavii cu sindrom metabolic, dar și impactul acestuia asupra evoluției lor clinice. Rezultatele determinărilor au arătat valori mai crescute, semnificativ statistic, atât ale proteinei C reactive, cât și ale interleukinei 18 la lotul de bolnavi obezi, comparativ cu nonobezii și ale subplotului de pacienți la care sindromul metabolic a fost definit prin prezența a patru sau cinci factori de risc comparativ cu cei care aveau doar trei, pentru fiecare categorie de bolnavi.

Valorile fibrinogenemiei s-au dovedit a fi mai puțin responsive și expresive în evaluarea statusului inflamator între cele două loturi ($p=0,1$) comparativ cu ceilalți doi biomarkeri studiați. La analiza comparativă a valorilor parametrilor de inflamație, în funcție de tipul combinațiilor elementelor componente, am ilustrat faptul că indiferent de prezența sau absența obezității cea mai mare valoare a acestora se întâlnește la asocierea diabetului zaharat cu hipertensiunea arterială. Estimarea riscului cardiovascular prin analiza univariata utilizând puterea predictivă a curbelor ROC, pe nivelele biomarkerilor are semnificație statistică ($p=0,05$) doar în privința proteinei C reactive.

Capitolul 8 descrie comportamentul adiponectinei la bolnavii cu sindrom metabolic cuprinși în studiu precum și implicațiile prognostice ale acesteia în evaluarea riscului cardiovascular pe termen mediu. Valoarea medie \pm DS a adiponectinei pe lotul global de bolnavi cu SM ($6485,82 \pm 2908,12$ ng/ml), a fost de trei ori mai mică comparativ cu aceea a lotului martor ($18159,20 \pm 2012,20$ ng/ml), diferența dintre aceste două valori fiind înalt semnificativă statistic ($p < 0,001$). Creșterea numărului elementelor componente ale sindromului metabolic determină scăderea valorilor adiponectinei, semnificativ statistic, atât la obezi cât și la nonobezi. În predicția cursului evolutiv al lotului global de subiecți cu SM, în monitorizarea pe termen mediu a acestora, puterea discriminativă a dovezii oferită de adiponectină este mai modestă - comparativ cu a unor biomarkeri ai inflamației - și nu atinge pragul semnificației statistice.

Capitolul 9 intitulat „**interferente clinico-biumorale în predicția evoluției bolnavilor cu sindrom metabolic**” referitor la analiza inflamației, între cei doi parametri responsivi ai acesteia, există o corelație directă, respectiv între PCR și IL 18, a cărei tărie – prin prisma puterii dovezii, secundar prelucrării statistice a valorilor – confirmă nu numai gradul de asociere diagnostică, dar și de impact prognostic ($p=0,002$). Același tip de corelație liniară, directă dar fără atingerea pragului de semnificație statistică, există și între adiponectină și fiecare dintre biomarkerii inflamației cercetați, explicată nu numai matematic ci și prin realitatea biologică a intervenției protectoare conferită de adiponectină, față de agresiunea inflamatorie, exprimată de proteina C reactivă și interleukina 18. În finalul tezei, prezentăm analiza multivariată privind evoluția și riscul cardiovascular pe termen mediu a bolnavilor cu sindrom metabolic, utilizând modelul regresiei logistice, în care am introdus atât parametri clinici, morfofuncționali cardiaci și

biomorali. Se constată că definitorii sunt trei parametri definind un triunghi de risc în vârful căruia se află numărul elementelor componente ale sindromului metabolic, proteina C reactivă și indexul masei ventriculare stângi.

