

Sindromul metabolic: de la inflamație la aterotromboză

Metabolic syndrome: from inflammation to atherothrombosis

Dr. ADORATA ELENA COMAN¹, Asist. Univ. Dr. CYNTHIA PETROVANU¹, Dr. G. MURARIU², Prof. Dr. RODICA PETROVANU¹

¹Catedra de Medicină de Familie, UMF Gr. T. Popa, Iași

²Cabinet Individual Medicina de Familie, Iași

REZUMAT

Leziunile aterosclerotice pot fi considerate ca o formă particulară de răspuns inflamator, cu caracter de apărare, care nu s-a stins, ci a evoluat spre un proces patologic.

Inițierea mecanismelor imun-inflamatorii se realizează pe două căi: 1. stimularea imunologică prin antigene proprii modificate (LDL oxidate, LDL modificate); 2. reacție încrucișată față de antigene exogene modificate (bacteriene, virale).

Am analizat, într-un studiu personal, elemente lipoproteice, markeri de aterogenitate și markeri inflamatori, într-o populație de obezi cu sindrom metabolic, și am constatat corelația semnificativă dintre sindromul metabolic și markerii inflamației, chiar și în lipsa asocierii cu valorile crescute ale lipidelor clasice (colesterol total, LDL col).

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, LDL

ABSTRACT

Atherosclerotic lesions can be considered a special form of inflammatory response, that has a defensive character, and that has not disappeared, but has evolved towards a pathologic process.

The initiation of immun-inflammatory mechanisms takes place in two ways: 1. immunologic stimulation through self-modified antigens (oxidized LDL, modified LDL); 2. crossed reaction to modified exogenous antigens (bacterial, viral)

We analysed, in a personal study, lipoproteic elements, atherogeneity markers and inflammatory markers on a population of obese with metabolic syndrome and we observed the important correlation between metabolic syndrome and the inflammation's markers even in absence of high levels of typical lipids (total cholesterol, col LDL).

Key words: metabolic syndrome, LDL

Sindromul metabolic este o acumulare de factori de risc ai aterosclerozei și diabetului de tip 2 care se agregă în jurul unui element comun: obezitatea abdominală. În acest sindrom se

exprimă toate elementele fiziopatologice ale ateromatozei: dislipidemia, disglucemia, agregarea plachetară-tromboza, inflamația și fibroza. □

LEZIUNILE ATEROSCLEROTICE – MODEL DE INFLAMAȚIE

Leziunile aterosclerotice pot fi considerate ca o formă particulară de răspuns inflamator, cu caracter de apărare, care nu s-a stins, ci a evoluat spre un proces patologic. Această teorie susține probabilitatea intervenției proceselor imune în inițierea leziunilor endoteliale.

Inițierea mecanismelor imun-inflamatorii se realizează prin două mecanisme:

- stimularea mecanismului imun prin antigene proprii modificate (LDL oxidate, LDL modificate);
- reacție încrucișată față de antigene exogene modificate (bacteriene, virale). □

DISLIPIDEMIA

Implicarea lipoproteinelor în aterogeneză este foarte importantă, dar neuniformă (2,3,4). LDL reprezintă principalul donator de colesterol pentru peretele arterial, atunci când sunt oxidate sau glicate (5,6,7).

Fenotipul B cu LDL mici și dense și (Lp(a)) au valoare predictivă pentru evoluția bolilor cardiovasculare, deoarece sunt cele mai aterogene prin ușurința cu care sunt oxidate (4). Studiile CLASS și MARS confirmă aterogenitatea Lp(a) chiar în contextul valorilor normale ale TG (trigliceride) (sub 150 mg%), datorită efectului antifibrinolic și protrombotic (8,9). Grundy (11) caracterizează „triada lipidică” a sindromului metabolic prin:

LDL mici și dense, TG crescute moderat și HDL scăzute.

LDL oxidat este implicat în reacția imun-alergică, ca autoantigen. La nivelul plăcii de aterom, receptorii pentru oxLDL sunt over-exprimați. În intima arterială oxLDL este prezentat limfocitului T.

Steinberg și colab. au elaborat teoria lipidică a aterogenezei, în care LDL oxidat (modificat) are rol central în formarea și creșterea leziunilor aterosclerotice (figura 1). Treapta inițială a oxidării LDL are loc la trecerea LDL nativ prin endoteliu, sau imediat subintimal (LDL minim oxidat); această peroxidare este dependentă de mici cantități de cupru și fier și poate fi prevenită prin antioxidanți (vitamina E, probucol). În continuare, macrofagele sunt responsabile de convertirea LDL minim oxidat, în LDL înalt oxidat (highly oxidized LDL) (1,2).

