

**EVALUAREA DISFUNȚIEI ENDOTELIALE IN
COMORBIDITĂȚILE SINDROMULUI
METABOLIC**

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Doctorand: Ticărau Adriana

Conducător științific: Prof. Dr. Matei Dumitru

BUCUREȘTI – 2016

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ”CAROL DAVILA”

CUPRINS

I INTRODUCERE	5
II PARTE GENERALĂ	7
Capitolul 1. Sindrom metabolic	7
1.1. Criterii istorice.....	7
1.2. Epidemiologie.....	8
1.3. Definiție.....	9
1.4. Etiopatogenie.....	12
1.4.1. Factorii genetici.....	13
1.4.2. Factorii de mediu.....	13
1.4.3. Obezitatea.....	14
1.4.4. Insulinorezistența.....	19
1.4.5. Disfuncția endotelială.....	19
1.4.6. Status proinflamator, protrombotic.....	19
1.4.7. PPAR γ , stresul oxidativ și sistemul nervos simpatic.....	20
1.5. Considerente clinice.....	21
1.5.1. Circumferința abdominală și obezitatea.....	22
1.5.2. Hipertensiunea arterială.....	26
1.5.3. Dislipidemia.....	27
1.5.4. Modificarea metabolismului glucidic.....	28
1.6. Abordarea terapeutică a sindromului metabolic.....	29
Capitolul 2. Endoteliu vascular	32
2.1. Criterii istorice.....	32
2.2. Considerații anatomice.....	32
2.3. Funcțiile endoteliului.....	33
2.3.1. Funcția de barieră a endoteliului.....	33
2.3.2. Funcția de reglare a tonusului vascular.....	33
2.3.3. Funcția de tromborezistență.....	33
2.3.4. Funcția de modulare a celulelor musculare netede.....	34
2.3.5. Funcția antiinflamatoare.....	34
2.4. NO și endoteliul vascular.....	35

2.5. Disfuncția endotelială.....	37
2.5.1. Definiție.....	37
2.5.2. Factori genetici.....	37
2.5.3. Factori biochimici.....	38
2.5.4. Markerii disfuncției endoteliale CEC și CEP.....	38
2.5.5. Evaluarea disfuncției endoteliale.....	40
2.5.5.1. Metode imagistice.....	40
Capitolul 3. Sindromul metabolic și disfuncția endotelială.....	43
3.1. Rolul obezității și dislipidemiei în inițierea disfuncției endoteliale.....	43
3.2. Rolul hiperglicemiei din sindromul metabolic în disfuncția endotelială.....	44
3.3. Rolul insulinorezistenței din sindromul metabolic în disfuncția endotelială.....	44
3.4. Rolul stresului oxidativ și al disfuncției endoteliale în inițierea procesului de ateroscleroză.....	44
3.5. Ameliorarea disfuncției endoteliale.....	45
Capitolul 4. Comorbidități.....	47
4.1. Sindromul ovarelor polichistice.....	48
4.2. Sindromul apneei în somn.....	49
4.3. Ficatul gras nonalcoolic.....	51
4.4. Hiperuricemia.....	52
III. PARTEA SPECIALĂ.....	54
I Obiective.....	54
II Material și Metoda.....	54
II.1. Lotul de studiu.....	54
II.2. Metode de studiu.....	56
II.3. Considerații etice.....	60
II.4. Metode statistice de prelucrare a datelor.....	60
III. Rezultate.....	61
III.1. Caracteristici generale ale lotului.....	61
III.2. Distribuția componentelor sindromului metabolic.....	64
III.3. Compararea caracteristicilor sindromului metabolic în funcție de prezența sau absența unui marker al disfuncției endoteliale.....	74

III.4. Analiza comorbiditate 1 – sindromul ovarului polichistic.....	82
III.5. Analiza comorbiditate 2 – sindromul apneei in somn.....	91
III.6. Analiza comorbiditate 3 – hiperuricemie.....	102
III.7. Analiza comorbiditate 4 – ficat gras nonalcoholic.....	112
III.8. Analiza numar comorbiditati.....	125
III.9. Microalbuminuria si comorbiditatile.....	134
III.10. Evaluarea disfunctiei endoteliale la pacientii fumatori apparent sanatosi.....	144
III.10.1. Material si metoda.....	144
III.10.2. Rezultat.....	144
III.10.3. Discutii.....	146
III.10.4. Concluzii.....	147
IV. Discutii.....	148
V. Concluzii.....	156
VI. Bibliografie.....	160
VII. Abrevieri.....	186
VIII. Anexe.....	188

I. INTRODUCERE

România se afla pe locul 3 în ierarhia mondială a deceselor cauzate de bolile cardiovasculare. *Fundația Română a Inimii* spune că 62% dintre decesele din țara noastră se datorează acestei patologii, 20% cancerului, 3% bolilor pulmonare cronice și 1% diabetului [1] iar în prezent peste 7 milioane de români prezintă manifestări ale bolilor cardiovasculare. Organizația Mondială a Sănătății estimează la nivel global că până în anul 2030 aproximativ 23.6 milioane de oameni vor muri din cauza bolilor cardiovasculare. Sindromul metabolic (SM) cunoscut ca cel mai agresiv factor de risc cardiovascular [2], devine astfel o prioritate a strategiilor de prevenție la nivelul tuturor guvernelor, fiind cunoscut și ca accelerator al morbidității și mortalității cardiovasculare și implicit al evenimentelor cardiace majore. Astfel, cote alarmante ale prevalenței SM în rândul populației au fost înregistrate în ultimii ani, mai cu seamă datorită stilului de viață al societății moderne în care trăim.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, în 2014 în România se înregistrau procentual următorii factori de risc cardiovasculari: 19,1% obezitate, 47,1% hipercolesterolemie, 49,1% hipertensiune, 51% supraponderabilitate, factori de risc în creștere ce pot determina sindrom metabolic. Dacă acest ritm se menține atât în țară cât și la nivel mondial, vom avea bugete din ce în ce mai restrânse atât ale țărilor în curs de dezvoltare, cât și a celor dezvoltate, mortalitatea precoce și îmbolnăvirile generate de aceste condiții dizarmonice punându-le în pericol. Riscul de moarte subită este de cinci ori mai mare la pacienții cu diabet zaharat și de trei ori la cei cu sindrom metabolic, sindromul metabolic inducând un risc de trei ori mai mare în apariția bolii coronariene și a accidentului cerebral, cauze ce dublează mortalitatea [3].

Pentru reducerea numărului de îmbolnăviri este necesară o strategie atât la nivel național, România fiind una din țările cu cea mai mare rată de morbi-mortalitate de cauză cardiovasculară din Uniunea Europeană, cât și la nivel mondial, strategii ce trebuie să crească numărul persoanelor la accesul investigațiilor cost-eficientă atât a pacienților diagnosticați cât și a celor expuși la risc, să stabilească indicatorii epidemiologici și populația țintă. În data de 19 ianuarie 2015, OMS a prezentat la Geneva un nou raport ce se referă la epidemiologia bolilor cronice netransmisibile, mesajul principal făcând referire la necesitatea implicării guvernelor statelor în prevenirea acestor boli, lucru care ar putea salva anual 16 milioane de vieți.

Medicina primară, parte esențială a sistemului public de sănătate modern, prin medicul de familie, are ca obiectiv principal selectarea pacienților aflați la risc, prin recunoașterea precoce a factorilor de risc, implementarea strategiilor de prevenție, educație și monitorizare a pacienților cu boli cronice netransmisibile, bolile cardiovasculare reprezentând una din principalele cauze ale morbi-mortalității țărilor din toată lumea. Procesul cheie care stă la baza bolilor cardiovasculare este definit de procesul de ateroscleroză, disfuncția endotelială fiind strâns legată de acest mecanism la

care se adaugă factorii genetici, factorii de risc, stilul de viață, disfuncția endotelială reprezentând punctul de pornire în procesul de ateroscleroză, toți parametrii care definesc sindromul metabolic fiind implicați în acest proces. [5]

Sindromul metabolic, definit prima oară de Reaven în 1988 [6], prin conceptul de insulinorezistență ce are ca și cauze scăderea toleranței la glucoza, hiperinsulinemia, hipertensiunea și hipercolesterolemia prin scăderea HDL și creșterea VLDL [7], a fost intens cercetat de la definirea lui și până în prezent, tulburările metabolice ce îl caracterizează la ora actuală fiind obezitatea, hipertensiunea, glicemia alterată, HDL-colesterol mărit și hipertrigliceridemia. Afecțiunile ce se pot asocia sindromului metabolic, ficatul gras non alcoolic, hiperuricemia, ovarul polichistic, apneea în somn, diabetul zaharat tip 2, boala degenerativă aterosclerotică vasculară, pot influența numărul de decese. Lucrarea de față își propune evaluarea disfuncției endoteliale atât în sindromul metabolic și în comorbiditățile acestuia, în scopul identificării precoce a unui pericol cuantificabil la pacienții de acest tip.

III PARTEA SPECIALA

I.OBIECTIVE

Sindromul metabolic, această entitate ce însumează mai multe tulburări metabolice, prin prevalența sa în creștere din ultima perioadă și prin faptul că poate accelera morbi și mortalitatea prin boli cardiovasculare, este tema mai multor cercetători, disfuncția endotelială fiind cheia mecanismelor patogene ce inițiază atât bolile coronarelor, cât și ale arterelor periferice, cerebrale, diabetul zaharat, ateroscleroza, bolile renale cronice, tulburările erectile și insuficiența cardiacă, endoteliul și funcțiile sale constituind punctul de interes al acestei lucrări.