CONCLUZII GENERALE

2. În cercetarea noastră, adiponectina scăzută – înalt semnificativ statistic – față de martori la bolnavii cu SM ($p < 0,001$) are valori diferențiate la aceștia (mai reduse), odată cu creșterea numărului elementelor componente ale SM precum și în funcție de prezența/absența obezității ($p < 0,05$).
3. În predicția cursului evolutiv pe termen mediu a bolnavilor cu SM, puterea discriminativă a dovezii oferite de adiponectină – comparativ cu unii parametri clinici și unii biomarkeri ai inflamației – este mai modestă și nu atinge pragul semnificației statistice.
4. Bolnavii cu SM prezintă o activare a statusului inflamator, mai exprimată – semnificativ statistic – la subiecții obezi, comparativ cu nonobezii.
5. Pe lotul global de bolnavi cu SM, creșterea numărului elementelor componente ale acestuia, determină o augmentare a statusului inflamator.
7. Prezența DZ între elementele definitorii ale SM, este însoțită de o creștere a statusului inflamator – atât la obezi, cât și la nonobezii – indiferent de numărul și tipul celorlalte elemente componente ale SM.
8. Evaluarea statusului inflamator prin intermediul nivelurilor serice ale PCR, IL18 și fibrinogenului, în relație cu predicția cursului evolutiv al bolnavilor cu SM, pe termen mediu, a indicat o putere discriminativă prognostică doar pentru PCR.
12. Valorile crescute – semnificativ statistic – ale dimensiunilor cavitare (stângi) și ale indexului masei ventriculului stâng, alături de o frecvență mai mare a anomaliilor electrocardiografice (ritmologice și/sau morfologice), sugerează, la obezii cu SM comparativ cu subiecții nonobezii, un prognostic mai rezervat al cursului evolutiv al bolii.
15. Analiza multivariată, prin modelul regresiei logistice – ce a inclus parametri clinici, ecocardiografici, adiponectina și unii biomarkeri de inflamație – referitoare la riscul apariției unor evenimente CV și/sau decesului, în monitorizarea prospectivă pe termen

mediu a bolnavilor cu SM, relevă faptul că numărul elementelor componente ale sindromului metabolic, alături de indexul masei VS și biomarkerii de inflamație (PCR) definesc o triadă prognostică, în acest context.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, 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.
27. Ferrannini E, Sironi AM, Iozzo P, Gastadelli A. Intra-abdominal adiposity, abdominal obesity and cardiometabolic risk. *European Heart Journal supplements* 2008;10:B4-B10.
34. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention: NAASO, the Obesity Society: the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Care 2007;30:1647-52.
45. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle aged men: the Paris prospective study I. *Circulation* 2004.110:2781-2785.
74. Despres JP, Lemieux I, Almeras N. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. In: Bray GA, Ryan DH eds. *Overweight and the Metabolic Syndrome: From Bench to Bedside.* New York: Springer Science+Business Media Inc.;2006:137-152.
91. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Copack SW. C-reactive protein in the healthy subjects: association with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
98. Chan NN, Colhoun HM, Vallance P. Cardiovascular risk factors as determinants of endothelium-dependent and endothelium-independent vascular reactivity in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1814-20.
103. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation.* 2004;109:2818-25.
120. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-844.
133. Bolli R. Oxygen derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc. Drug and Therapy* 1991;(5)Suppl 2:249-268.
141. Selmer R, Tverdal A. Body mass index and cardiovascular mortality at different levels of blood pressure: a prospective study of Norwegian men and women. *J Epidemiol Community Health.* 1995;49:265-270
149. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257:167-75.

175. Krizova J, Dolinkova M, Lacinova Z, Sulek S, Dolezalova R, Housova J et al. Adiponectin and resistin gene polymorphism in patients with anorexia nervosa and obesity and its influence on metabolic phenotype. *Physiol Res*. 2008;57:539-546.
185. 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. *Circulation* 2000;102:1296-1301.
230. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE, Somers VK. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:292-298.
237. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2005;supplement D(7):D10-D13.
259. Lonn E, James M, Pogue J, et al. Relationship of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to mortality and cardiovascular morbidity in high risk patients. *Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation*. 2003;10:420-428.
271. Shingal A. Endothelial dysfunction; role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proceedings of the nutrition Society*. 2005;64:15-22.
275. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, et al. Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol*. 2000;152:897-907.
280. Willerson JT, Ridker P. Inflammation as cardiovascular risk factor. *Circul*. 2004;109(Suppl II):II₂-II₁₀.
285. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
290. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict coronary heart disease risk
299. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med*. 2007;167:1510-1517 in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5677-83.