Particulele de LDL modificate (acetilate, malonilate, succinilate, peroxidate, glicozilate, sau cuplate cu proteoglicani) sunt captate cu predilecție de către macrofage. Aceste modificări pot afecta fie componentele lipidice, fie apo-proteina B.

Leziunile de ateroscleroză au o dinamică evolutivă (figura 2). Tromboza accelerează aterogeneza, dar procesele celulare inflamatorii de la nivelul plăcii și interacțiunea lor cu LDL oxidate, precum și efectele hemodinamice sau biochimice ale factorilor de risc, vor determina ritmul de progresie al acesteia. □

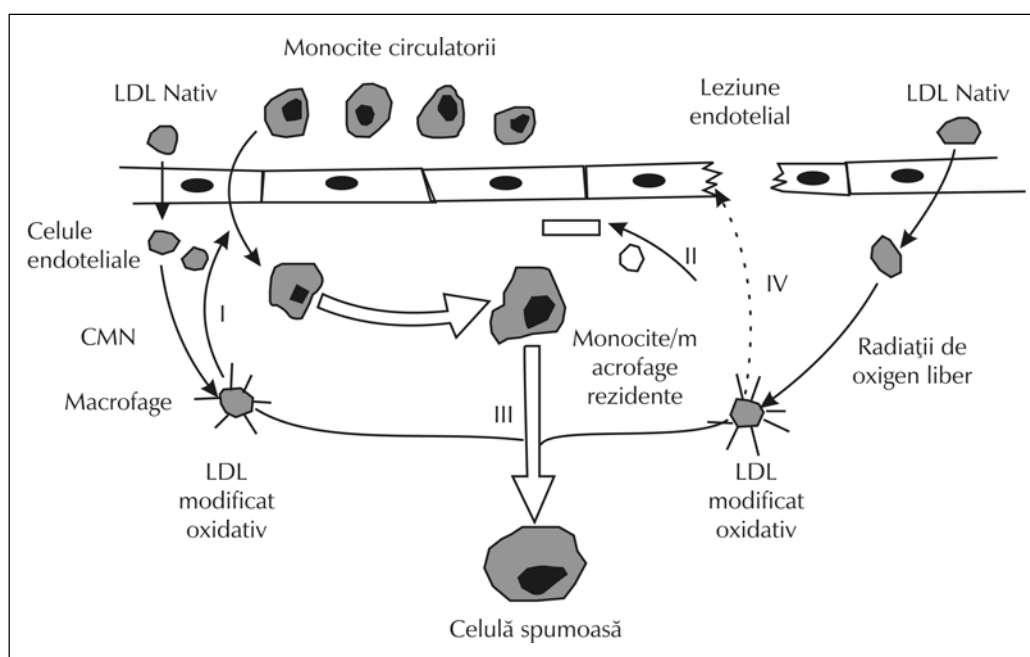


Figura 1. Rolul particulelor de LDL modificat în procesul de aterogeneză (după Steinberg)

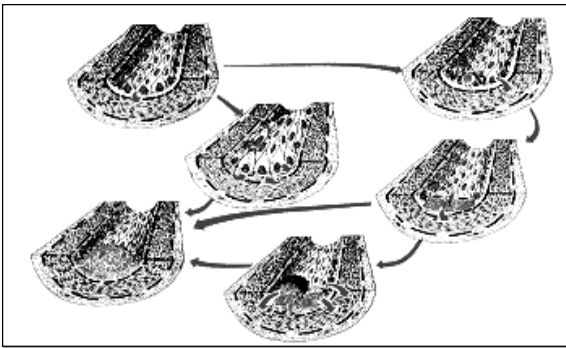


Figura 2. Evolutivitatea leziunilor aterosclerotice

INFLAMAȚIA CELULARĂ

Inflamația celulară diferă cantitativ și calitativ în placa de aterom stabilă, față de cea instabilă (macrofage, celule spumoase, limfocite T și mastocite activate). Macrofașul activat eliberează metallo-proteinaze cu rol în degradarea fibrelor de collagen și subțierea plăcii de aterom. Limfocitele T activate eliberează interferon λ , cu aceleași efecte.

Transformarea monocitelor în macrofage are loc printr-o serie de procese succesive, complexe, în care este implicat inițial LDL oxidat minimal; acesta induce în celulele endoteliale expresia unei proteine chemo-atractive pentru monocite MCP-1 (monocyte chemotactic protein), prin care se reglează recrutarea monocitelor și aderarea lor la regiunile susceptibile ale endoteliului. Aderarea monocitelor este mediată de o serie de glicoproteine („molecule de adeziune”).