Teza de doctorat își propune analiza disfuncției endoteliale la pacienții cu sindrom metabolic și comorbiditățile citate de lucrările de specialitate, respectiv *ficatul gras non-alcoolic*, *sindromul ovarelor polichistice*, *sindromul apneei în somn și hiperuricemia* în scopul de a selecta din timp pacienții aflați la risc cardiovascular în beneficiul atât al pacienților cât și al sistemului medical din punctul de vedere financiar, medicul de familie putând astfel coordona strategiile de prevenție și cele terapeutice ce se impun în vederea îmbunătățirii stării de sănătate a populației.

Concret obiectivele au fost următoarele:

1. Prevalența criteriilor de definire a sindromului metabolic din lotul de studiu.
2. Evaluarea disfuncției endoteliale la pacienții cu sindrom metabolic și fiecare comorbiditate din cele patru enumerate.

3. Evaluarea disfuncției endoteliale la pacienții cu sindrom metabolic și 2 comorbidități din cele patru enumerate.
4. Evaluarea disfuncției endoteliale la pacienții cu sindrom metabolic și 3 comorbidități din cele patru enumerate.
5. Comparația pe grupe.
6. Corelarea criteriilor de disfuncție endotelială cu statusul patologic pe grupele de interes
7. Influența fumatului asupra funcțiilor endoteliului la un lot de pacienți aparent sănătoși, fără criterii de diagnostic al sindromului metabolic sau alte patologii asociate.

II MATERIAL ȘI METODĂ

II.1 Lotul de studiu

Cercetarea a avut loc în perioada ianuarie 2014 - decembrie 2015 la sediul cabinetului medical individual de medicină de familie pe care îl dețin în București și a cuprins pacienții care se adresează acestui cabinet, pacienți care au fost selectați după criterii de includere și criterii de excludere. Studiul a fost un studiu prospectiv.

1. Criterii de includere:

- vârsta peste 18 ani
- capacitate de decizie
- consimțământul informat al fiecărui pacient
- criterii de diagnostic al sindromului metabolic
- criterii de diagnostic al celor 4 comorbidități

2. Criteriile de excludere:

- vârsta sub 18 ani
- incapacitate de decizie
- refuzul participării
- sarcina
- hepatite virale diagnosticate anterior sau în timpul studiului sau alte afecțiuni hepatice, altele decât ficatul gras non-alcoolic
- alte afecțiuni endocrine, altele decât sindromul ovarelor polichistice
- alte afecțiuni respiratorii, altele decât sindromul apneei în somn
- neoplasme asociate
- evenimente majore cardiovasculare în antecedente (infarct miocardic, accident cerebral vascular)

- ❖ Lotul selectat a cuprins inițial un număr de 120 de pacienți dar dintre aceștia 9 au refuzat participarea, 3 au decedat, 5 au fost diagnosticați pe parcursul studiului cu diverse tipuri de neoplasm, 6 au fost depistați cu hepatită virală, o pacientă a prezentat sarcină, iar 24 de

pacienți nu au dorit să continue (distanța prea mare, s-au mutat în alt oraș, lipsă de timp), rămânând un lot final de studiu de 70 de pacienți care au fost investigați. Din cei 70 de pacienți cu sindrom metabolic, 44 (62,8%) au fost diagnosticați cu ficat gras non-alcoolic, 23 (32,8%) cu hiperuricemie, 15 (21,4%) cu sindromul apneei în somn și 8 (11,4%) pacienți cu sindromul ovarelor polichistice. 18 pacienți din cei 70 au prezentat două sau chiar trei comorbidități, respectiv 16 (22,8%) cu două comorbidități și 2 (2,8%) pacienți cu trei comorbidități, 52 (74,2%) de pacienți având o singură comorbiditate. În lotul de studiu au participat 40 de femei și 30 de bărbați cu vârste cuprinse între 23-76 de ani.

- ❖ În cadrul acestei cercetări am efectuat un alt studiu pe un minilot de 10 pacienți sănătoși, fără criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic și fără cele 4 comorbidități amintite, și de asemenea fără alte patologii în scopul de a cuantifica influența fumatului la pacienții sănătoși asupra endoteliului vascular, măsurând înainte și după ce au fumat o țigară parametrii care arată gradul de disfuncție endotelială. Cei 10 pacienți au vârste cuprinse între 21 și 54 de ani, 6 sunt bărbați și 4 femei.

II.2 Metode de studiu

Diagnosticul de sindrom metabolic a luat în calcul cele trei criterii din cele cinci stabilite de NCEP-ATP III:

- 1) circumferința abdominală >102 cm. Bărbați / > 88cm. femei; (măsurătoarea se face într-un plan orizontal de-a lungul abdomenului la nivelul creștelor iliace).
- 2) trigliceride serice >150mg/dl (1,7mmol/L) sau tratament pentru trigliceride crescute; (fibratii fiind cei mai frecvent utilizați).
- 3) HDL colesterol < 40 mg/dl la bărbați și <50mg/dl (1.3mmol/L) la femei sau utilizarea unui tratament pentru reducerea HDL colesterolului;
- 4) valori crescute ale tensiunii arteriale:
tensiune arterială sistolică >130mmHg sau tensiune arterială diastolică >85mmHg sau tratament pentru hipertensiune
- 5) glucoză serică >110-125mg/dl sau tratament pentru hiperglicemie [8]

Diagnosticul de comorbiditate a fost stabilit pe baza datelor clinice și paraclinice oferite de fișele pacienților la cei care erau deja diagnosticați, iar la ceilalți depistați ulterior au fost făcute investigații specifice astfel:

- Pentru hiperuricemie s-a testat în laborator nivelul acidului uric, depistându-se hiperuricemia asimptomatică sau acolo unde a fost cazul hiperuricemia simptomatică, ca de exemplu guta.
- Pentru ficatul gras non-alcoolic la persoanele cu sindrom metabolic și declarate neconsumatoare de alcool s-au investigat valorile transaminazelor TGP și TGO, fosfatază

alcalină și GGT. De asemenea s-au testat antigenul HBs și anticorpul anti HVC pentru criteriul de excludere din studiu, și s-a efectuat ecografia abdominală, diagnosticul punându-se și pe semnele clinice ale pacientului, respectiv oboseală și hepatomegalie.

- Pacientele cu sindrom al ovarelor polichistice erau diagnosticate anterior studiului, având cel puțin două dintre următoarele posibile simptome: ciclul menstrual neregulat, hirsutism, acnee, supraponderabilitate, nivel al testosteronului ridicat, chisturi ovariene la ecografia trans vaginală, criteriile ale definiției acestei afecțiuni conform literaturii de specialitate.
- În cazul pacienților cu sindromul apneei în somn criteriile de diagnostic au cuprins în afară de relatările partenerilor și simptomele acuzate de acești pacienți (respectiv oboseala și somnolența pe parcursul zilei), și testarea cu polisomnograf de către pneumolog care a confirmat diagnosticul. Au fost excluși pacienții care au prezentat alte afecțiuni respiratorii.

Fiecare pacient a avut fișa lui personală în care am însemnat următoarele date clinice și paraclinice strânse în urma examenului fizic pe care l-am făcut pe aparate și a investigațiilor care s-au impus:

1. Date demografice: sex, vârsta, mediu urban sau rural, pregătire profesională.
2. Date clinice:
 - Antecedente personale fiziologice (s-a urmărit greutatea la naștere peste 4000g, ciclul menstrual)
 - Antecedente personale patologice (istoric de hipertensiune arterială, dislipidemie, supraponderabilitate, boală cardiacă ischemică, tulburări de ritm, prezența unuia sau mai multor comorbidități ale sindromului metabolic interesate în acest studiu, hiperglicemiei sau diabet zaharat tip 2, factori de risc asociați)
 - Antecedente heredocolaterale (rudele de gradul 1 și 2 cu istoric de hipertensiune, diabet zaharat, dislipidemie, infarct miocardic, accident cerebral vascular și obiceiuri nesănătoase alimentare)
 - Alimentație, activitate fizică sau sedentarism, gradul de stres, consum de alcool, fumat
 - Datele antropometrice au cuprins: greutate, înălțime, circumferința abdominală, circumferința brațului
 - Stabilirea gradului de obezitate și calcularea IMC conform criteriilor descrise la capitolul „Obezitate”
 - Măsurarea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace în condiții de repaus
3. Date paraclinice:
 - Pentru comorbidități așa cum am arătat mai sus
 - Testele de laborator au inclus: hemoleucograma completă, glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, trigliceride, acid uric, microalbuminuria urinară, TGP, TGO, GGT, uree, creatinina, antigenul HBs și anticorpul HVC (s-au depistat astfel 6 cazuri noi de hepatită virală)

- EKG
- Ecografie abdominală
- Radiografie toracică
- Polisomnografie efectuată de medicul pneumolog în centru specializat.

Evaluarea disfuncției endoteliale am făcut-o cu ajutorul unui aparat numit arteriograf, aparat recent omologat la nivel mondial ce aduce date importante despre disfuncția endotelială, rigiditatea arterială, presiunea sistolică și diastolică, presiunea sistolică centrală, și perfuzarea coronariană, date necesare pentru încadrarea pacienților mășurați în grupe de risc cardiovascular. De asemenea a fost luată în calcul microalbuminuria, cunoscută ca fiind un marker al disfuncției endoteliale [9]. Parametrii măsurabili cu ajutorul arteriografului sunt interpretați cu ajutorul unui soft pe baza analizei undei de puls, principiul măsurării constând în folosirea unei manșete aplicate la nivelul brațului care se va umfla cu cel puțin 35 mmHg peste valoarea tensiunii sistolice arteriale a pacientului, rezultând ocluzia arterei brahiale pentru aproximativ 8-20 de secunde și implicit oprirea fluxului de sânge din arteră – *stop-flow condition*. Astfel, la nivelul ocluziei manșeta aplicată pe braț va avea rol de membrană, undele ajunse la nivelul ei putând fi captate, aceste oscilații presionale fiind sesizate de senzorul aparatului, amplificate și filtrate de tonometrul încorporat în aparat apoi transmise wireless software-ului care prelucrează datele. Principiul hemodinamic propriu-zis se bazează pe faptul că volumul sistolic ejectat de ventriculul stâng în aortă creează unda directă care la rândul ei va fi reflectată de la nivelul teritoriului periferic dând naștere la unda reflectată (tardivă), amplitudinea acestei unde fiind funcția rezistenței vasculare periferice. Rezistența vasculară cu cât este mai mică, cu atât mai mică va fi și amplitudinea undei reflectate, determinarea timpului parcurs între cele două vârfuri de unde reprezentând timpul parcurgerii distanței dus-întors. Prin măsurarea distanței dintre fosa jugulară și simfiza pubiană - ceea ce este echivalentă cu distanța dintre emergenta aortei și bifurcarea aortei - se poate determina viteza de propagare a undei de puls.