CURRICULUM VITAE

CRINUȚA SIMONA JITARU

1. Date personale

- 1.1. Numele și prenumele: Jitaru Crinuța Simona
- 1.2. Data nașterii: 08.05.1974
- 1.3. Starea civilă: casatorită

2. Educație:

- 2007 doctorand fără frecvență– specializarea Medicină Generală, conducător științific prof. univ. dr. Sorin Nicu Blaga
- 2005 medic specialist medicină internă
- 2001-2005 medic rezident medicină internă
- 2000- medic rezident medicină de familie
- 1999- medic stagiar
- 1998- licența în Medicina Generală
- 1992-1998 – Facultatea de Medicină Generală a U.M.F., „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
- 1992- bacalaureatul
- 1988-1992- Liceul de Matematica Fizica Zalău

3. Specializări/cursuri postuniversitare:

- 2007 cursuri de pedagogie, Departamentul de Educație medicală și Pregătire Pedagogică a UMF Cluj-Napoca
- 2005 – curs de ultrasonografie (modul II), organizat de UMF Cluj
- 2003- curs de ultrasonografie (modul I), organizat de UMF Cluj
- 2002- cursuri postuniversitare din cadrul Simpozionului Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca
- 2002- curs de Electrocardiografie clinică, organizat de UMF Cluj, Catedra de Cardiologie, Spitalul Clinic de Recuperare

4. Atestate:

- 2007 – atestat în ultrasonografie generală, Cluj-Napoca

5. Activitate didactică:

- din 2000 – preparator universitar la Catedra Medicală, Facultatea de Medicină Generală, Universitatea din Oradea.

6. Experiența profesională:

- din 2009 – medic specialist medicina internă în rețeaua privată de sănătate

7. Apartenența la societăți științifice/profesionale:

- membru în Colegiul Medicilor din România

8. Lista de studii și articole științifice:

A. Publicate in extenso (reviste cotate CNCSIS B plus):

- **Jitaru CS**, Blaga SN, Cristea A. Comportamentul unor markeri ai inflamației la bolnavii cu sindrom metabolic în funcție de elementele componente. Clujul Medical. 2010;83(1):152-156.

- **Jitaru CS**, Blaga SN, Bodizs G. Comportamentul adiponectinei și a unor markeri ai inflamației la bolnavii cu sindrom metabolic. Clujul Medical 2010.83(4):680-683.

B. Publicate in volum de rezumat (ale congreselor nationale):

- Muntean ML, Dobrescu A, Gheorghe D, **Jitaru C**. Prevalence of left ventricular hypertrophy and target organ damage in patients with hypertension from the 1 st Medical Clinic, Cluj-Napoca between 2001 and 2003. 2 nd International Congress for Medical Students and Young Doctors, Iasi, 27-30 mai 2004.

- Pop S, **Jitaru C**, Blaga SN. Malformații congenitale arterio-venoase ale membrului superior. Congresul National de Ultrasonografie, Cluj-Napoca, iunie 2005, poster.

C. Publicate in rezumat (în reviste naționale):

- Pop S, **Jitaru C**, Damian O. Manifestari cardiovasculare în hipertiroidism. Revista de Medicina Interna, nr.2, ISN 1220-5818, 2007.