Macrofagele activate sau celulele spumoase, produc o multitudine de substanțe biologice, responsabile de progresia leziunilor, astfel:

- *substanțe mitogene*:
 - PDGF (platelet derived growth factor);
 - TGF alfa și beta (transforming growth alpha and beta)
 - IL-6 (interleukina – 6)
 - FGF (fibroblast growth factor);
- *proteaze* (colagenaze, elastaze) – favorizează fisura plăcii;
- *factor tisular* – induce tromboeneză locală.

Distrucția macrofagelor, secundară acumulării în exces de LDL oxidat, determină eliberarea de radicali liberi (ROS) și LDL oxidat, în peretele vascular, ceea ce va accentua leziunile endoteliale (7). Activarea endoteliului amplifică și autoîntreține inflamația: VCAM-1, ICAM-1, E-selectină, IL-6, IL-8. Placa turnantă a acestor procese fiziopatogenice este reprezentată de CRP care se transformă din pentamer în monomer și activează procesele distructive de la nivelul endoteliului:

- A. disfuncție;
- B. activare;
- C. formarea plăcii;
- D. ruptura plăcii.

În lumina celor enunțate mai sus, s-au sistematizat principalii markeri serici ai inflamației și aterosclerozei: CRP ultrasensibilă (CRP_{us}), metaloproteinaza 9, activitatea factorului nuclear κ B (FN - κ B) și cei ai proceselor de oxidare: LDL oxidate, nitrotirozina urinară, producția monocitară de superoxid (9,10,11). □

FIBROZA – TROMBOZA ȘI ÎNCHIDEREA CERCULUI VICIOS – INFLAMAȚIA

Celulele musculare proliferate dobândesc proprietăți similare macrofagelor și o parte dintre CMN înglobând LDL oxidat, se transformă în celule spumoase (5,6).

Răspunsul endoteliilor la o varietate de stimuli, nu implică neapărat modificări structurale (necroză, denudare), ci se traduce prin modificări mai subtile ale funcției (disfuncție endotelială). Astfel, diversele citokine (interleukina-1), produse de monocite/macrofage, induc modificări funcționale, proinflamatorii și protrombotice.

Agregarea plachetară duce la eliberarea, din granulațiile acestora, a numeroase substanțe: (serotonină, tromboxan A₂, adenozină) implicate în cascada coagulării, precum și mulți factori, care promovează migrarea și proliferarea celulară.

Sistemul coagulare-fibrinoliză-trombocite participă la toate etapele aterogenezei, dar cel mai pregnant în stadiile avansate, care au corespondență clinică (figura 3).

Alături de profilul lipidic aterogen specific, în sindromul metabolic există modificări protrombotice caracteristice: cresc PAI-1 și alți factori de coagulare (fVII și fVIII), modificări plachetare (hiperagregabilitatea plachetară) și a prostaglandinelor. Aceste perturbări sunt corelate cu ceilalți factori de risc: HTA, dislipidemia cu hiperTG, DZ, stres oxidativ.

Menționăm în mod special creșterea PAI-1, care se corelează mai puțin cu glicemia și mai mult cu obezitatea androidă și hiperTG, insulino-rezistență, prin sinteză crescută la nivel hepatic. Ca urmare a sintezei crescute de PAI-1, crește turn-over-ul de fibrinogen și fibrinoliza bazală. Acest lucru determină creșterea substratului de fibrinogen, fibrină (2).

Fibrinogenul și compușii săi sunt componente importante ale leziunilor aterosclerotice, în care pătrund prin infiltrare, după care, datorită complexării cu LDL, factor XIII și fibronectina devin insensibili la acțiunea enzimelor plachetare.