Importanța acestor parametri reies din datele literaturii de specialitate, respectiv din ghidurile europene ESH/ESC 2007 din care amintim:

„Rigiditatea mare a peretelui arterial, respectiv viteza mare de propagare a undei de puls în sine, încadrează pacientul într-un grup de risc mare/foarte mare.” [10]

„PWV aortic este de asemenea un predictor independent al mortalității cardiovasculare” [11]

„Studiile dovedesc fără echivoc corelația dintre viteza de propagare a undei de puls și indicele de augmentare pe deoparte și cu transformările structurale de origine aterosclerotică pe de alta parte.” [12]

Parametrii mășurați de arteriograf:

1. **Sis**= valoarea presiunii sistolice (mmHg)
2. **Dia**= valoarea presiunii diastolice (mmHg)

3. **PP**= valoarea presiunii de puls (diferența dintre presiunea sistolică și cea diastolică, valoare normală < 50mmHg)
4. **MAP**= valoarea medie a presiunii arteriale (valoare normală 70-110 mmHg)
5. **HR**= Frecvența cardiacă (valoare normală 60-90 bătăi/minut)
6. **Aixbr**= indicele de augmentație brahială (*marker al disfuncției endoteliale*) = marker al stiffnessului arterial, reprezintă raportul procentual dintre diferența de amplitudine a celor două vârfuri de unde sistolice, pe de o parte și amplitudinea presiunii de puls pe de altă parte. (%)

Valori:

	Aix brahial
Optim	< -30%
Normal	-30% - -10%
Crescut	-10% - 10%
Anormal	>10%

A fost considerată valoare peste prag > -10% tabel 6

7. **Aixao**= Aix Aortic (*marker al disfuncției endoteliale*)= indicele de augmentație aortică (ca cel brahial) dar măsurat la nivelul aortei (%)

Valori normale:

	Aix aortic
Optim	<13%
Normal	13%-24%
Crescut	24-36%
Anormal	>36%

A fost considerată valoare peste prag >24% tabel 7

8. **PPao**= presiunea de puls în aortă; valorile peste 60mmHg sunt considerate risc cardiovascular
9. **SBPao**= presiunea sistolică centrală (la nivelul aortei); valoarea ei trebuie să fie mai mică decât cea periferică.
10. **ED**= durata de ejeție a ventriculului stâng, adică perioada de timp între deschiderea valvei aortice și închiderea ei. Valoarea normală se raportează la frecvența cardiacă. (ms)
11. **DRA**= aria de reflexiune diastolică (nu are dimensiuni), aduce informații despre perfuzia arterelor coronariene în timpul diastolei. Cu cât valoarea DRA este mai mare, cu atât este mai mare și perfuzia coronariană.
12. **SAI**= indicele ariei sistolice
13. **DAI**= indicele ariei diastolice
14. **PWVao** (*marker al disfuncției endoteliale*)= viteza de propagare a undei pulsatile în aortă.

Valori normale:

	PWVao
Optim	<7m/s

Normal	7-9,7m/s
Crescut	9,7-12m/s
Anormal	>12m/s

Valoarea peste prag a fost considerată >9,7m/s. tabel 8

15. **RT** (*marker al disfuncției endoteliale*)= timpul de întoarcere al undei pulsatile, de la emergenta aortică până la bifurcație și înapoi. Valoarea este cu atât mai mică cu cât aorta este mai rigidă. Valoarea normală este >120m/s

16. Indicele gleznă braț.

17. Vârsta arterială.

(aceste date au fost puse la dispoziție de către producător)

În lucrarea de față am luat în calcul următorii parametrii: PP, PPao, Aix brahial, Aix aortic, DRA, PWVao, RT, și vârsta arterială, parametrii care cuantifică direct sau indirect disfuncția endotelială. Pacienții au fost instruiți cu acordul lor înainte cu cel puțin 24 de ore de măsurătoare, aceștia trebuind să îndeplinească următoarele condiții: să nu facă efort fizic cu cel puțin o oră înainte de măsurătoare; să nu fumeze, să nu mănânce și să nu consume băuturi cu cofeină sau alcoolice înainte cu cel puțin 3 ore de măsurătoare. Să bea un pahar cu apă cu jumătate de oră înainte de măsurătoare.

Măsurătorile s-au efectuat în următoarele condiții: pacienții s-au odihnit cel puțin 10 minute înainte de măsurătoare, într-o cameră liniștită și cu temperatură normală. Măsurătoarea s-a efectuat în poziție șezândă aplicându-li-se manșeta corespunzătoare în funcție de circumferința brațului, aparatul fiind dotat cu trei manșete fiecare corespunzând unui anumit interval de valoare a circumferinței brațului. Manșeta se umflă automat de trei ori, câte aproximativ 8-20 secunde, fiecare măsurătoare durând în total între 3 și 5 minute. În situația în care măsurătoarea a prezentat neconcordanțe sau erori, s-a reluat. Pacienții care au prezentat aritmii cardiace au fost eliminați din studiu. Diagramele au fost interpretate și comunicate fiecărui pacient în parte.

II.3 Considerații etice.

Pacienții selectați au fost informați de la bun început despre etapele cercetării și încadrați în studiu numai cu acordul personal, fiind explicate în detaliu cerințele impuse și modul de desfășurare al investigațiilor necesare printr-o discuție ce a avut loc cu fiecare pacient în parte.

Datele rezultate au fost comunicate numai pacientului respectiv, datele personale ale fiecărui pacient nu au fost folosite și nu vor fi folosite în niciun alt scop.

II.4 Metode statistice de prelucrare.

După introducerea datelor obținute în urma protocoalelor de studiu în câmpurile bazei de date, acestea au fost prelucrate folosind pachetele de programe SPSS versiunea 15.0 și Excel.

Pentru statistica descriptivă s-au calculat media, deviația standard, mediana și intercuartilele (prima și a treia cuartilă) pentru variabilele cantitative iar pentru variabilele calitative frecvențe și procente. În comparația datelor cantitative, în funcție de numărul de grupuri comparate, au fost folosite Student t-test și testul Mann-Whitney (pentru două grupuri) și respectiv analiza de varianță (ANOVA) și testul Kruskal-Wallis (pentru mai mult de două grupuri). Datele cantitative au fost testate pentru verificarea normalității și a omogeneității variantelor cu ajutorul testului Levene. În cazul în care condițiile au fost îndeplinite (date sintetizate ca medie±deviație standard) au fost aplicate testele parametrice Student t-test (pentru două grupuri) sau analiza de varianță (ANOVA) (pentru mai mult de două grupuri) altfel (datele nu erau normal distribuite, date sintetizate ca mediană și interval cu intercuartile) au fost aplicate testele neparametrice - testul Mann-Whitney (pentru două grupuri) și respectiv testul Kruskal-Wallis (pentru mai mult de două grupuri).

În cazul în care au fost comparate mai mult de două grupuri, dacă testul de semnificație general a indicat semnificație, au fost aplicate teste de comparație multiplă (post hoc) pentru determinarea grupurilor între care era semnificație statistică astfel: date cu distribuție normală – testul Tukey HSD sau date fără distribuție normală – teste Mann-Whitney cu corecție Bonferroni.

Pentru datele categoriale (sintetizate ca frecvențe și procente) s-au utilizat testele Fisher exact (date binare) și Likelihood Ratio (dacă 20% din frecvențele așteptate au fost mai mici de 5).

În cazul în care au fost comparate mai mult de două procente, dacă testul de semnificație general a indicat semnificație, au fost aplicate teste de comparație multiplă (post hoc) pentru determinarea procentelor între care era semnificație statistică: teste Fisher exact corectate Bonferroni.

În cazul comparării datelor în perechi (datele pentru articol) a fost folosit testul Student t pentru date în perechi.

Probabilitatea de eroare mai mică de 5% ($p < 0.05$) a fost considerată prag de semnificație.

În lucrare au fost incluse și reprezentări grafice astfel: diagrame de tip box-plot pentru date sintetizate sub formă de mediană și interval cu intercuartile, diagrame de tip error-bar pentru date sintetizate ca medie±deviație standard și diagrame de tip bar simple și stratificate pentru date sintetizate ca frecvențe și procente.

III.10 EVALUAREA DISFUNȚIEI ENDOTELIALE LA PACIENȚII FUMĂTORI APARENT SĂNĂTOȘI

III.10.1 Material și metodă

În cadrul acestui studiu prospectiv am realizat un studiu paralel pe un minilot de 10 pacienți fumători, 4 femei și 6 bărbați cu vârste cuprinse între 21 și 54 de ani, pacienți care nu au prezentat criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic, niciuna dintre cele 4 comorbidități asociate sau alte patologii.