9. Participari la congrese:

1. Simpozionul national de gastroenterologie, Hepatologie si Endoscopie Digestiva, Cluj-Napoca, 13-16 iunie 2002
2. Congresul National de Cardiologie, Sinaia, 25-28 septembrie 2002
3. Primul Congres al Federatiei Romane de Diabet, Nutritie, Boli Metabolice, Cluj-Napoca, 13-16 noiembrie 2002
4. Al 42-lea Congres National de Cardiologie, Sinaia, 23-27 septembrie 2003
5. Primul Congres National de Medicina Interna, Tg. Mures, 15-17 aprilie 2004
6. 2nd International Congress for Medical Students and Young Doctors, Iasi, 27-30 mai 2004
7. Congresul National de Ultrasonografie, Cluj-Napoca, iunie 2005
8. Al 44-lea Congres National de Cardiologie, Poiana Brasov, 21-24 septembrie 2005
9. mai 2009- EuroPREvent Congress Stockholm, Suedia
10. sept 2009 – European Society of Cardiology Congress Barcelona, Spania
11. iunie 2010 – World Congress of Cardiology Scientific Sessions, Beijing, China

**THE IULIU HATIEGANU UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
FACULTY OF GENERAL MEDICINE
CLUJ-NAPOCA, ROMANIA**

**THE BEHAVIOUR OF ADIPONECTIN AND
OF SOME MARKERS OF INFLAMMATION
IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

-SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS-

For obtaining the title of Doctor in Medicine

Supervisor

Professor

SORIN NICU BLAGA, MD. PhD

Doctoral student

CRINUȚA SIMONA JITARU, MD

2011

CONTENTS

INTRODUCTION	4
LIST OF ABBREVIATIONS	6
PART I –CURRENTLY AVAILABLE KNOWLEDGE OF THE TOPIC	
CHAPTER 1. THE METABOLIC SYNDROME– A DYNAMIC, CLINICAL AND BIOHUMORAL CONCEPT	
1.1 The evolution of concepts regarding the definition of the metabolic syndrome.....	8
1.2 The current definition of the metabolic syndrome.....	11
1.3 The epidemiology of the metabolic syndrome	11
1.4 Clinical components of the metabolic syndrome	
1.4.1 Central obesity (visceral).....	12
1.4.2 Arterial hypertension.....	22
1.4.3 Diabetes mellitus type 2 (clinically manifest)	23
1.5 The current biohumoral profile of the metabolic syndrome	
1.5.1 Triglycerides	25
1.5.2 HDL-cholesterol	26
1.5.3 Impaired fasting plasma glucose (dysglycemia).....	26
CHAPTER 2. THE METABOLIC SYNDROME; GLOBAL CARDIOMETABOLIC AND CARDIOVASCULAR RISK	
2.1 Pathogenetic mechanisms involved in the cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome	28
2.2 Atherogenesis in patients with metabolic syndrome	
2.2.1 Inflammation as an atherogenic mechanism.....	30
2.2.2 Inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome.....	35
2.2.3 The relationship between the metabolic syndrome, oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases.....	37
2.3 Inflammation as therapy target in patients with metabolic syndrome.....	39

CHAPTER 3. ADIPONECTIN IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

3.1 Structure and functions of adiponectin.....41
3.2 The relationship between adiponectin and obesity.....44
3.3 Adiponectin, inflammation and vascular protection.....45
3.4 Adiponectin and insulin sensitivity.....47
3.5 The correlation between adiponectin and inflammation in patients with metabolic syndrome.....48

PART II – ORIGINAL RESEARCH CONTRIBUTION

CHAPTER 4. BASICS OF THE ISSUE.....51

CHAPTER 5. THE GENERAL OBJECTIVES OF THE RESEARCH.....52

CHAPTER 6. METABOLIC SYNDROME – A PROATHEROGENIC AND CARDIOVASCULAR RISK SWING BOARD

6.1. Hypothesis54
6.2. Material and method55
6.2.1. Study groups57
6.2.2. Inclusion criteria59
6.2.3. Exclusion criteria59
6.2.4. Statistical analysis60
6.3. Results62
6.4. Discussion79
6.5. Conclusions.....87

CHAPTER 7. THE INFLAMMATION STATUS AND ITS IMPACT ON THE EVOLUTION OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