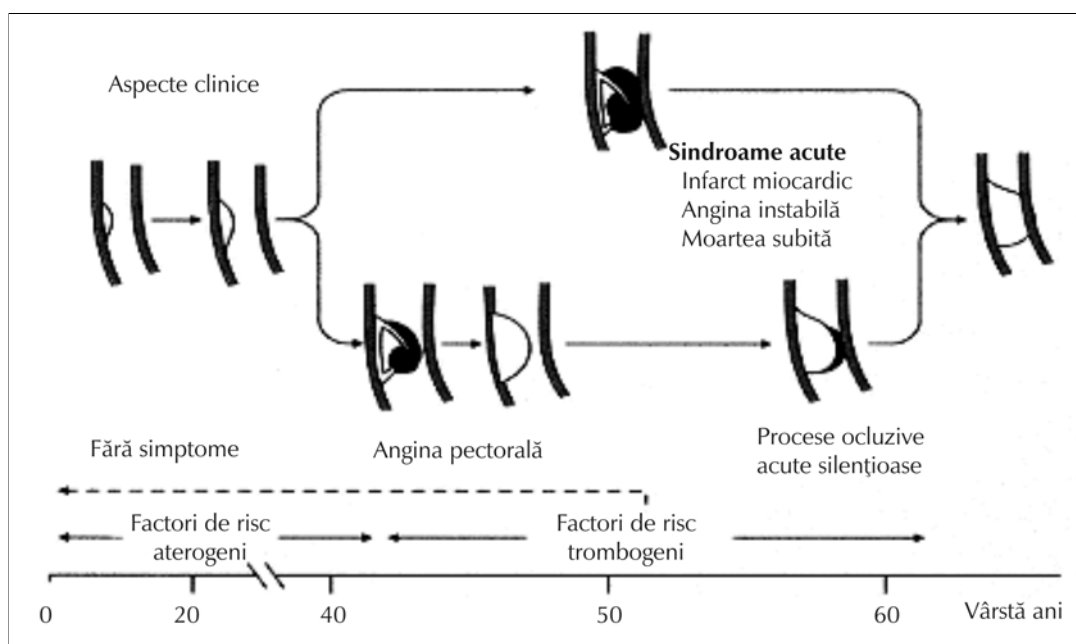


Figura 3. Aspecte ale stenozării vaselor

Mai mult, în sindromul metabolic, diabet fibrinogenul și fibrina se glicolizează și nu mai pot fi degradate. Hiperlipidemiile modifică comportamentul plachetelor amplificând aderarea, agregarea și reacția de eliberare (8), cresc sinteza plachetară de tromboxan A2 (2).

Prezența lipoproteinei a, Lp(a), cu structură asemănătoare plasminogenului, are rol protrombotic, dar și proinflamator. □

REPERE ALE INFLAMAȚIEI ÎN SINDROMUL METABOLIC

Sindromul metabolic și, implicit diabetul tip 2, este reprezentat prin dislipidemia specifică, caracterizată de creșterea trigliceridelor, scăderea HDL colesterolului și particule de LDL cu alterarea compoziției acestora. Exprimarea acestui risc combinat s-a materializat în măsurarea nonHDL

colesterol, colesterolul total – HDL colesterol, și este expresia tuturor lipoproteinelor care conțin apoproteina B100, aterogenică. Un reper asemănător, dar cu valoare ponderală, este raportul de aterogenitate propus de studiul Framingham, colesterol total/HDL colesterol.

Studiul de față este un studiu cross-sectonal, de tip caz-control și a analizat diverse repere serologice ale aterosclerozei și inflamației din ateroscleroză pe un lot de studiu (pacienți cu sindrom metabolic cu sau fără boală cardio-vasculară și un lot martor fără sindrom metabolic). Elementele analizate au fost: Lp(a), fibrinogenemia, CRP (calitativ), nonHDLcol, col/HDLcol.

Lipoproteina a

Valoarea medie a Lp(a) este semnificativ diferențiată la cele două loturi (lot 2 – 4,03 % / lot 1 – 7,96 %, $p < 0,001$) (figura 4).

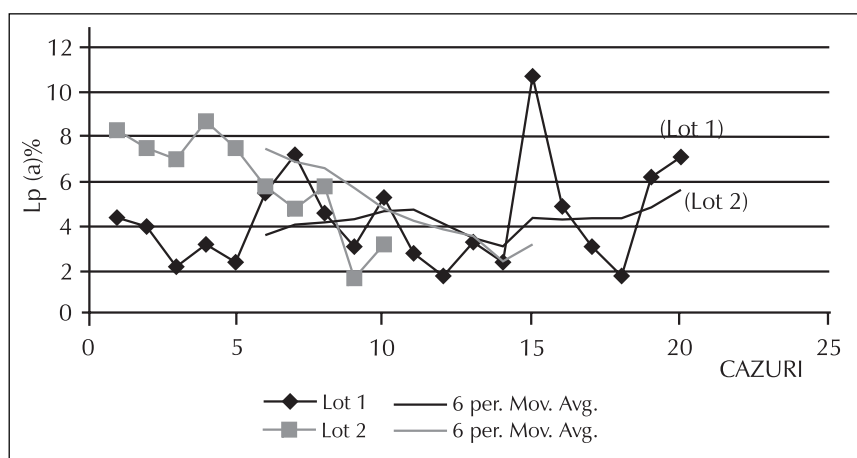


Figura 4. Valorile medii și distribuția pe cele două loturi a Lp(a)

Tabelul 1. Valorile medii ale lipoproteinelor determinate electroforetic

Lot	Lp(a) (%)	LDL (%)	LDL-Col (mg/dl)	non-HDL-Col (mg/dl)
Lot 1	3,26	49,3	159,60	175,06
Lot 2	9,56	43,65	162,19	190,33
Semnificație (p)	p < 0,001	NS	NS	p < 0,02

Am comparat valorile medii ale Lp(a) cu valoarea medie a concentrației non-HDL-Col, care corespunde VLDL, IDL și LDL (figura 5). Concentrația nonHDLcol pentru cele două loturi este în favoarea lotului 2 (tabelul 1).