Acestor pacienți li s-a întocmit fiecăruia o fișă în care au fost notate vârsta, sex, înălțime, greutate, mediul de proveniență, profesie, antecedentele personale fiziologice și patologice, antecedentele hererodocolaterale, alimentație, le-am făcut de asemenea examen fizic pe aparate și investigații paraclinice pentru excluderea diagnosticului de sindrom metabolic sau alte afecțiuni. Cele patru criterii de includere în studiu constând în vârsta peste 18 ani, consimțământul pacientului de a lua parte la studiu, să fie fumător și să fie clinic sănătos.

Măsurarea acestor pacienți s-a făcut în aceleași condiții ca a celor din studiul evaluării disfuncției endoteliale în comorbiditățile sindromului metabolic, folosind același aparat numit arteriograf.

III.10.2 Rezultate

Variabila: Mean±SD (Standard Deviation)	Moment 1	Moment 2	Comparare moment 1 cu 2: p_value (test)
Vârsta arteriala	35.40±12.920	42.80±16.857	0.007977 (Paired Samples T Test)
DRA	53.70±10.000	48.40±9.227	0.003359 (Paired Samples T Test)
Aix brah	-46.80±31.597	-36.70±34.133	0.041034 (Paired Samples T Test)

Tabel nr. 40

$P_value < 0.05 \Rightarrow$ Diferența semnificativă între media valorilor la momentul 1 și media valorilor de la momentul 2.

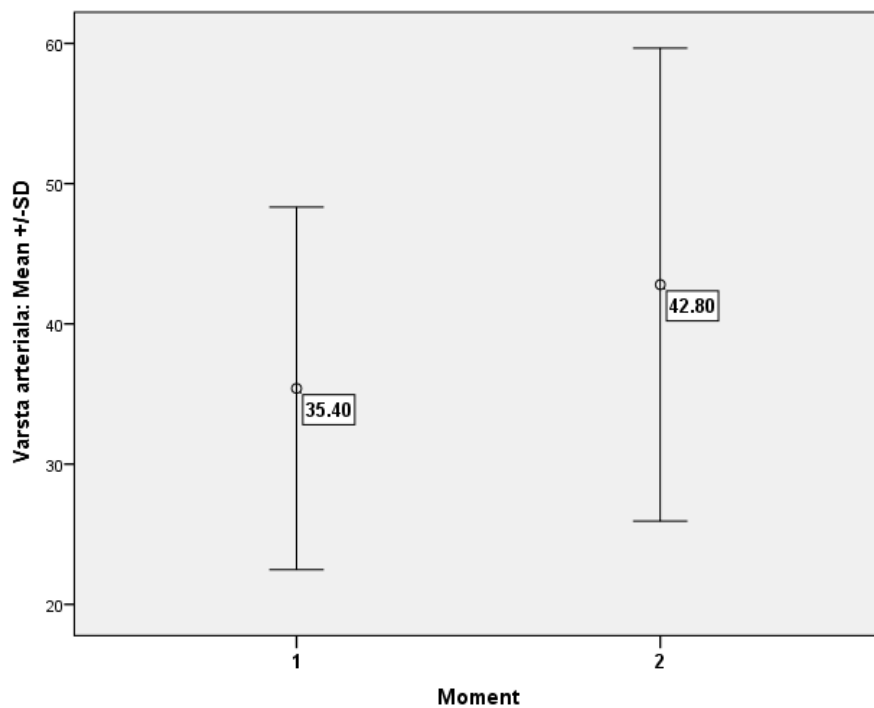


Figura nr.125 Valoarea mediei vârstei arteriale la momentele 1 și 2

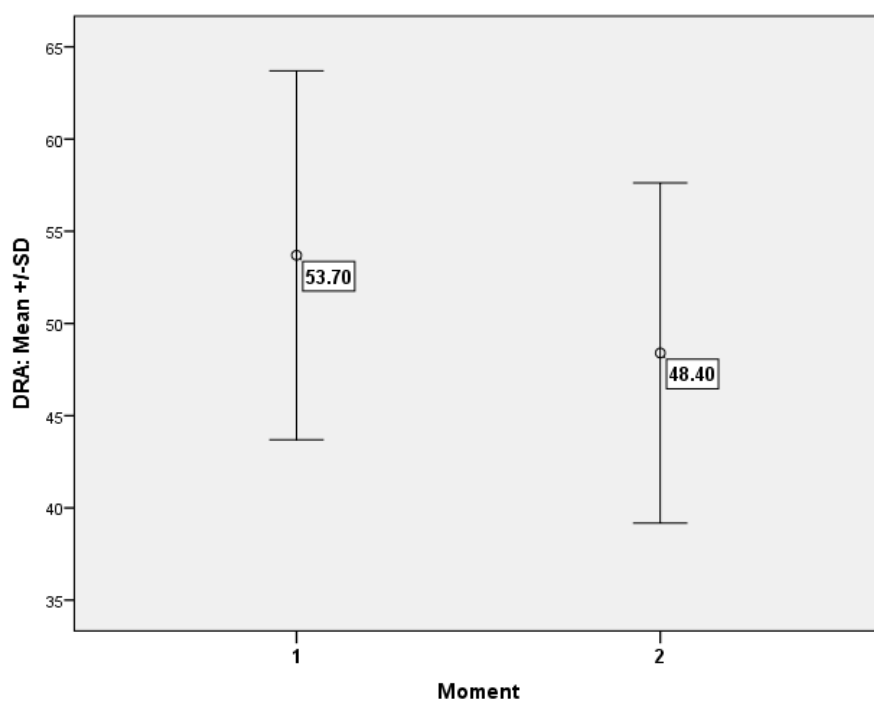


Figura nr.126 Valoarea mediei DRA la momentele 1 și 2

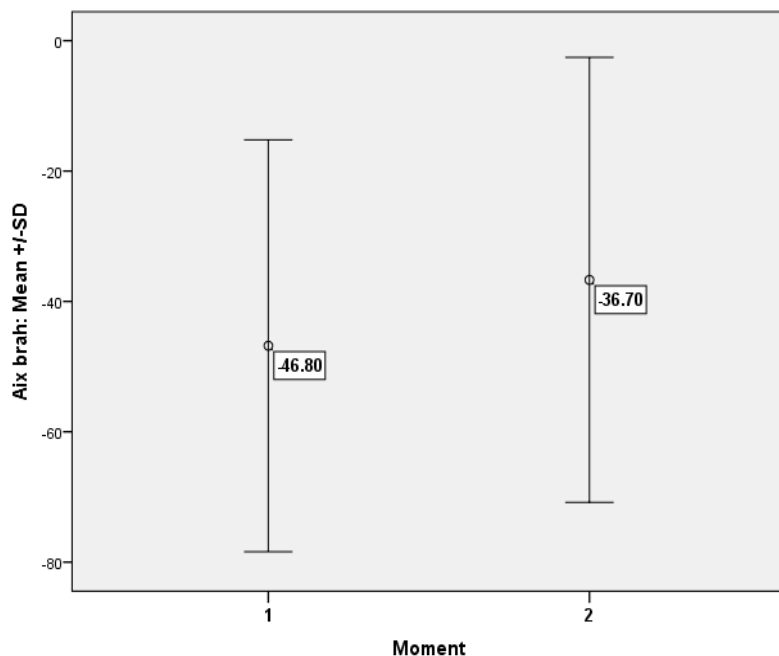


Figura nr.127 Valoarea mediei Aix brahial la momentele 1 și 2

Dintre parametrii măsurați de arteriograf cei aleși pentru studiu au fost DRA (perfuzarea coronariană), indicele de augmentare brahială, marker al disfuncției endoteliale și vârsta arterială. Toți parametrii măsurați indică semnificație statistică obținându-se un $p_value < 0,05$ pentru fiecare marker.

III.10.3 Discuții

Din datele din literatura de specialitate știm deja că fumatul are următoarele influențe asupra aparatului cardiovascular: crește rigiditatea arterială, disfuncție endotelială în special la nivelul arterelor mari, influențează vasodilatația dependentă de endoteliu, scade sensibilitatea la insulină, poate crește tensiunea arterială. [13]. Datele statistice obținute vin în sprijinul literaturii de specialitate, indicând semnificație statistică înaltă în cazul tuturor celor trei parametrii măsurați. (vezi tabelul nr.) Astfel cea mai înaltă semnificație statistică o prezintă vârsta arterială $p=0.007977$, arterele „îmbătrânind” după fumatul unei singure țigări. Perfuzarea coronariană DRA de asemenea notează semnificație statistică importantă= între momentul 1 și momentul 2, fumatul fiind corelat cu scăderea perfuzării coronariene. ($p=0.003359$). Există o diferență semnificativă ($p= 0,041034$) a mediei indicelui de augmentare brahială între momentul 1 și momentul 2 ceea ce dovedește faptul că fumatul este corelat cu inducerea disfuncției endoteliale.

Fumatul este un factor major și independent de risc pentru bolile cardiovasculare, bolile cerebrovasculare și ateroscleroză [14]. Incidența unui infarct miocardic este de 6 ori mai mare la femei și de 3 ori mai mare la bărbații care fumează un pachet de țigări pe zi față de cei care nu fumează sau fumează cu mult mai puțin[15]. Un studiu efectuat pe pacienți din 52 de țări a arătat

ca un procent de 36% din infarctele survenite în populația studiată a fost indus de fumat.[16]. De altfel, în România, bolile cauzate sau agravate de fumat sunt cauze principale de mortalitate: bolile cardiovasculare, neoplasmale și bolile respiratorii cronice.