7.1. Hypothesis89
7.2. Material and method90
7.3. Results....91
7.4. Discussion108
7.5. Conclusions115

CHAPTER 8. ADIPONECTIN IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME	
- DIAGNOSTIC VALUE AND PROGNOSTIC IMPLICATIONS	
8.1. Hypothesis ..	117
8.2. Material and methods.....	118
8.3. Results.....	118
8.4.Discussion.....	124
8.5.Conclusions.....	129
CHAPTER 9. CLINICAL AND BIOHUMORAL IMPLICATIONS IN PREDICTING THE EVOLUTION OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME	
9.1. Hypothesis.....	130
9.2. Biohumoral implications and their impact on the medium term evolution of patients with MS.....	131
9.3. A multimarker approach for the medium term evolution of patients with MS	135
9.4.Conclusions.....	138
9.5. Relevance and limitations of the research study.....	138
CHAPTER 10. GENERAL CONCLUSIONS	141
REFERENCES	143
APPENDIX – published scientific papers pertaining to the field of the doctoral thesis	161

Key words: adiponectin, inflammation, markers, metabolic syndrome.

The structure of this doctoral thesis has two parts: **the overview** which comprises three chapters which synthesise the current available knowledge and research information on the metabolic syndrome. **Chapter 1** presents the metabolic syndrome as a dynamic, clinical and biohumoral concept and describes it in terms of its evolution up to its current definition, its epidemiology, the description of each component of the metabolic syndrome and its implications in the cardiovascular pathology.

Chapter 2 shows the current pathogenetic mechanisms involved in the cardiovascular risk by means of atherosclerosis which results in endothelial inflammation.

In **chapter 3** the latest information on adiponectin is presented, from its structure and functions to its correlation with each component of the metabolic syndrome. The role of adiponectin in inflammation as a measure of vascular protection is also shown in this chapter.

Part II, which includes the original research contribution, is divided into four chapters, each of them presenting original research studies of the parameters studied in the groups of patients included in the research over a period of two years.

After **chapters 4 (Basics of the issue)** and **5 (General objectives of the research)**, **chapter 6** deals with the clinical, paraclinical and biohumoral evaluation of the metabolic syndrome in view of atherosclerosis and the cardiovascular risk. The study is a clinical, open and non-interventional one and it initially included a transverse, comparative component which subsequently became a longitudinal, comparative one, monitoring the clinical evolution over a period of one year. The study included 137 patients with metabolic syndrome who were divided into two groups, namely group I in which the patients were obese and group II with non-obese patients. Each of these groups was subdivided into two other subgroups according to the number of component elements of the metabolic syndrome, which were present at the time of patients inclusion in the study. Thus one of the groups had three risk factors present while the other one had more than three risk factors present. The first group in its turn was subdivided into other

subgroups according to the combinations of elements constituting the metabolic syndrome. Other ten healthy subjects, being approximately the same age as the subjects in the two main groups, were included in the study forming a control group. The prospective longitudinal analysis, over the one-year monitoring period, aimed to identify, on one hand, the clinical evolution and the recording of both new nonfatal cardiovascular events and of the deaths in the obese MS patients and in the nonobese ones. On the other hand, the study aimed to identify how powerful and correct the predictions for these events were, what some of the clinical parameters were, as well as the values of biomarkers of inflammation and those of adiponectin starting with the inclusion of the subjects in the study. Mention must be made that the MS patients were monitored over a one-year period. When compared, the results obtained in the two groups and subgroups of MS patients showed that the values of clinical parameters were higher in the obese patients group than in the group of nonobese patients (considering the number of admissions previous to the inclusion in our study, the incidence of ischaemic cardiopathy, the prevalence of congestive heart failure and chronic obliterative arteriopathy). The paraclinical explorations showed a statistically significant higher incidence in the first group as compared to the second group for the modifications in the ischaemia and in the left ventricular hypertrophy recorded in the EKG. The ultrasonography showed the values of the left ventricular mass index and of its ejection ratio which were negatively influenced by obesity in the same patients. The global incidence of cardiovascular events (nonfatal ones and deaths) over the one-year monitoring period of the MS patients, showed their presence only in 8.76% of the patients; the number of nonfatal events was found to be three times higher in the obese patients than in the nonobese ones, whereas only one death was recorded in each of the groups. The impact of ROC curves was used to assess the risk for new cardiovascular events (both nonfatal and fatal ones) linked to clinical, ultrasound and biohumoral blood parameters in the medium term evolution of MS patients. For certain variables (number of previous admissions and cardiovascular diseases) they had no discrimination power. However, they were highly statistically significant ($p < 0.0001$) in predicting medium term cardiovascular events, for the number of component elements and for the left ventricular mass index.