La ambele loturi prezența Lp(a) se corelează cu prezența BCV (lot 1 – p<0,05; lot 2 – p<0,001) și mai ales cu antecedentele heredo-colaterale de BCV (lot 1 – p<0,0001; lot 2 – p<0,00001).

Markeri de aterogenitate: nonHDLcol, col/HDLcol

Am studiat valorile medii ale nonHDL colesterol pe un grup de pacienți care prezintă sindrom metabolic (lot 2, studiu comparativ caz – control) și, concomitent, distribuția pe terțile.

Din compararea valorilor medii ale nonHDLcolesterol se constată că diferența este semnificativă pentru lotul de studiu; valoarea mediei nonHDL colesterol pentru lotul 2 este semnificativ mai mare decât în lotul martor (224,29 mg/dl față de 193,8 mg/dl)(figura 6).

Compararea valorilor medii ale raportului col/HDL colesterol arată diferențe semnificative,

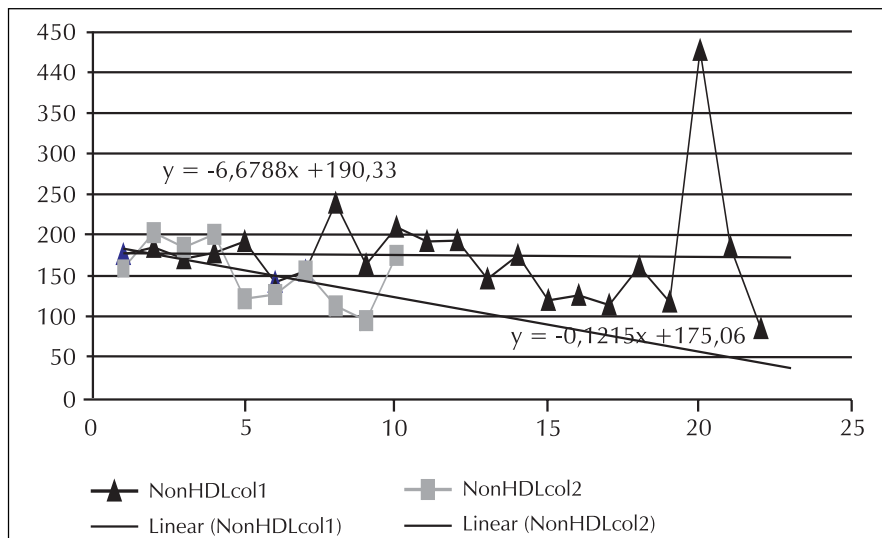


Figura 5. Valorile medii ale nonHDLcol (mg/dl), comparativ lot 1 cu lot 2

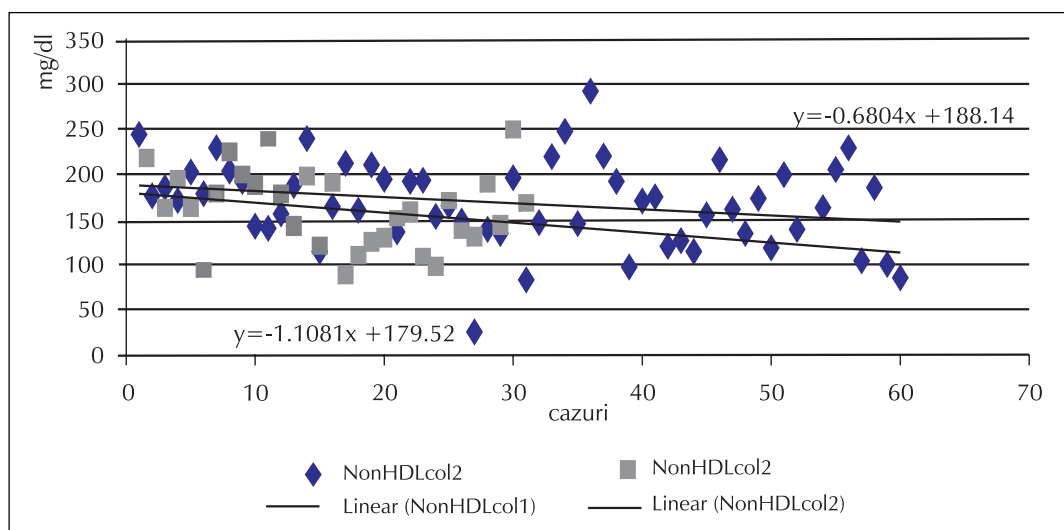


Figura 6. Mediile nonHDLcol pentru cele două loturi

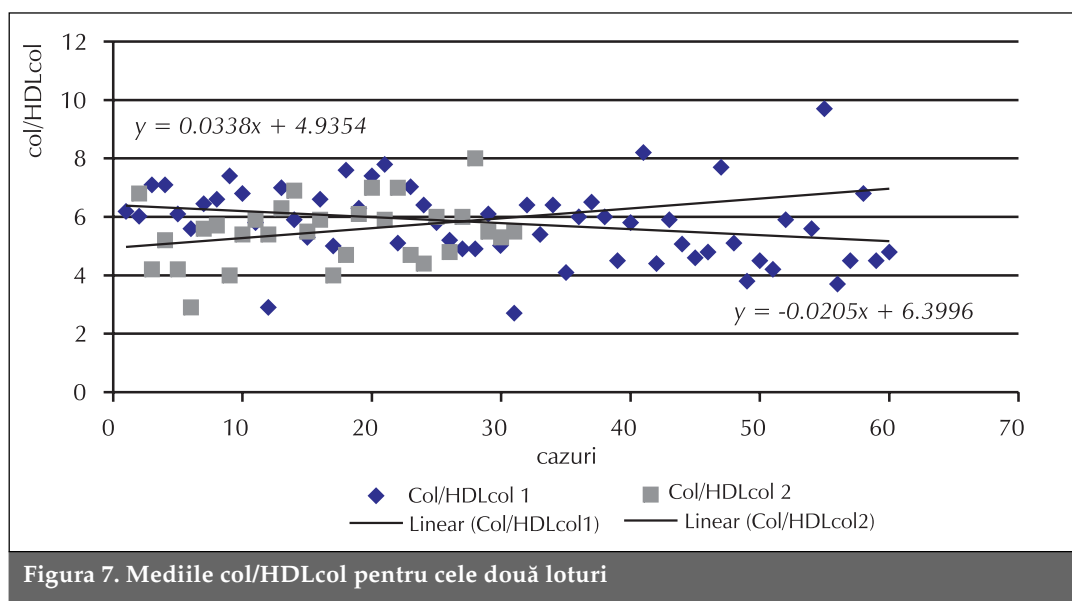


Figura 7. Mediile col/HDLcol pentru cele două loturi

valoarea mediei raportului din lotul 1 este mai mare decât în lotul 2 de studiu (6,59 vs. 4,65) (figura 7).

Compararea terțilelor celor două repere ale dislipidemiei aterogene nu evidențiază modificări semnificative între cele două loturi de studiu (tabelul 2).