Într-un alt studiu efectuat de Nirandeeep Rehill și colaboratorii, a fost dovedit același efect negativ al fumatului asupra stîfnesului arterial prin măsurarea indicelui de augmentare brahial care a mai demonstrat și faptul că după renunțarea la fumat acest indice poate fi inversat parțial după aproximativ 4 săptămâni.[17]

III.10. 4 Concluzii

1. Fumatul este corelat cu indicele de augmentare brahial Aix brahial, deci cu disfuncția endotelială.
2. Fumatul este corelat cu DRA, deci cu scăderea perfuzării coronariene.
3. Fumatul este corelat cu vârsta arterială, în sensul îmbătrânirii arterelor.
4. Investigații suplimentare sunt necesare pentru a putea urmări pe termen lung efectele benefice ale renunțării la fumat asupra disfuncției endoteliale, utilizarea Aix brahial ca marker putând fi folosit ca instrument motivațional pentru pacienții care încearcă să renunțe la acest obicei atât de nesănătos.

CAPITOLUL IV DISCUȚII

Necesitatea definirii sindromului metabolic ca entitate distinctă s-a născut din dorința de a descrie persoanele cu risc crescut de a dezvolta boala cardiovasculară și în paralel diabet zaharat tip 2, în ideea de a crea un set de măsuri terapeutice și de prevenție a acestui tip de pacienți. Comorbiditățile frecvent asociate acestui sindrom cu prevalență crescută în rândul populației generale, impun o atenție deosebită din partea cercetătorilor.

Așa cum am arătat în capitolul 4 al părții generale, sindromul metabolic a fost asociat cu tulburări ce au ca punct de plecare obezitatea, așa cum sunt comorbiditățile sindromului metabolic evaluate în cadrul acestei lucrări. Obezitatea și insulinorezistența sunt punctele centrale ale mecanismului sindromului metabolic. De altfel, 92,9% dintre pacienții lotului au prezentat greutatea crescută, greutate cuantificată prin IMC. Ponderea comorbidităților a fost următoarea: din cei 70 de pacienți cu sindrom metabolic, 44 (62,8%) au fost diagnosticați cu ficat gras non-alcoolic, 23 (32,8%) cu hiperuricemie, 15 (21,4%) cu sindromul apneei în somn și 8 (11,4%) pacienți cu sindromul ovarelor polichistice.

- Pentru ficatul gras non alcoolic procentul pacienților cu aceasta afecțiune este ușor peste procentele date de literatură, respectiv 62%, față de 10-46%, mai afectați fiind bărbații decât femeile. În lotul meu 59,1% din cei 44 de pacienți au fost femei. Hiperuricemia depistată la 32,8% este apropiată de datele din literatura care citează o pondere generală de 20-25% din populație. Trebuie avut în vedere faptul că toți cei 70 de pacienți investigați prezintă sindrom metabolic. Sindromul apneei în somn în procent de 21,4% în lotul meu este similar cu procentul general de 20-30% la bărbați și mai mic la femei. În cazul studiului de față, dintre pacienții cu SAS într-adevăr bărbații au fost mai afectați decât femeile, un procent de doar 6,7% fiind rezervat femeilor. Sindromul ovarelor polichistice are o prevalență generală în populația de femei de 6,5-11%, 11,4% din cele 40 de femei din lot având acest sindrom, deși în cazul pacientelor cu sindrom metabolic și SOP, prevalența este în general mai mare, lucru neregăsit în lotul nostru poate și din cauza numărului mic de paciente investigate. În concluzie, prevalența acestor comorbidități este asemănătoare în mare cu datele din literatură, cu un procent ușor mai mare la pacienții cu ficat gras non-alcoolic. De asemenea repartitia pe vârste respectă aceste date. [prevalențele sunt citate în capitolele în care sunt prezentate comorbiditățile]
- Vârsta pacienților a cuprins un interval între 23 și 82 de ani, cu o medie de $57,76 \pm 11,278$ de ani, având un total de 40 de femei și 30 de bărbați, valoarea mediei celor două grupe fiind apropiată, respectiv: $56,70 \pm 9,910$ pentru femei și $59,17 \pm 12,922$ pentru bărbați. Distribuția pe grupe de vârstă arată faptul că debutul precoce al SM se încadrează într-un procent de 2,5% dintre femei și 3,3% la bărbați - grupa de vârstă sub 30, cele mai multe cazuri de sindrom metabolic fiind la intervalele de vârstă de 50-60 și 60-70, adică 30% și

42,5 % în cazul femeilor și 23,3% și 33,3% în cazul bărbaților. De asemenea, intervalul de vârstă 40-50 de ani este reprezentat de 18,6% de pacienți, vârstă la care încep să apară manifestările SM. 10% dintre pacienți au avut vârsta peste 70 de ani, procentul mic fiind dat și de faptul că patologiiile specifice acestui interval de vârstă au exclus acești pacienți la selecția lotului. În intervalul de vârstă 40-50 de ani există un grad de afectare mai mic al femeilor comparativ cu bărbații, 17,5% față de 20%, lucru care este conform cu faptul deja știut că femeile dezvoltă mai puțin boli cardiovasculare până la 50 de ani, o dată pentru că sunt protejate hormonal, și doi, pentru că sexul masculin este un factor de risc cardiovascular în sine. Prevalența SM în acest interval de vârstă respectă acest principiu.

- Greutatea a cuprins un interval larg, de la 65 la 162 kg, cu o greutate medie de 95,2 kg [$\pm 12,8$] și pentru că ea nu face parte din diagnosticul SM am cuantificat circumferința abdominală care a fost depistată în procent foarte mare ca fiind crescută, respectiv în 92,9% din cazuri. De asemenea datele statistice au indicat o diferență semnificativă statistic între sexe, în sensul că grupul feminin a avut o prevalență de 100% iar cel masculin de doar 83,3% cu un $p=0,011774$ a creșterii circumferinței abdominale. Media circumferinței abdominale este semnificativ mai mare la femei în comparație cu cea de la bărbați ($p=0,036078$). Alți autori au notat alte date, respectiv aproximativ 24% atât pentru femeile cât și pentru bărbații adulți din SUA, iar pentru populația mexicană americană 57% la femei și 26% la bărbați.[18]
- Analizând lotul de pacienți din punctul de vedere al criteriilor sindromului metabolic am găsit următoarele prevalențe: 82,65% au prezentat hipertensiune, 58,6% au fost depistați cu glicemia peste prag, 92,9% au avut circumferința abdominală crescută, 66,7% nivelul de trigliceride peste prag și 62,9% nivel al HDL colesterolului de asemenea sub prag, pacienții selectați având cel puțin trei dintre cele 5 criterii.
- Repartiția pe grupe de sex a celor cinci criterii de definire a sindromului metabolic arată o diferență semnificativă statistic între procentele de persoane hiperglicemice femei și procentele de persoane hiperglicemice bărbați. La femei procentul este semnificativ statistic mai mic ($p=0,0033850$). Media glicemiei este semnificativ mai mică la femei în comparație cu cea de la bărbați. ($p=0,003385$), corelarea care reiese fiind între sexul masculin și nivelul crescut de glicemie așa cum a demonstrat și studiul PREDATORR care a avut loc în România și prezentat în cadrul *Congresului Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice*, desfășurat la Sibiu, în perioada 21-24 mai 2014[19]. Nivelul mediu al glicemiei a fost de $99,19 \pm 15,543$ pe lot, femeile având o medie de $94,57 \pm 15,164$ iar bărbații $105,35 \pm 14,031$ mg/dL.
- Valorile mediilor nivelului de trigliceride și HDL colesterol în loturile de bărbați și de femei sunt similare, neputându-se face corelare statistică cu niciunul dintre grupuri. În

cazul HDL colesterol, depistat peste prag la 62,9% dintre pacienți, media generală a fost de $46,39 \pm 12,868$, femeile având o valoare medie a HDL colesterolului de $47,35 \pm 14,119$, iar bărbații $47,35 \pm 14,119$ mg/dL. Trigliceridele, altă componentă a sindromului metabolic au fost identificate cu o valoare medie a lotului de $226,51 \pm 190,865$, femeile cu $224,65 \pm 218,183$, iar bărbații $229,00 \pm 150,489$. Distribuția pe subgrupe în funcție de sex fiind asemănătoare. Prevalența dislipidemieii în România conform studiului PREDATORR este foarte ridicată, de 81,1%, valorile din lotul studiat apropiindu-se de acest nivel.

Disfuncția endotelială evaluată în cadrul acestui studiu la cei 70 de pacienți cu sindrom metabolic și comorbidități cu ajutorul arteriografului și prin măsurarea micro albuminuriei cuprinde două etape, prima etapă încearcă să stabilească corelații între criteriile de diagnostic al SM și parametrii cuantificați de aparat, iar cea de-a doua etapă corelații între cele patru comorbidități ale sindromului metabolic și aceiași markeri ai disfuncției endoteliale.

Determinarea funcției endoteliului prin măsurarea indicelui de augmentare atât brahial cât și aortic, măsurarea vitezei de propagare a undei de puls PWV, măsurarea RT – timpul de returnare a undei pulsatile care cu cât este mai mic cu atât aorta este mai rigidă, măsurarea PP- presiunea undei de puls, adică diferența dintre presiunea sistolică și cea diastolică, măsurarea PPao adică a presiunii în aortă, măsurarea DRA adică indicele de perfuzare coronariană în timpul diastolei, calcularea vârstei arteriale, toți acești markeri puși la dispoziție de evaluarea arteriografului s-au răspândit în ultimul timp ca fiind cele mai facile metode de investigare a disfuncției endoteliale, sute de articole din literatura de specialitate demonstrând ca studiul rigidității arteriale prin acesta metodă ne invazivă și la îndemână poate detecta precoce ateroscleroza, mecanism central al bolilor cardiovasculare.