In Chapter 7 our study focused on the inflammation status, expressed by the values of such biomarkers as the C-reactive protein, interleukin 18 and fibrinogen, in MS patients, and the impact of the status of inflammation on the patients' clinical evolution. The results showed statistically significant higher values both in the C-reactive protein and in the interleukin 18 within the group of obese patients as compared to those found in the nonobese patients. These values were also higher than those in the subgroup of patients in whom the metabolic syndrome was defined by four or five risk factors as compared to those who had only three factors for each category of patients. The values of fibrinogen proved to be less responsive and expressive in evaluating the status of inflammation in the two groups ($p=0.1$) as compared to the other two biomarkers that we studied. In the comparative analysis of the values of inflammation parameters, according to the type of combination of the component elements, we illustrated the fact that irrespective of the presence or absence of obesity their highest value was found in diabetes mellitus associated with arterial hypertension. The estimation of the cardiovascular risk by univariate analysis and by using the predictive power of the ROC curves on the biomarkers levels is statistically significant ($p=0.05$) only with regard to the C-reactive protein.

Chapter 8 focuses on the behaviour of adiponectin in the MS patients, who were included in our study, as well as on its prognostic implications in evaluating the medium term cardiovascular risk. The \pm DS mean value of adiponectin in the global group of MS patients (6485.82 ± 2908.12 ng/ml) was three times lower than that in the control group (18159.20 ± 2012.20 ng/ml), the difference between these two values being highly statistically significant ($p < 0.001$). The increase in the number of component elements of the metabolic syndrome resulted in a statistically significant decrease in the values of adiponectin, both in the obese and in the nonobese patients. In predicting the evolution of the MS patients in the global group and during their medium term monitoring, the discrimination power of adiponectin was found to be more modest as compared to certain biomarkers of inflammation, and it did not reach the threshold of being statistically significant.

Chapter 9 - Regarding the inflammation analysis, a direct correlation was found between the two parameters which are responsive to it, namely: between CRP and IL 18.

Considering the discrimination power of this evidence, which was secondary to the statistical analysis of the values, this correlation confirmed not only the diagnostic association but also the prognostic impact ($p=0.02$) in Chapter 9 - entitled “Clinical and biohumoral implications in predicting the evolution of patients with metabolic syndrome”. The same type of direct linear correlation existed between adiponectin and each of the studied biomarkers of inflammation, but without reaching the statistically significant threshold. This could be explained not only mathematically but also by the biological reality of the protection given by adiponectin against the aggression of the inflammation expressed by C-reactive protein and interleukin 18.

At the end of the thesis a multivariate analysis is presented regarding the medium term evolution and the cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. The pattern of logistic regression was used in this respect, to which clinical, cardiac morpho-functional and biohumoral parameters were added. Three parameters were found to be relevant defining a risk triangle consisting of the number of MS component elements, of the C- reactive protein and of the left ventricular mass index.