Tabelul 2. Distribuția pe terțile a indicatorilor de aterogenitate

NonHDL colesterol	Lot 1	Lot 2	p
T1	16%	17,9%	-
T2	25,67%	43,64%	0,05
T3	58,33%	38,46%	0,23
Col/HDL colesterol			
T1	6,66%	-	
T2	23,34%	46,2%	0,11
T3	70%	53,8%	0,01

Pornind de la premisele stabilite în partea inițială a studiului, acelea că populația de studiu cu sindrom metabolic are drept caracteristică a dislipidemiei **valoarea mare a trigliceridelor și scăderea HDL colesterolului**, acest lucru se exprimă și prin valoarea mai mare a mediei nonHDL colesterolului, pentru lotul de studiu față de lotul martor (figura 7).

Deși nu există diferențe semnificative în ceea ce privește media nonHDL colesterol, pentru cele două loturi, menționăm asocierea dintre nonHDL colesterol >126 mg/dl și trigliceridele > 200 mg/dl, în lotul de studiu – **96%**, în lotul martor – **68%**.

ATPIII-NCEP recomandă ca nonHDL colesterol să fie luat drept țintă de tratament atunci când trigliceridele depășesc 200 mg/dl, în special la

pacienții cu diabet sau sindrom metabolic. Fiind simplu de efectuat și mai stabil decât trigliceridele, a căror valoare variază de la o zi la alta odată cu dieta, acest parametru este util în monitorizarea riscului cardiovascular. Calcularea valorilor integrate în săptămâni, luni poate fi un reper util asupra metabolismului lipoproteinelor, dat fiind că *nonHDLcol*, integrează mai multe fracțiuni LP: VLDL, IDL, LDL.