„Studiile dovedesc fără echivoc corelația dintre viteza de propagare a undei de puls și indicele de augmentare pe deoparte și transformările structurale de origine aterosclerotică pe de altă parte” [12] Într-o meta – analiză a 17 studii care au inclus peste 15.000 de pacienți la care markerul PWV aortic a fost corelat cu rezultatele clinice s-a demonstrat că rigiditatea arterială, măsurată ca viteza undei pulsului aortic (PWV) între carotidă și arterele femurale, este un predictor al evenimentelor cardiovasculare. Riscurile relative cumulate pentru evenimente cardiovasculare totale, mortalitatea cardiovasculară, precum și toate cauzele de mortalitate au crescut semnificativ la cei din grupurile cu PWV aortic scăzut. [20]

Astfel, în prima etapă a studiului, corelații între markerii disfuncției endoteliale și cele cinci componente ale sindromului metabolic au fost subliniate de următoarele aspecte:

- Tensiunea arterială atât sistolică cât și diastolică este corelată cu PP- presiunea undei de puls, cu un $p=0,000105$ pentru presiunea sistolică și $p=0,024530$ pentru presiunea diastolică. De asemenea în cazul PP patologic, considerat normal sub 50 mmHg, s-a depistat o corelare înalt semnificativ statistică la pacienții cu glicemie modificată. Valori

apropiate de valoarea prag $p < 0,05$ tind să coreleze pacienții care prezintă circumferința abdominală crescută cu PP, diferențe semnificativ statistic putând avea într-un lot de dimensiuni mai mari.

- În ceea ce privește indicele de augmentare brahială (Aix brachial) am găsit o corelare semnificativă la pacienții cu circumferința abdominală crescută, respectiv cu obezitate abdominală $p = 0,025912$. De asemenea, 49 de pacienți din cei 70 au prezentat acest marker al disfuncției endoteliale modificat (normal $< -30\%$), disfuncția arterială fiind strâns legată de obezitate, bine știută fiind implicarea obezității în inițierea disfuncției endoteliale. Măsurarea circumferinței abdominale își dovedește astfel utilitatea nu numai în aprecierea gradului de obezitate dar și în cuantificarea riscului cardio-metabolic, luând în calcul faptul că obezitatea abdominală precede alterarea celorlalte criterii ale SM. [21]
- Indicele de augmentare aortic (Aix aortic), marker cert al rigidității aortice cu valori normale $< 24\%$, a fost depistat la 53 de pacienți dintre cei 70 din lot. Valori apropiate de semnificație, $p = 0,067376$ indică o posibilă corelare a pacienților cu circumferința abdominală crescută cu acest marker, disfuncția endotelială fiind astfel semnificativ prezentă la pacienții cu obezitate în special abdominală.
- Presiunea undei de puls din aortă, PPao se corelează semnificativ cu tensiunea $p = 0,001483$ fiind prezentă cu valori patologice adică $> 60 \text{ mmHg}$ la 39 de pacienți. PWVao, viteza de propagare a undei de puls în aortă nu a prezentat corelații semnificative statistic cu niciunul dintre criteriile SM, deși este prezent patologic adică peste 9 m/s la 45 dintre pacienți, respectiv $67,2\%$.
- RT, alt marker al disfuncției endoteliale care măsoară timpul de returnare a undei pulsatile cu valori normale peste 120 m/s este posibil corelat cu circumferința abdominală, $p = 0,057760$, valoare foarte apropiată de pragul de semnificație, având aceeași observație că probabil într-un lot mai mare de pacienți am fi atins valoarea prag. Este prezent la 56 de pacienți.
- DRA, scăderea perfuziei coronarelor din timpul diastolei este înalt semnificativ statistic corelată cu pacienții care prezintă creșteri ale valorii glicemiei peste valoarea acceptată. $P = 0,035891$.
- Microalbuminuria a adus date de corelare cu două componente ale sindromului metabolic, respectiv glicemia și circumferința abdominală, conform datelor din literatură. Alți autori au evidențiat corelarea micro albuminuriei cu patru dintre cele cinci criterii ale SM. Totuși, cuantificarea micro albuminuriei în scopul evidențierii disfuncției endoteliale rămâne un subiect controversat, în ciuda faptului că mai mulți cercetători și organizații, inclusiv OMS sugerează introducerea ei printre criteriile de diagnostic a SM.

În cea de-a doua etapa a studiului am evaluat disfuncția endotelială prin măsurarea acelorași

markeri la pacienții cu sindrom metabolic asociat cu fiecare una dintre cele patru comorbidități.

- În cazul pacientelor cu sindrom al ovarelor polichistice, din lotul de pacienți am selectat cele 40 de femei ce au participat la studiu. Dintre cele 40 de femei numai 8 au prezentat sindromul ovarului polichistic, adică 20%. Analizând asocierea dintre SOP și vârstă, am constatat că valoarea medianeii vârstei grupului din care fac parte pacientele cu SOP este diferită semnificativ statistic față de grupul pacientelor fără SOP ($p=0,00000$), având valori pentru primul grup de 41.75 ± 6.944 de ani și de 60.44 ± 6.370 de ani pentru cel de-al doilea grup, sindromul ovarului polichistic fiind caracteristic femeilor tinere aflate până la vârsta menopauzei, în special între 20-40 de ani așa cum spun și datele din literatura de specialitate. În ceea ce privește markerii disfuncției endoteliale, corelări semnificative s-au depistat în cazul PP și PPao, dar mai curând corelările țin de sindromul metabolic și nu de prezența SOP. S-a obținut un $p=0,006591$ care arată o asociere între DRA adică scăderea coronariană și pacientele cu sindrom metabolic fără SOP. De asemenea, în cazul nivelului de glicemie crescută, criteriu al SM, corelare semnificativă statistic $p=0,011708$ a prezentat grupul pacientelor cu sindrom metabolic, prezența SOP nefiind corelată direct cu niciunul dintre componente și nici cu markerii disfuncției endoteliale, aceștia PP, PPao și DRA fiind înalt semnificativi statistic în grupul pacientelor cu sindrom metabolic, lucru care subliniază încă o dată faptul că prezența tulburărilor metabolice la pacientele cu SOP se datorează sindromului metabolic, 40- 85 % dintre adolescentele cu SOP sunt supraponderale sau obeze și >60% au cel puțin o componentă a sindromului metabolic, spun datele din literatură.
- Analiza efectuată pe pacienții cu sindromul apneei în somn arată un număr de 15 persoane din cele 70 care prezintă aceasta comorbiditate, adică 21,4%. La bărbați semnificativ statistic este faptul că greutatea crescută conduce la acest sindrom ($p=0,001557$), obezitatea fiind în relație cu apneea în somn. Nivelul de glicemie peste valoarea acceptată și creșterea circumferinței abdominale la pacienții cu SAS sunt de asemenea asociate cu acest sindrom. $P= 0.001557$ în cazul corelării greutateii cu SAS, $p= 0,004221$ în cazul corelării circumferinței abdominale cu SAS și $p=0,017124$ în cazul corelării glicemiei peste prag cu SAS, date care sunt în concordanță cu cele din literatură care spun că acești pacienți au un grad de rezistență la insulină mai mare [22]. De asemenea, un studiu efectuat pe copii care prezentau tulburări respiratorii în timpul perioadei de somn au demonstrat un risc de a dezvolta sindrom metabolic de șase ori mai mare comparativ cu lotul martor (cohorta Cleveland) [23]. Sindromul de apnee în somn este asociat cu boli cardiovasculare, boli metabolice, deficitul cognitiv și posibile complicații post-operatorii, obezitatea crescând prevalența SAS. Corelarea SAS cu markerii disfuncției endoteliale există în cazul indicelui de augmentare brahială și RT, care prezintă valori foarte apropiate de valoarea prag $p<0.05$,

în loturi de pacienți în număr mai mare aceste valori fiind probabil atinse. Markerii disfuncției endoteliale au fost prezenți în următoarele procente la grupul de pacienți care au prezentat sindromul apneei în somn: micro albuminurie 20%, PP 86,7%, Aix brahial 66,7%, Aix aortic 76,3%, PPao 47,6%, PWVao 53,53%, RT 66,7%, DRA 80%, toți markerii fiind patologic prezenți. Datele despre relația dintre SAS și indicii de augmentare rezultate în urma acestui studiu, respectiv relația dintre SAS și disfuncția endotelială, este susținută de datele din literatură, prin mai multe tipuri de studii care susțin existența disfuncției endoteliale în SAS. Astfel, într-un studiu pe un grup foarte mare de pacienți apneici s-a constatat că nivelul vasodilatației mediată de flux a arterei brahiale se corelează cu simptomele respiratorii, în special la pacienții hipertensivi și la pacienții cu vârsta mai mică de 80 de ani. Această disfuncție endotelială observată la SAS este o reflectare nu numai a factorilor de risc cardiovasculari frecvent asociați cu SAS dar și a aterosclerozei preclinice sau clinice.[24]

- Hiperuricemia a fost prezentă la pacienții investigați în proporție de 32,8%. Nu s-au găsit asocieri semnificative între hiperuricemie și componentele sindromului metabolic. Dintre cei 23 de pacienți cu hiperuricemie 60,9% au fost femei comparativ cu 55,3% femei în grupul cu sindrom metabolic fără hiperuricemie. Grupul a avut o greutate medie de 86.00 ± 17.331 similară cu cea a grupului fără uricemie, iar tensiunea sistolică, cea diastolică, nivelul de HDL colesterol modificat cât și trigliceridele crescute au avut medii similare cu a pacienților doar cu sindrom metabolic și fără hiperuricemie. Corelarea cu markerii disfuncției endoteliale se poate observa în cazul indicelui de augmentare brahial și RT cu p_value foarte apropiate de valoare prag, păstrând aceeași observație, și anume că în loturi mai mari de pacienți această valoare e posibil să fie atinsă. Datele din literatură nu sunt foarte generoase în informații despre cuantificarea acestor markeri specifici și corelarea lor cu patologia, din cauza faptului că această metodă neinvazivă de evaluare a disfuncției endoteliale este abia la început de drum. Implicarea acidului uric în mecanismele hipertensiunii a fost prima dată descris de Frederick Akbar Mohamed în 1879 [25]. Ultimele studii din ultimii ani au demonstrat asocierea dintre hiperuricemie și sindromul metabolic, bolile cardiovasculare, hipertensiune, boală renală cronică și bolile cerebrovasculare deși ideea că acidul uric ar putea fi un factor de risc cardiovascular important este încă controversată.[26] Disfuncția endotelială exprimată prin indicele de augmentare brahială a fost prezentă la 56,5% din pacienții cu hiperuricemie, indicele de augmentare aortic la 77,3%, PWVao la 65,2%, DRA la 73, 9%, PP la 91,3%, PPao la 65, 2%, RT la 78, 3%, microalbuminuria la 17,4% dintre cei cu hiperuricemie. Valoarea semnificativă statistic a fost indicată de corelarea hiperuricemiei cu PP ($p=0,012614$), ceea ce ar putea susține implicarea acidului uric în hipertensiune. Diferența semnificativă între

pacienții cu ficat gras și hiperuricemie și cei fără ficat gras și hiperuricemie ($p=0,007665$), persoanele care au ficat gras non-alcoolic asociind și hiperuricemie, conform datelor statistice.