GENERAL CONCLUSIONS

2. In our research study, the statistically significant values of low-value adiponectin in the patients with metabolic syndrome ($p<0.001$) as compared to those in the controls were found to be different, namely: lower, considering the increased number of MS component elements and according to the presence/absence of obesity ($p<0.05$).
3. In predicting the medium term evolution of patients with metabolic syndrome, the discriminative power of adiponectin, as compared to certain clinical parameters and some biomarkers of inflammation, was found to be more modest and did not reach the threshold of statistical significance.
4. The patients with MS presented an activation of the status of inflammation which was more expressed and statistically significant in the obese subjects as compared to the values in the nonobese patients.
5. In the global group of MS patients an increased number of MS component elements determined an increase in the status of inflammation.

7. The presence of DM among the defining elements of MS was accompanied by an increase in the status of inflammation, both in the obese and in the nonobese patients, irrespective of the number and type of the other MS component elements.
8. The assessment of the status of inflammation by the CRP, IL 18 and fibrinogen serum levels, in relationship with the prediction of the medium term evolution in the MS patients, showed discriminative prognostic power only for the CRP.
12. The statistically significant high values of the left cavity size and of the left ventricular mass index, as well as a higher incidence of electrocardiographic rhythmological and/or morphologic anomalies suggested a more reserved prognosis of the evolution of the disease, in the obese MS patients as compared to that in the nonobese ones.
15. The multivariate analysis, by logistic regression pattern, which included clinical and ultrasound parameters, adiponectin and some biomarkers of inflammation, regarding the occurrence of some CV events and/or death, during the medium term prospective monitoring of MS patients, showed the fact that the number of MS component elements together with the left ventricular mass index and with the biomarkers of inflammation (CRP) defined a prognostic triad, in this context.

SELECTED BIBLIOGRAPHY

10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, 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. *Circulation*. 2009;120:1640–1645.
27. Ferrannini E, Sironi AM, Iozzo P, Gastadelli A. Intra-abdominal adiposity, abdominal obesity and cardiometabolic risk. *European Heart Journal supplements* 2008;10:B4-B10.
34. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention: NAASO, the Obesity Society: the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Care 2007;30:1647-52.
45. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle aged men: the Paris prospective study I. *Circulation* 2004.110:2781-2785.
74. Despres JP, Lemieux I, Almeras N. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. In: Bray GA, Ryan DH eds. *Overweight and the Metabolic Syndrome: From Bench to Bedside*. New York: Springer Science+Business Media Inc.;2006:137-152.

91. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Copack SW. C-reactive protein in the healthy subjects: association with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
- 98.Chan NN, Colhoun HM, Vallance P. Cardiovascular risk factors as determinants of endothelium-dependent and endothelium-independent vascular reactivity in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1814-20.
- 103.Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109:2818-25.
- 120.Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-844.
- 133.Bolli R. Oxygen derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc. Drug and Therapy* 1991;(5)Suppl 2:249-268.
- 141.Selmer R, Tverdal A. Body mass index and cardiovascular mortality at different levels of blood pressure: a prospective study of Norwegian men and women. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49:265-270
- 149.Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257:167-75.
- 175.Krizova J, Dolinkova M, Lacinova Z, Sulek S, Dolezalova R, Housova J et al. Adiponectin and resistin gene polymorphism in patients with anorexia nervosa and obesity and its influence on metabolic phenotype. *Physiol Res*. 2008;57:539-546.
- 185.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. *Circulation* 2000;102:1296-1301.
- 230.Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE, Somers VK. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:292-298.
- 237.Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2005;supplement D(7):D10-D13.
- 259.Lonn E, James M, Pogue J, et al. Relationship of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to mortality and cardiovascular morbidity in high risk patients. *Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation*. 2003;10:420-428.
- 271.Shingal A. Endothelial dysfunction; role in obesity-related disorders and the early origins of CVD *Proceedings of the nutrition Society*. 2005;64:15-22.
- 275.Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, et al. Clustering of procoagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol*. 2000;152:897-907.
- 280.Willerson JT, Ridker P. Inflammation as cardiovascular risk factor. *Circul*. 2004;109(Suppl II):II₂-II₁₀.
- 285.Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
- 290.Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C, Satar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict coronary heart disease risk

299. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med.* 2007;167:1510-1517 in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5677-83.