Valoarea țintă recomandată de ATPIII-NCEP este de 130 mg/dl.

Raportul col/HDLcol este un reper utilizat pentru cuantificarea riscului cardiovascular în asociere cu ceilalți indicatori ai dislipidemiei și exprimă atât creșterea colesterolului, cât și scăderea HDL colesterolului. Valori mai mari de 5 reprezintă valori patologice. □

REPERE INFLAMATORII SPECIFICE: FIBRINOGEN, CRP

Am comparat valorile medii ale fibrinogenemiei în populația de studiu și martor. Se constată că există o diferență între valorile medii ale fibrinogenemiei celor două loturi, 1 și 2 (3,12 mg/dl – lot 1 vs. 4,28 mg/dl – lot 2) (figura 8).

Între cele două loturi se observă diferențe semnificative care completează definirea sindromului metabolic pentru lotul de romi.

Proteina C reactivă este un marker important al aterogenezei, dar are valoare numai determinarea cantitativă și se consideră terțila superioară ca factor de risc cardiovascular. Studiul de față a determinat CRP calitativ, rezultatele obținute eavând semnificație clinică. □

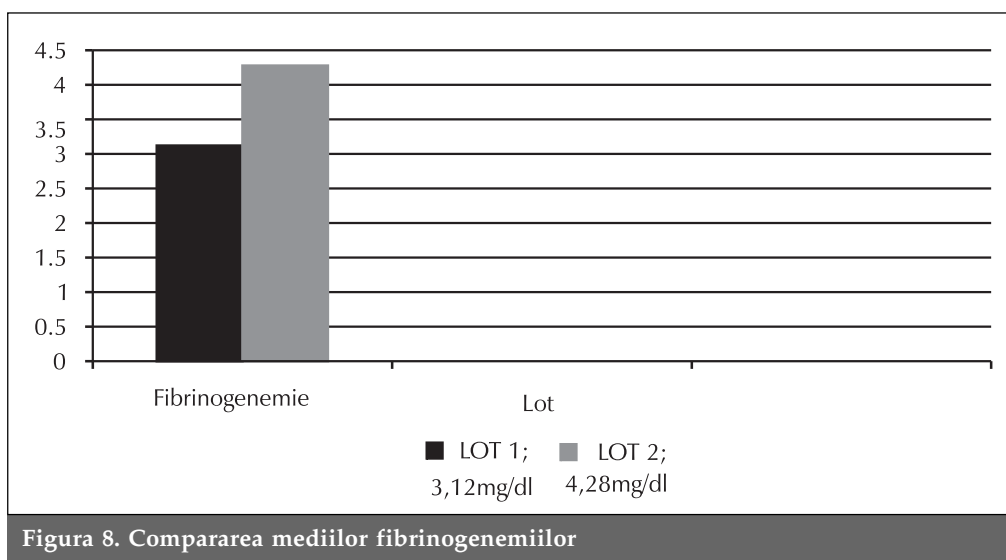


Figura 8. Compararea mediilor fibrinogenemiilor

CONCLUZII

1. Inflamația se exprimă în procesul de aterogeneză în toate etapele de evoluție ale acesteia: de la inițierea în endoteliu, până la destabilizarea plăcii.
2. Valoarea mediei LP(a) în lotul de studiu este semnificativ mai mare decât în populația martor (7,96% vs. 4,03%, $p < 0,001$).
3. Valoarea mediei nonHDL colesterol pentru lotul 2 este semnificativ mai mare decât în lotul martor (224,29 mg/dl față de 193,8 mg/dl).
4. Valorilor medii ale raportului col/HDL colesterol arată diferențe semnificative, valoarea mediei raportului din lotul 1 este mai mare decât în lotul 2, de studiu (6,59 vs. 4,65).
5. Asocierea dintre nonHDL colesterol > 126 mg/dl și trigliceridele > 200 mg/dl, în lotul de studiu – 96%, în lotul martor – 68%.
6. Se constată că există o diferență între valorile medii ale fibrinogenemiei celor două loturi, 1 și 2 (3,12 mg/dl – lot 1 vs. 4,28 mg/dl – lot 2).
7. În lotul cu sindrom metabolic, markerii inflamației și de aterogenitate sunt mai bine exprimați decât în lotul martor. □