- Datele analizate în lotul de pacienți cu ficat gras non-alcoolic arată ca valoarea HDL a colesterolului sub prag se găsește în procent semnificativ statistic la pacienții cu ficat gras non alcoolic față de cei fără comorbiditate, aceasta semnificând faptul că există corelație între ficatul gras și HDL colesterol, observație care confirmă faptul deja știut că obezitatea este în relație directă cu dislipidemia. Astfel, în timp ce sindromul metabolic este un factor de risc cunoscut pentru boli cardiovasculare și este frecvent întâlnit la pacienții cu FGNA, el poate fi independent asociat cu bolile cardiovasculare, într-un studiu pe baza datelor din NHANES, FGNA a fost asociat cu boli cardiovasculare, vârsta înaintată, sexul masculin, obezitatea, diabetul de tip 2, fumatul și istoricul familial de infarct miocardic acut. Cu toate acestea, studiul nu a urmărit dislipidemia sau hipertensiunea sistemică, care ar putea crea confuzie din moment ce dislipidemia este asociată atât cu FGNA cât și cu bolile cardiovasculare. [27] O altă observație care se desprinde este aceea că indicele de augmentare aortic, deși este prezent la 30 din cei 44 de pacienți cu ficat gras non-alcoolic, este corelat cu sindromul metabolic și nu cu această comorbiditate, la pacienții cu sindrom metabolic dar fără ficat gras existând 23 din 25 de pacienți cu Aix aortic patologic ($p=0.037980$). Acest lucru demonstrat de studiul meu este susținut de un studiu efectuat pe pacienți tineri care a urmărit să demonstreze influența FGNA independent de statusul patologic al SM asupra rigidității arteriale, studiu care a concluzionat că FGNA este asociat numai cu rigiditatea arterială crescută în prezența cluster-ului metabolic. Acest lucru sugerează că rigiditatea arterială legată de prezența FGNA se bazează pe prezența profilului metabolic la adolescenți. [28]

Din totalul de 44 de pacienți cu ficat gras nonalcoholic 86,4% au prezentat valori modificate ale PP, 63,6% ale Aix brahial, 69,8% ale Aix aortic, 52,3% ale PPao, 63,6% ale PWVao, 79,5% ale RT și 77,3% ale DRA. Corelare semnificativ statistic am obținut în cazul circumferinței crescute care se corelează puternic cu pacienții cu ficat gras non-alcoolic, subliniind încă o dată legătura cu obezitatea. ($P=0,52346$)

În lotul de studiu 18 pacienți din cei 70 au prezentat două sau chiar trei comorbidități, respectiv 16 (22,8%) cu două comorbidități și 2 (2,8%) pacienți cu trei comorbidități, 52 (74,2%) de pacienți având o singură comorbiditate. În lotul de studiu au participat 40 de femei și 30 de bărbați cu vârste cuprinse între 23-76 de ani.

- Principalele observații care se desprind din compararea markerilor de disfuncție endoteliale și a criteriilor de diagnostic al sindromului metabolic în funcție de numărul de comorbidități constau în faptul că pacienții care asociază 3 comorbidități au greutate mai

mare semnificativ statistic ($p=0.000068$), de asemenea au și circumferința abdominală mai mare semnificativ statistic ($p=0,000114$). Obezitatea abdominală prin efectele sale inflamatorii și aterogene care influențează negativ endoteliu, reprezintă un factor de risc cu impact major asupra bolilor cardiovasculare, lucru subliniat și de studiul meu. Disfuncția endotelială poate fi corelată atât prin indicele de augmentare brachial cât și cel aortic cu grupul cu o singură comorbiditate (markerul disfuncției endoteliale Aix brahial este semnificativ pentru grupul cu o comorbiditate $p=0,007917$) și (markerul disfuncției endoteliale Aix aortic este semnificativ pentru grupul cu o comorbiditate $p=0,047181$), sugerând faptul că sindromul metabolic în sine stă la baza disfuncției endoteliale. Markerul DRA este semnificativ pentru grupul cu 3 comorbidități. ($p=0,000296$) sugerând scăderea perfuziei coronare cu atât cu cât sunt asociate mai multe comorbidități, la fel și vârsta arterială are tendința de creștere cu cât sunt prezente mai multe comorbidități. Valorile ce se aproprie de prag ce pot indica o posibilă diferență semnificativă pentru HDL colesterol sunt sugestive pentru grupul cu 3 comorbidități.

- În ceea ce privește microalbuminuria, după cum s-a observat din datele statistice ale lotului pe care l-am studiat, microalbuminuria nu este corelată semnificativ cu comorbiditățile sindromului metabolic, în schimb date înalt semnificativ statistic indică legătura dintre prezența glicemiei crescute și a circumferinței abdominale crescute și microalbuminurie, cu un $p=0.017354$ în cazul glicemiei și un $p=0.044064$ în cazul circumferinței abdominale crescute, date care confirmă legătura dintre obezitate și insulinorezistență, adică dintre microalbuminurie și sindromul metabolic. Mecanismul exact prin care microalbuminuria este asociată cu bolile cardiovasculare nu este bine înțeles, prezența ei la pacienții ne diabetici pare a fi mai curând un semnal că vascularizația rinichiului, în special endoteliul, nu funcționează normal. Disfuncția endotelială este prezentă la pacienții diabetici [29], iar gradul disfuncției endoteliale coronariene pare a fi mai mare la pacienții cu micro albuminurie [30]. Datele din literatura de specialitate arată că asocierea aparentă dintre creșterea moderată a micro albuminuriei și bolile cardiovasculare este în parte legată de un profil al factorilor de risc la pacienții cu diabet zaharat și fără astfel: într-un studiu de aproape 1100 de adulți care nu au avut diabet zaharat sau hipertensiune arterială, microalbuminuria a fost asociată cu vârsta înaintată, creșterea tensiunii arteriale sistolice și a markerilor inflamatorii. Corelații au mai fost demonstrate între microalbuminuria și valorile peste prag ale LDL colesterolului într-un studiu a 1160 de pacienți cu diabet zaharat și între micro albuminurie și calcifierea arterelor coronare și carotide la pacienții cu diabet și funcție renală păstrată [31].

CAPITOLUL V CONCLUZII

1. În studiul clinic realizat pe lotul de pacienți diagnosticați cu sindrom metabolic și cele patru comorbidități, sindrom al ovarelor polichistice, sindromul apneei în somn, hiperuricemie și ficat gras non-alcoolic s-a observat o distribuție pe sexe ușor asimetrică, femeile fiind mai afectate decât bărbații, vârsta medie a lotului fiind de 57,67 de ani și intervalele de vârstă cu cele mai multe cazuri fiind 50-60 și 60-70 de ani, segmentele de vârstă cele mai afectate de patologia cardiovasculară, diagnosticul precoce al disfuncției endoteliale fiind necesar astfel pentru prevenție.
2. În lotul de pacienți din punctul de vedere al criteriilor sindromului metabolic au fost prezente următoarele prevalențe: 82,65% au prezentat hipertensiune, 58,6% au fost depistați cu glicemia peste prag, 92,9% au avut circumferința abdominală crescută, 66,7% nivelul de trigliceride peste prag și 62,9% nivel al HDL colesterolului de asemenea sub prag, pacienții selectați având cel puțin trei dintre cele 5 criterii. Aceste procente sunt similare cu alte studii, mai puțin în ceea ce privește circumferința abdominală care se află în cadrul acestui studiu în procent mai mare.
3. În lotul studiat s-a observat o corelare semnificativă a circumferinței abdominale crescute la femei față de bărbați, datele din literatură notând și date similare și date diferite.
4. 92,9% din pacienți au prezentat circumferința abdominală crescută, subliniind importanța prevalenței îngrijorătoare a obezității în rândul populației.
5. Repartiția pe grupe de sex a celor cinci criterii de definire a sindromului metabolic arată o diferență semnificativă statistic între procentele de persoane hiperglicemice femei și procentele de persoane hiperglicemice bărbați. La femei procentul este semnificativ statistic mai mic. ($p=0,0033850$), bărbații fiind în procent mai mare cu glicemie alterată, lucru susținut și de alte studii.
6. Distribuția pe sexe a nivelului patologic de trigliceride și HDL colesterol este similară în lotul studiat, incidența lor fiind apropiată de incidența citată în alte studii. (studiul PREDATORR)
7. Prevalența comorbidităților în lotul de studiu a fost următoarea: din cei 70 de pacienți cu sindrom metabolic, 44 (62,8%) au fost diagnosticați cu ficat gras non-alcoolic, 23 (32,8%) cu hiperuricemie, 15 (21,4%) cu sindromul apneei în somn și 8 (11,4%) pacienți cu sindromul ovarelor polichistice. Prevalența respectă prevalențele găsite în rândul populației generale din literatura medicală, cu observația că în cazul ficatului gras non-alcoolic procentul din lotul meu a fost mai ridicat.
8. Asocieri semnificativ statistic între criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic și markerii disfuncției endoteliale s-au observat în cazul tensiunii sistolice și diastolice arteriale corelate cu presiunea undei de puls PP și presiunea undei de puls PPao; în cazul

circumferinței abdominale, aceasta s-a corelat cu indicele de augmentare brahial Aix brahial, indicele de augmentare aortic Aix aortic și RT; glicemia crescută a fost asociată cu DRA, scăderea perfuzării coronariene. Astfel, aceste componente ale sindromului metabolic printre care și circumferința abdominală își dovedesc eficacitatea și în calcularea riscului cardio-metabolic.

9. Așa cum susțin și datele din literatură, analiza efectuată pe grupul de pacientele care prezintă sindrom metabolic și sindrom al ovarelor polichistice a demonstrat semnificativ statistic că acest sindrom apare la femeile tinere, aflate până la vârsta menopauzei. De asemenea prin asocierea markerilor disfuncției endoteliale cu acest sindrom, semnificativ statistic s-au obținut corelații negative între PP, PPao și DRA, în sensul că disfuncția endotelială este apanajul sindromului metabolic și nu al sindromului ovarului polichistic.
10. Sindromul apneei în somn induce disfuncție endotelială conform rezultatelor obținute în acest studiu, observație susținută și de alte câteva studii care s-au făcut pe această temă dar independente de sindromul metabolic. Astfel, există asocieri semnificative certe între indicele de augmentare brahială și RT și sindromul apneei în somn.
11. Sindromul apneei în somn se asociază la bărbați cu greutatea crescută, deci cu obezitatea.
12. Sindromul apneei în somn se asociază cu nivelul crescut de glicemie, așa cum arată și literatura de specialitate și se asociază și cu creșterea circumferinței abdominale, observație care impune ca persoanele obeze și hiperglicemice să fie suspectate de acest sindrom posibil mult sub diagnosticat.
13. Deși unele studii din ultimii ani demonstrează implicarea hiperuricemiei, respectiv al acidului uric în sindromul metabolic, totuși studiul meu nu asociază semnificativ statistic componentele sindromului metabolic cu hiperuricemia. Corelația semnificativă a fost între markerul PP și hiperuricemie ceea ce ar explica implicarea acidului uric în hipertensiune conform observațiilor unor cercetări. Rolul acidului ca factor de risc cardiovascular rămâne controversat.
14. Hiperuricemia poate induce disfuncție endotelială conform corelării foarte apropiate de valoarea prag dintre indicele de augmentare brahială și RT, markeri ai lezării endoteliale și nivelul crescut de acid uric, cu observația că pe loturi mai mari de pacienți această valoare e posibil să atingă valoarea prag de semnificație statistică.
15. S-a observat o corelație importantă între pacienții cu hiperuricemie și ficat gras non-alcoolic.
16. În grupul de pacienți care prezintă ficat gras non-alcoolic s-a observat asociere semnificativ statistic între circumferința abdominală crescută și această afecțiune, lucru care întărește concluzia că măsurarea circumferinței abdominale aduce date importante în cuantificarea riscului cardiovascular, metabolic și al comorbidităților asociate.

17. Corelații puternice s-au obținut și între indicele de augmentare aortică care măsoară rigiditatea aortei și pacienții cu sindrom metabolic dar fără ficat gras non-alcoolic, ceea ce sugerează că disfuncția endotelială apare în contextul sindromului metabolic și nu al acestei comorbidități, observație susținută și de datele din literatura recentă.
18. La pacienții din lot s-a constatat că greutatea este corelată puternic cu numărul de comorbidități, adică, cu cât greutatea este mai mare, cu atât asociază mai multe comorbidități, respectiv maxim 3. Nu au fost în lot pacienți care să asocieze toate cele patru comorbidități.
19. Date statistice semnificative s-au obținut și prin asocierea circumferinței abdominale cu numărul de comorbidități, în strânsă legătură cu greutatea, pacienții cu circumferința abdominală mărită asociind 3 comorbidități.
20. Nivelul patologic al HDL colesterolului este corelat statistic cu pacienții care asociază 3 comorbidități.
21. Disfuncția endotelială a fost asociată la pacienții cu o singură comorbiditate și demonstrată prin asocierea indicelui de augmentare atât brachial cât și aortic, sugerând faptul că adăugarea altor comorbidități nu influențează lezarea endoteliului față de comorbiditatea deja existentă.
22. Markerul DRA se corelează semnificativ cu grupul pacienților cu 3 comorbidități, arătând faptul că perfuzarea coronară scade cu atât cu cât sunt mai multe comorbidități.
23. Vârsta arterială, alt marker măsurat, semnificativ statistic “îmbătrânește” cu cât comorbiditățile sunt în număr mai mare.
24. Cuantificarea micro albuminuriei a adus date semnificativ statistic cu corelarea ei cu componentele sindromului metabolic, respectiv cu glicemia și cu circumferința abdominală, datele din literatură venind în sprijinul acestei observații cu amendamentul că alți autori au găsit corelații cu mai multe criterii ale sindromului metabolic decât a demonstrat acest studiu.
25. În ciuda datelor din literatură și a demonstrațiilor altor autori, în studiul meu nu am găsit corelații semnificative din punct de vedere statistic între micro albuminurie și disfuncția endotelială, poate și din cauza numărului mic de pacienți din lot care au prezentat această anomalie.
26. Rolul medicului de familie este primordial în depistarea pacienților aflați la risc, atât cardiovascular, metabolic cât și în depistarea comorbidităților aferente. Posibilitatea facilă prezentată în această lucrare de a măsura parametrii care indică disfuncția endotelială implicată în atâtea patologii diverse și stabilirea grilei de risc fiind cert necesară în fiecare cabinet de medicină de familie. De asemenea își dovedeste utilitatea pentru luarea măsurilor de prevenție, educaționale, modificare a stilului de viață și măsurile terapeutice

care se impun, în scopul pe care fiecare dintre noi îl avem ca medici și anume acela de a îmbunătăți starea de sănătate a semenilor noștri.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. http://www.who.int/nmh/countries/rou_en.pdf?ua=1 20141.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
3. Alberti KGM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
4. <http://www.rhnp.org/cardiovascular-disease-statistics/> 2015
5. Alberti KGM, Zimmet P. Metabolic syndrome Nomenclature, Definition, and Diagnosis. În Krentz Aj, Wong ND (eds). *Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease Epidemiology, Assessment, and Management*. New York Informa Healthcare 2007 1-15.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988 Role of Insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 1595-1607.
7. Campion J, Milagro FJ, Martinez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev* 2009; 10 383-92.
8. NCEP. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
9. Stehouwer CDA, Nauta JJ, Zeldenrust GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;340:319-23.
10. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension - The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of The European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC); G. Mancia et al.; *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105 – 1187.

11. Clinical Applications of arterial stiffness : definitions and reference values. (O'Rourke, M. R., Staessen, J. A., Vlachopoulos, C. et al; American Journal of Hypertension, 2002, 15; 426 – 444.
12. Davies, J. I., Struthers, A. D. : Journal of Hypertension 21:463 - 472; 2003
13. Clinteai Science 2003; 104:247-252
14. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. JAMA 1999; 282:2149.
15. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ 1998; 316:1043.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937.
17. . Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. – Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, J.Amer. Med. Assoc., 2002, 16; 287: 356-359;
18. Nirandeeep Rehill, Charles R. Beck, Karen Rowland Yeo and Wilfred W. Yeo, The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness, British Journal of Clinical Pharmacology, Volume 61, Issue 6, pages 767–773, June 2006
19. <http://www.societate-diabet.ro/comunicat%20rezultate%20PREDATORR%20-%2021%20mai%202014.php>
20. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1318.
21. Cameron AJ, Boyko EJ, Sicree RA, et al. Central obesity as a precursor to the Metabolic Syndrome in the AusDiab study and Mauritius. Obesity 2008; 16:2707-16.
22. Barcelo A, Barbe F, Peria M. Thorax 2008
23. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL. Am J Respir Crit Care Med 2007.
24. Jean-Philippe Baguet, Gilles Barone-Rochette¹, Jean-Louis Pépin, Syndrome d'apnées obstructives du sommeil, hypertension artérielle et artère, La Presse Médicale, Volume 38, Issue 4, April 2009, Pages 627–632

25. Mohamed FA: On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1: 399–401, 187
26. Relatiile dintre acidul uric seric, disfunctia endoteliala si severitatea hipertensiunii arteriale-rolul allopurinolului ; Andreea Simona Hodorogea, Alexandru Campeanu, Valentina Uscătescu, Ioan Tiberiu Nanea; *Revista Societatii de Medicina Interna*, Nr.2 din luna aprilie 2015
27. , Sunil G Sheth, MD, Sanjiv Chopra, MD, MACP Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults, 2015 UpToDate.
28. Importance of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents, Rae-Chi Huang, Lawrence J. Beilin, Oyekoya Ayonrinde, Trevor A. Mori, et al. *Hepatology* 2013; 58: 1306-1314)
29. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340:319
30. Cosson E, Pham I, Valensi P, et al. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries. *Diabetes Care* 2006; 29:107.
31. Moderately increased albuminuria (microalbuminuria) and cardiovascular disease, George L Bakris, 2015, UpToDate.