CURRICULUM VITAE

CRINUȚA SIMONA JITARU

1. Personale data:

- 1.1. Name and first name: Jitaru Crinuța Simona
- 1.2. Birth date: 08.05.1974
- 1.3. Civil status: married

2. Education:

- since 2007 PhD student- University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, Faculty of General Medicine, scientific supervisor Sorin Nicu Blaga, MD, PhD
- 2005- Internal medicine specialist
- 2001- 2005 - Resident physician Internal medicine
- 2000 - Resident physician Family Medicine
- 1999 - Probation physician
- 1998 – Bachelor of Medical Sciences
- 1992-1998- University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Faculty of General Medicine
- 1992- Baccalaureat Diploma
- 1988-1992- High School Mathematics Physics, Zalau

3. Postuniversity studies:

- 2007 – pedagogical education course, Department of medical education and pedagogical training
- 2005 – ultrasound course (part II), UMF Cluj-Napoca
- 2003- ultrasound course (part I), UMF Cluj-Napoca
- 2002- postgraduated gastroenterology courses in the Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Cluj-Napoca
- 2002- clinical electrocardiography course, UMF Cluj – Recovery Clinical Hospital

4. Credentials:

- 2007 – certified in general ultrasound, Cluj-Napoca

5. Teaching:

- since 2000 –university assistant Internal Medicine Department, Faculty of General Medicine, Oradea University.

6. Professional experience:

- since 2009- Internal medicine specialist in private health network

8. Membership in professional associations:

- Member of the Cluj College of Physician

9. Scientific activity:

A. Publications *in extenso* (journals CNCSIS B plus):

- **Jitaru CS**, Blaga SN, Cristea A. Assessing inflammation markers in obese patients with metabolic syndrome according to various combination of its constituents. Clujul Medical. 2010;83(1):152-156.

- **Jitaru CS**, Blaga SN, Bodizs G. Assessing adiponectin and inflammation markers in obese patients with metabolic syndrome. Clujul Medical 2010.83(4):680-683.

B. Published in abstracts (of national conferences):

- Muntean ML, Dobrescu A, Gheorghe D, **Jitaru C**. Prevalence of left ventricular hypertrophy and target organ damage in patients with hypertension from the 1 st Medical Clinic, Cluj-Napoca between 2001 and 2003. 2 nd International Congress for Medical Students and Young Doctors, Iasi, 27-30 mai 2004.

- Pop S, **Jitaru C**, Blaga SN. Congenital arterio venous malformation of the upper limb. National Congress of Ultrasound, Cluj-Napoca, june 2005, poster.

C. Published in abstracts (in national journals):

- Pop S, **Jitaru C**, Damian O. Cardiovascular manifestation in hyperthyroidism. Internal Medicine Journal , no.2, ISN 1220-5818, 2007.

10. Scietific events attendance:

1. National simposion of gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy Cluj-Napoca, 13-16 june 2002
2. National Congress Cardiology, Sinaia, 25-28 september 2002
3. The first National Congress of Romanian Federation of diabetes mellitus, nutritional and metabolic diseases, Cluj-Napoca, 13-16 november 2002
4. The 42 National Congress of Cardiology, Sinaia, 23-27 september 2003
5. The first National Congress of Internal Medicine, Tg. Mures, 15-17 april 2004
6. 2nd International Congress for Medical Students and Young Doctors, Iasi, 27-30 may 2004
7. National Congress of Ultrasound, Cluj-Napoca, june 2005
8. National Congress of Cardiology, Poiana Brasov, 21-24 september 2005
9. 6-9 may 2009- EuroPREvent Congress Stockholm, Sueden
10. 29 aug-2 sept 2009 – European Society of Cardiology Congress Barcelona, Spain
11. 16-19 june 2010 – World Congress of Cardiology Scientific Sessions, Beijing, China