BIBLIOGRAFIE

1. **Brown G, Goldstein JL** – Lipoprotein Metabolism and the Macrophage Implication for Cholesterol Deposition in Atherosclerosis, *Ann. Review. Biochem.*, 1983, 52, 233-261
2. **Assmann G, Funke H** – HDL metabolism and atherosclerosis, *J Cardiovasc Pharmacol*, 16 (suppl 9), 1990, 15-20.
3. **Sundquist J, et al** – Cardiovascular risk factors in Mexican American adults: a transcultural analysis of NHANES III, 1988-1994, *Am J Public Health*. 1999 May; 89(5):723-30.
4. **Senti M, Petro-Bortet J, Rubies-Prat J, Vidal-Barraquer F** – Secondary prevention of coronary heart disease in patients with extracoronary atherosclerosis: a need for accuracy of low density lipoprotein determination, *Angiology*, 47 (3), 1996, 241-6.
5. **Ross R** – The Patogenesis of Atherosclerosis, in *Update, New Engl. J. Med.*, 1986, 314, 8, 488-500.
6. **Morel DW, Hessler JR, Chisholm GM** – Low density lipoprotein Cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid, *J.Lipid.Res.*, 1983, 24, 1070-1074.
7. **Haffner SM, Mykkanen L, Robbins D, Valdez R, Miettinen H, Howard BV, Stern MP, Bowsher R** – Preponderance of small dense LDL is associated with specific insulin, proinsulin and the components of the insulin resistance syndrom in non-diabetic subjects. *In: Diabetologia*, 38, 1995, 1328-1336.
8. **Gotto J** – Lipid Peroxides in Biology and Medicine, *Academic Press Inc. NY* 1982, 295-300.
9. **Verma S, Szmítko PE, Ridker PM** – C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc* 2005; 2: 29-36.
10. **Willerson JT, Ridker PM** – Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109(suppl 1): 112-10.
11. **Wilson PW, D Agostino RB, Parise H** – Metabolic syndrome as a precursor of cardio-vascular disease and t2pe 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-72.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Rodica Petrovanu, UMF „Gr. T. Popa”, Str. Universității, Nr. 16, Iași, Cod poștal 700115

Companies seek alternatives to plastic chemical

Health worries about a chemical found in many plastic products have created opportunities for companies catering to the growing market for products made without bisphenol A.

But the plastics and food packaging industries, which defend the safety of bisphenol A or BPA, argue that particularly for certain uses there are no alternatives that can do everything BPA can do.

And they caution that chemicals that may be embraced now as safer alternatives to BPA eventually might turn out to pose their own set of health concerns.

Some scientists and activists said a major study published on Tuesday linking BPA to heart disease and diabetes will put more pressure on regulators to crack down on the compound. They want BPA banned at a minimum in children's products such as baby bottles.

BPA has been used in many products for decades. It is used to make polycarbonate plastic, a transparent, durable and shatter-resistant material in products including water bottles, plastic utensils and medical devices.

But it can leach out of plastic into liquid such as baby formula, water or food inside a container.

Some retailers, including Wal-Mart and Target, are phasing out products made with BPA.

"Large retailers are moving away from BPA products. I think it's going to force manufacturers to switch to BPA-free products only, in feeding (products) or in toys or whatever else you can think of that has BPA," Ron Vigdor, president of Florida-based company BornFree, said in a telephone interview.

Vigdor said BornFree has seen big increases in sales of its range of BPA-free products including plastic baby bottles and cups made of Polyamide PA, a form of nylon.

Nalgene launched a line of water bottles made from a new type of plastic made by Eastman Chemical Company called Tritan copolyester, which is not made with BPA but boasts BPA's good qualities such as transparency and shatter resistance. Nalgene is owned by Thermo Fisher Scientific Inc.

Spokeswoman Tracy Broadwater said Eastman Chemical is scaling up production capacity for Tritan, introduced last year, with new facilities to be ready by late 2009.

Industry officials said the big chemical companies and food package manufacturers are exploring alternatives to BPA, but said banning the chemical would be unwise and unwarranted.

"An alternative would have to be found that, number one, works, that provides the necessary function. The second big hurdle is that the alternative should be at least as safe," Steven Hentges of the American Chemistry Council industry group said in a telephone interview.

BPA makers include Dow Chemical, Bayer, Sunoco Chemicals and Hexion Specialty Chemicals, Hentges said.

John Rost, chairman of the North American Metal Packaging Alliance, representing the food and beverage packaging industry, said there is no alternative that works as well to prevent spoilage and extend shelf life for canned foods as the epoxy resins made with BPA used as lining in cans.

These epoxy coatings became the "gold standard" 25 years ago, replacing an earlier generation of materials. "With the use of epoxy coatings, shelf life of foods virtually doubled overnight," Rost said.

Source: REUTERS/HEALTH, Washington

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro