

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

**DISFUNCȚIA ENDOTELIALĂ ÎN
SINDROMUL METABOLIC**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Doctorand: Angela Cozma

Conducător științific: Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea

Cluj-Napoca

2011

CUPRINS

I. INTRODUCERE.....	5
PARTEA GENERALĂ.....	6
I. DEFINIȚIA SINDROMULUI METABOLIC.....	6
II. EPIDEMIOLOGIA SINDROMULUI METABOLIC	10
III. IMPORTANȚA SINDROMULUI METABOLIC.....	11
IV. ENDOTELIUL VASCULAR	13
V. SINDROMUL METABOLIC ȘI DISFUNȚIA ENDOTELIALĂ.....	19
VI. EVALUAREA DISFUNȚIEI ENDOTELIALE.....	25
PARTEA SPECIALĂ.....	40
INTRODUCERE	40
I. IDENTIFICAREA FACTORILOR DE MEDIU ȘI A STILULUI DE VIAȚĂ ȘI INFLUENȚA LOR ASUPRA INCIDENȚEI SM.....	43
II. POLIMORFISMUL GENEI ENOS LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC.....	54
III.A. EVALUAREA PARAMETRILOR ARTERIALI: VITEZA UNDEI DE PULS, INDEXUL DE AUGUMENTAȚIE AORTIC ȘI BRAHIAL LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC COMPARATIV CU SUBIECȚII FĂRĂ SINDROM METABOLIC.....	84
III. B. CARACTERIZAREA PARAMETRILOR ARTERIALI LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC ÎN FUNCȚIE DE NUMĂRUL DE COMPONENTE ALE ACESTUIA.....	102
III.C IDENTIFICAREA FACTORILOR CARE INFLUENȚEAZĂ RIGIDITATEA ARTERIALĂ LA SUBIECȚII CU SINDROM METABOLIC	110
IV. RELAȚIA ÎNTRE MARKERII NON-INVAZIVI AI DISFUNȚIEI ENDOTELIALE ȘI MARKERII INFLAMAȚIEI (PCRUS, IL6, IL8) LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC.....	126
V. EVIDENȚIEREA PARTICULARIȚĂȚILOR PARAMETRILOR FUNCȚIEI ARTERIALE ÎN SINDROMUL METABOLIC PE SUBGRUPURI DE PACIENȚI.....	134
V.A PARTICULARIȚĂȚILE PARAMETRILOR ARTERIALI ÎN SINDROMUL METABOLIC LA FEMEI ȘI BĂRBAȚI.....	134
V.B. PARTICULARIȚĂȚILE PARAMETRILOR ARTERIALI ÎN SINDROMUL METABOLIC PE CATEGORII DE VÂRSTĂ.....	144
V.C. EVIDENȚIEREA INFLUENȚEI DIFERITELOR DEFINIȚII ALE SINDROMULUI METABOLIC (ATPIII, AHA, IDF) ASUPRA PARAMETRILOR ARTERIALI	152
CONCLUZII GENERALE	161
REFERINȚE	164

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, rigiditate arterială, disfuncție endotelială, factori de risc cardiovascular, boala cardiovasculară

Sindromul metabolic sau sindromul de insulinorezistență cum a mai fost definit, este o rezultantă între anomaliile metabolice multiple asociate cu boala cardiovasculară. Din 1988, când Reaven a făcut prima descriere a SM, o multitudine de cercetări au fost efectuate în vederea înțelegerii fiziopatologiei, epidemiologiei, implicațiilor prognostice și strategiilor terapeutice.

În societatea actuală în care asistăm la o continuă creștere a numărului subiecților cu obezitate, diabet zaharat și boală cardiovasculară, sindromul metabolic necesită o atenție deosebită și încă reprezintă un subiect cu multe controverse. Relația strânsă dintre componentele sindromului metabolic și modificările asociate lor, fac dificilă înțelegerea cauzei și a consecințelor ei. O înțelegere mai bună a mecanismelor ce determină acest sindrom ar îmbunătăți metodele de prevenție și de management a acestei complexe condiții. Insulinorezistența și obezitatea interacționează cu factorii genetici, de mediu, cu stilul de viață, determinând apariția fenotipului de sindrom metabolic.

Suportul financiar al acestei lucrări a fost realizat cu ajutorul unui proiect de cercetare - grant CNCIS ID 2246 „Noi abordări medicale și de modelare în era Ti & C în evaluarea profilului cardiovascular la nivel molecular. Diferențe determinate de sex, vârstă și patologie prezentă” (E-Procord) dir. proiect dr. Dan-Andrei Sitar-Tăut.

În partea teoretică a tezei se trec în revistă definițiile multiple ale sindromului metabolic (cu reliefarea diferențelor dintre ele, dar și a plusurilor și minusurilor) epidemiologia sindromului metabolic (atât pe plan mondial, cât și la nivelul României) precum și importanța sa în apariția bolilor cardiovasculare. Ulterior se urmăresc factorii care influențează endoteliul vascular, funcțiile sale, metode de evaluare a disfuncției endoteliale, precum și interacțiunile dintre acesta și sindromul metabolic.

Partea specială cuprinde mai multe direcții de cercetare: evaluarea influenței polimorfismului genei eNOS (nitric oxid sintetaza endotelială), a factorilor de mediu, a parametrilor arteriali (viteza undei de puls, indexul de augmentație, vasodilatația mediată de flux, grosimea intimă-medie carotidiană) și a markerilor de inflamație (sICAM1, sVCAM1, IL6, IL8, PCRus) la subiecții cu sindrom metabolic, în încercarea de a identifica disfuncția endotelială și mecanismele prin care sindromul metabolic se însoțește de risc cardiovascular crescut.

IDENTIFICAREA FACTORILOR DE MEDIU ȘI A STILULUI DE VIAȚĂ ȘI INFLUENȚA LOR ASUPRA INCIDENTEI SM

Scopul studiului a fost reprezentat de: investigarea relației dintre factorii de mediu și stilul de viață nesănătos, pe de o parte și riscul de apariție a sindromului metabolic, pe cealaltă parte.

Material și metodă: S-a efectuat un studiu prospectiv, incluzând un număr de 181 pacienți, 127 (70.2%) femei și 54 (29.8%) bărbați, cu vârsta medie de 59.95 ± 10.8 ani investigați în secția Cardiologie a Spitalului de Recuperare din Cluj-Napoca, în perioada octombrie 2009 - ianuarie 2010. Toți subiecții au fost supuși unui examen clinic complet și fiecare pacient a completat un chestionar referitor la caracteristicile socioeconomice (vârstă, educație, ocupație), istoric medical, obiceiurile alimentare (număr de mese, aportul de sare, consumul de grăsimi, tipul de carne consumată, aportul de fructe și legume, consumul de sucricarbogazoase), statutul actual și trecut de fumător, consumul de alcool, sedentarismul, istoricul de boli cardiovasculare.

Rezultatele studiului sunt prezentate în Tabel 1. **Limitele studiului:** numărul redus de pacienți, incapacitatea de a realiza o investigație acurată asupra efortului fizic desfășurat, asupra ingestiei de grăsimi. În același timp, anumite date, precum ingestia de alcool, se bazează pe sinceritatea răspunsurilor oferite de pacienți (existând posibilitatea unor erori de clasificare)

Concluzii

- Mediul rural reprezintă un factor de risc pentru apariția SM, subiecții din mediul rural au un risc de aproximativ 3 ori mai mare de a face sindrom metabolic comparativ cu cei din mediul urban.

- Dintre obiceiurile alimentare, am identificat ca factori de risc în apariția sindromului metabolic: absența unei diete bogate în fructe și legume, dieta dezechilibrată cu număr mic de mese/zi (sub trei mese/zi), consumul zilnic de băuturi carbogazoase.

- Fumatul în trecut, nivelul scăzut de instruire, au fost de asemenea identificați în studiul de față ca fiind factori de risc pentru sindromul metabolic.

Tabel 1 Relația dintre sindromul metabolic și factorii de risc

FACTOR DE RISC	SM +	SM -	p	OR	95% CI
	NR (%)	NR (%)			
SEXUL					
Masculin	42 (34.1)	12 (20.7)	0.06	1.98	0.95-4.15
Feminin	81 (65.9)	46 (79.3)			
MEDIUL DE PROVENIENȚĂ					
Rural	28 (22.8)	6 (10.3)	0.05	2.554	0.99-6.56
Urban	95 (77.2)	52 (89.7)			
NIVEL DE INSTRUIRE					
Scăzut/mediu	94 (76.4)	32 (55.2)	0.05	2.63	1.36-5.097
Înalt	29 (23.6)	26 (44.8)			
FOST FUMATOR VS NICIODATĂ					
Trecut	30 (24.4)	8 (13.8)	NS	1.72	0.71-4.14
Niciodată	76 (61.8)	35 (60.3)			
FUMAT CURENT VS NICIODATĂ					
Curent	17 (13.8)	15 (25.9)	NS	0.52	0.23-1.16
Niciodată	76 (61.8)	35 (60.3)			
NR DE MESE > 3/ZI					
Da	14 (11.4)	7 (12.1)	NS	0.936	0.36-2.39
Nu	109 (88.6)	51 (87.9)			
CONSUM DE SARE					
Da	97 (78.9)	46 (79.3)	NS	0.973	0.45-2.08
Nu	26 (21.1)	12 (20.7)			
DIETA CU GRĂSIMI					
Da	79 (64.2)	41 (70.7)	NS	0.76	0.38-1.45
Nu	44 (35.8)	17 (29.3)			
CONSUM CARNE ROȘIE					
Da	70 (56.9)	33 (56.9)	NS	1	0.53-1.873
Nu	53 (43.14)	25 (43.1)			
CONSUM DE FRUCTE ȘI LEGUME					
Da	86 (69.9)	44 (75.9)	NS	1.35	0.36-1.50
Nu	37 (30.1)	14 (24.1)			
CONSUM DE BĂUTURI CARBOGAZOASE					
Da	38 (30.9)	16 (27.6)	NS	1.174	0.59-2.32

	Nu	85 (69.1)	42 (72.4)			
CONSUM DE ALCOOL						
	Moderat	24 (19.5)	14 (24.1)	NS	0.80	0.37-1.69
	Niciodată	94 (76.4)	44 (74.9)			

POLIMORFISMUL GENEI eNOS LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Mutațiile genei eNOS contribuie la disfuncție endotelială atenuând producția de oxid nitric. Oxidul nitric produs de endoteliu este o moleculă ubicvitară, responsabilă de menținerea funcției normale endoteliale, acționând în homeostazia vasculară. Această moleculă are un rol protectiv prin suprimarea proliferării anormale a celulelor musculare netede (VSMCs). În plus, NO facilitează intrarea și metabolismul glucozei în mușchiul scheletic. În contrast, efectul oxidativ al NO, care poate apărea în cursul unor variante genetice ale genei NOS3, poate juca rol în insulinorezistență și în diabetul zaharat tip 2.

Disfuncția endotelială este considerată primul pas în procesul de ateroscleroză. Sindromul metabolic este un cumul de modificări metabolice severe și un cunoscut factor de risc cardiovascular. Este o entitate multifactorială, un rol important avându-l modificările genetice.

Relația dintre polimorfismul genei eNOS a fost studiată și concretizată în câteva articole, dar rezultatele sunt controversate. Având în vedere toate aceste controverse, e nevoie de alte studii pentru a evalua relația între sindromul metabolic, disfuncția endotelială și polimorfismul genei eNOS.

Scopul studiului a fost reprezentat de studierea relației între mutația 894G>T, respectiv T786C a genei eNOS și SM, studierea relației între cele două mutații: T786C și 894G>T și parametrii arteriali (viteza undei de puls, indexul de augmentație aortic și indexul de augmentație brahial), studiul prezenței cele două mutații genetice ca factori de risc pentru apariția SM

Material și metodă: au fost investigați un număr de 100 pacienți, consecutiv, care au fost investigați în secția Cardiologie a Spitalului de Recuperare din Cluj-Napoca, în perioada octombrie 2009 - ianuarie 2010. Din cei 100 de subiecți 55% au fost diagnosticați cu sindrom metabolic (pe baza criteriilor IDF). Evaluarea polimorfismului genetic s-a realizat prin metoda PCR.

Rezultatele studiului 52% dintre subiecți nu prezentau mutația (GG), 35% erau heterozigoți (GT) și 13% erau homozigoți (TT), fără diferențe semnificative între cele două sexe. Prezența stării homozigote (TT) sau heterozigote (GT) s-a asociat, comparativ cu subiecții fără mutație (GG), cu creșterea prevalenței hipertensiunii arteriale (HTA) (64.6% vs 40.4%, p=0.013), a diabetului zaharat (DZ) (27.1% vs 13.5%, p=0.03), cu creșterea circumferinței abdominale (99.82±14.19 cm vs 92.56±16.44 cm, p=0.02), creșterea trigliceridelor (169.04 ± 88.9 mg/dl vs 122.97 ± 51.8 mg/dl, p=0.005), dar fără a influența semnificativ nivelul HDL (42.52 ± 13.11 mg/dl vs 43.25 ± 11.9 mg/dl, p=NS). Dintre pacienții cu sindrom metabolic, 18 pacienți (32.7%) nu prezentau mutația (GG), 26 pacienți (47.3%) prezentau mutația 894G>T în stare heterozigotă (GT) și 11 pacienți (20%) în stare homozigotă (TT). În lotul martor frecvența genotipurilor a fost de: 34 pacienți (75.6%) fără mutație(GG), 9 pacienți (20%) prezentau mutația în stare heterozigotă(GT), 2 pacienți (4.4%), în stare homozigotă(TT). Repartițiile genotipurilor diferă semnificativ statistic între lotul cu SM și lotul martor (pentru GG p=0.0001, pentru GT p=0.008, TT=0.04). Polimorfismul genei eNOS 894G>T s-a asociat semnificativ cu prezența sindromului metabolic: subiecții cu mutația prezentă în stare heterozigotă(GT) au un risc de peste 5 ori mai mare de a avea SM față de cei care nu prezintă mutația(GG) OR=5.457 (CI 95% 1.92-15.87, p<0.001), respectiv subiecții cu mutația prezentă în stare homozigotă(TT) au un risc de peste 10 ori mai mare comparativ cu cei care nu prezintă mutația(GG) OR=10.38 (CI 95% 1.83-76.61, p=0.002), iar prezența alelei T s-a asociat cu un risc de 6 ori mai mare de a avea SM, OR= 6.354 (CI 95% 2.41-17.05, p<0.001).

Pentru cea de-a doua mutație studiată, mutația T786C, distribuția celor 100 de subiecți a fost următoarea: 57% dintre subiecți nu prezentau mutația (TT), 30% erau heterozigoți (CT) și 13% erau homozigoți (CC). Ca și în cazul celeilalte mutații, prezența stării homozigote (CC) sau heterozigote

(CT) s-a asociat, comparativ cu subiecții negativi (TT), cu creșterea prevalenței HTA (67.4% vs 40.4%, $p=0.0134$) și a diabetului zaharat (DZ) (32.6% vs 10.5%, $p=0.0130$).

În același timp se constată că prezența stării homozigote(CC) sau heterozigote(CT) se asociază cu o circumferință abdominală mai crescută (99.32 ± 14.47 cm vs 93.34 ± 16.37 cm, $p=0.07$), cu creșterea glicemiei (105.06 ± 28.64 mg/dl vs 97.76 ± 28.07 mg/dl), a colesterolului total (201.39 ± 62.61 mg/dl vs 196.32 ± 50.88 mg/dl), a LDL-col (127.60 ± 49.10 mg/dl vs 119.67 ± 41.14 mg/dl), a trigliceridelor serice (158.11 ± 82.27 vs 135.26 ± 69.28 mg/dl) și cu scăderea HDL-col (41.02 ± 12.62 mg/dl vs 45.0 ± 12.35 mg/dl), fără a avea însă semnificație statistică. Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat mai frecvent starea homozigotă (CC- 16.4% vs 8.9%), în timp ce subiecții fără sindrom metabolic au fost caracterizați mai frecvent prin absența mutației(TT 45.5% la cei cu SM vs 71.1% la cei fără SM, $p=0.016$). Polimorfismul genei eNOS T786C s-a asociat semnificativ cu prezența SM: subiecții care prezentau mutația în stare homozigotă(CC) au un risc de aproape 3 ori mai mare de a avea SM comparativ cu cei care nu prezentau mutația(TT), OR=2.880 (CI 95% 0.69-12.77, $p=0.09$), dar asocierea nu a fost la fel de vizibilă pentru prezența stării homozigote (CC) vs cea heterozigotă (CT) - OR = 0.9 (CI 95% 0.19 - 4.97), $p=NS$.

STUDIAREA RELAȚIEI ÎNTRE CELE DOUĂ MUTAȚII: 894G>T ȘI T786C ȘI PARAMETRII ARTERIALI: VITEZA UNDEI DE PULS, INDEXUL DE AUGUMENTAȚIE AORTIC ȘI BRAHIAL

Prezența mutației genei eNOS poate influența rigiditatea arterială și poate constitui o cale de legătură între sindromul metabolic și riscul cardiovascular crescut al acestor pacienți.

Dintre cei 100 de pacienți cărora li s-au efectuat determinările genetice (cele două mutații ale genei eNOS), la 70 s-a putut efectua măsurarea parametrilor de rigiditate arterială cu ajutorul aparatului TensioMedTMArteriograph.

Nu au existat diferențe semnificative între valorile vitezei undei de puls (PWVAo), indexul de augumantație brahial (Aixb), indexul de augumantație aortic(AixAo), presiunea pulsului (PP) la subiecții care nu prezentau mutația 894G>T (GG) comparativ cu cei care aveau mutația în stare heterozigotă (GT) și comparativ cu cei care prezentau mutația în stare homozigotă(TT), (PWVAo $p= 0.5$, Aixb $p= 0.58$, AixAo $p= 0.37$, PP $p= 0.64$). Cu toate acestea, pacienții homozigoți (TT) au prezentat valori mai crescute ale indexul de augumantație brahial(Aixb) comparativ cu cei heterozigoți și cu cei indemni de mutație.

În ceea ce privește mutația T786C (test ANOVA), există diferențe semnificative privind valoarea vitezei undei de puls între pacienții homozigoți (CC) și cei heterozigoți (CT) sau negativi (TT): 11.65 ± 1.87 m/sec vs 9.86 ± 1.56 m/sec vs 9.75 ± 1.75 m/sec ($p = 0.005$). Chiar dacă nu s-a atins semnificație statistică pentru restul parametrilor (Aixb $p = 0.22$, AixAo $p = 0.35$, PP $p = 0.14$), se observă existența unui trend ascendent, pacienții homozigoți (CC) prezentând valori mai ridicate ale parametrilor funcției arteriale urmăriți: indexul de augumantație aortic, brahial și presiunea pulsului.

STUDIUL PREZENȚEI MUTAȚIILOR GENETICE 894G>T ȘI T786C A GENEI eNOS CA FACTORI DE RISC ÎN APARIȚIA SINDROMULUI METABOLIC

Ulterior ne-am propus investigarea rolului prezenței celor două mutații în apariția sindromului metabolic (prin analiză univariată), precum și identificarea acestora ca factori de risc independenți ai sindromului metabolic (prin analiză multivariată).

În analiză univariată vârsta, greutatea, circumferința abdominală crescută, creșterea glicemiei și a trigliceridelor serice, HDL-colesterolul și viteza undei de puls reprezintă factori de risc pentru apariția sindromului metabolic.

Prezența stării homozigote TT a mutației 894G>T, prezența alelei T a mutației 894G>T, precum și prezența alelei C a mutației T786C reprezintă factori de risc pentru apariția sindromului

metabolic. Mutația T786C în stare homozigotă(CC) nu reprezintă un factor de risc pentru sindromul metabolic.

În analiză multivariată, dintre factorii enumerați anterior, prin regresie logistică metoda Backward (enter variabile if $p < 0.05$, remove variabile if $p > 0.1$), se consideră ca reprezentând variabile independente glicemia, HDL-colesterolul (valoare crescută e factor protectiv) și prezența alelei T (absența sa e factor protectiv)

Concluzii

- Mutațiile genei eNOS: 894G>T și T786C s-au asociat semnificativ cu prezența SM, respectiv mutația în stare homozigotă și heterozigotă se asociază cu un risc crescut de sindrom metabolic. Această asociere este mai evidentă la mutația 894G>T.
- Prezența mutațiilor 894G>T și T786C eNOS, în stare homozigotă (TT) sau heterozigotă (GT) s-au asociat cu creșterea prevalenței HTA și a diabetului zaharat.
- Dintre cele două mutații studiate doar mutația T786C influențează semnificativ statistic parametrii de rigiditate arterială, astfel starea homozigotă(CC) se asociază cu valori semnificativ crescute ale vitezei undei de puls.
- Polimorfismul G894T nu influențează semnificativ valorile parametrilor arteriali studiați (viteza undei de puls, indexul de augmentație aortic și brahial).
- Dintre cele două mutații, mutația 894G>T este mai sensibilă în identificarea pacienților cu risc crescut de apariție a sindromului metabolic, iar mutația T786C este mai strâns legată de creșterea rigidității arteriale, un puternic predictor independent al riscului cardiovascular.

EVALUAREA PARAMETRILOR ARTERIALI: VITEZA UNDEI DE PULS, INDEXUL DE AUGUMENTAȚIE AORTIC ȘI BRAHIAL LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC COMPARATIV CU SUBIECȚII FĂRĂ SINDROM METABOLIC

În populația generală sindromul metabolic se asociază cu creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare și cu creșterea incidenței diabetului zaharat tip 2. Se cunoaște că sindromul metabolic se asociază cu risc crescut de boală cardiovasculară, dar mecanismele acestei asocieri nu sunt încă bine cunoscute. Sunt implicate mai multe mecanisme în această asociere, cele mai importante sunt reprezentate de: disfuncție endotelială, inflamație și rigiditate arterială.

Viteza undei de puls nu este doar un marker al rigidității arteriale, ci și un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare și al mortalității cardiovasculare și mortalității de orice cauză.

Rigiditatea arterială crescută, dublează riscul de evenimente și mortalitate cardiovasculară comparativ cu cei care nu au rigiditate arterială crescută. Relația între rigiditatea arterială și sindromul metabolic a fost investigată în câteva studii, majoritatea utilizând definiția ATPIII și majoritatea limitându-se doar la unii dintre parametrii arteriali.

Scopul studiului a fost reprezentat de aprecierea rigidității arteriale prin măsurarea vitezei undei de puls la pacienții cu sindrom metabolic comparativ cu cei fără sindrom metabolic și de evaluarea disfuncției endoteliale prin măsurarea indexului de augmentație aortic și brahial la pacienții cu SM / lot martor

Material și metodă: studiu prospectiv, longitudinal pe 216 subiecți care au fost investigați în secția Cardiologie a Spitalului de Recuperare din Cluj-Napoca, în perioada octombrie 2009 - ianuarie 2010. Pacienții au fost selectați după criteriile IDF (2005) de diagnostic ale sindromului metabolic. Toți subiecții au fost supuși unui examen clinic complet. Măsurarea vitezei undei de puls carotido-femorale, index fidel al rigidității arteriale, s-a efectuat cu ajutorul aparatului TensioMed™ Arteriograph.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi, în funcție de prezența/absența sindromului metabolic:

- ◆ **LOTUL I** compus din 150 pacienți cu SM

♦ **LOTUL II** format din 66 pacienți fără SM, dar care puteau avea fie una/două/nici o componentă a SM.

Rezultate: Am urmărit prevalența **factorilor de risc cardiovasculari** pe întreg lotul studiat și am constatat că: 68.5% au fost hipertensivi, 23.8% diabetici, 16.8% fumători, 39.9% obezi, 42.7% supraponderali, 89.3% aveau **circumferința abdominală mare**, conform criteriilor IDF (>80 cm la femei și >94 cm la bărbați), 69.8% erau dislipidemici. În ceea ce privește prevalența celor cu **boli cardiovasculare** a fost de 38.5%.

Analiza descriptivă a **parametrilor arteriali** pe întreg lotul evidențiază valori medii ale acestora în limite considerate patologice. Astfel, valoarea medie a **vitezei undei de puls a fost de 10.25±2.08 m/s** (valoarea minimă: 4.70 m/s, valoarea maximă: 19.20 m/s), a **indexului de augumantație aortic 38.22±14.76%** (minima: 1.50%; maxima: 72.10%) și a **indexului de augumantație brahial 2.46± 28.91%** (minima: -71.40%; maxima: 55.90%). Am urmărit parametrii arteriali: viteza undei de puls, indexul de augumantație aortic și brahial la pacienții cu sindrom metabolic comparativ cu lotul fără sindrom metabolic. Am constatat că acești parametri diferă semnificativ statistic doar în cazul vitezei undei de puls și că valorile medii ale indexului de augumantație aortic și brahial diferă, dar fără semnificație statistică.

Tabel 2 Parametrii arteriali la cei cu și fără sindrom metabolic

	SM+	SM-	<i>p</i>
PWVAo	10.44±1.99	9.83±1.99	0.04*
AixAo	37.94±14.4	38.84±15.46	0.68*
Aixb	1.54±28.03	4.55±30.94	0.48*

Am analizat care este riscul pacienților cu sindrom metabolic comparativ cu cei fără sindrom metabolic de a prezenta viteza undei de puls crescută peste valoarea considerată normală (9.6m/s). Se constată că riscul pacienților cu sindrom metabolic de a avea viteza undei de puls crescută este de 1.88 ori mai mare decât al celor fără sindrom metabolic (Odds ratio: 1.88, 95%CI: 1.0505-3.3963; p<0.0001).

Concluzii

- Pacienții cu sindrom metabolic au viteza undei de puls (markerul rigidității arteriale) semnificativ mai mare decât subiecții fără sindrom metabolic.
- Nu există diferență semnificativ statistică între lotul cu sindrom metabolic și lotul fără sindrom metabolic pentru indexul de augumantație aortic și brahial (considerați ca markeri de disfuncție endotelială).
- Riscul adițional al pacienților cu sindrom metabolic față de cei fără sindrom metabolic de a avea viteza undei de puls crescută este de aproximativ 2 ori mai mare.

CARACTERIZAREA PARAMETRILOR ARTERIALI LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC ÎN FUNCȚIE DE NUMĂRUL DE COMPONENTE ALE ACESTUIA

Viteza undei de puls și indexul de augumantație, markeri de ateroscleroză subclinică, au fost studiați în relație cu sindromul metabolic, dar puține studii au arătat efectul creșterii numărului de componente asupra severității aterosclerozei subclinice.

Componentele individuale ale sindromului metabolic au fost asociate cu creșterea rigidității arteriale, deci cu creșterea vitezei undei de puls. Asocierea dintre numărul de componente ale SM și severitatea aterosclerozei subclinice a fost investigată în câteva studii, dar rezultatele sunt controversate.

Scopul studiului a fost de a determina influența componentelor sindromului metabolic asupra aterosclerozei subclinice. Am analizat parametrii funcției arteriale, viteza undei de puls, indexul de augmentație aortic și brahial, în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic, cunoscând din literatură faptul că fiecare componentă a sindromului metabolic poate influența parametrii de rigiditate arterială și de disfuncție endotelială.

Material și metodă: Am împărțit lotul de 150 de pacienți cu sindrom metabolic (dignosticați conform definiției IDF) în 3 subloturi, în funcție de numărul de componente: sindrom metabolic cu trei componente = SM3, SM cu patru componente = SM4 și SM cu cinci componente = SM5. Am analizat datele clinice și paraclinice ale pacienților cu sindrom metabolic pe număr de componente. Am verificat dacă există o diferență semnificativ statistică între cele trei loturi în ceea ce privește variabilele care ar putea avea o influență asupra parametrilor arteriali. Evaluarea paramerilor arteriali s-a efectuat cu ajutorul aparatului TensioMed™ Arteriograph.

Rezultate Din totalul de pacienți diagnosticați cu sindrom metabolic, conform definiției IDF, 38% (57) pacienți au prezentat un număr de 3 componente ale sindromului metabolic, 36.7% (55) pacienți aveau patru componente și un procent mai mic de 25.3% (38), prezentau toate cele cinci componente ale sindromului metabolic. Analizând diferiți parametri pe cele trei loturi de pacienți și am constatat că există diferență semnificativ statistică între loturile cu trei, patru sau cinci componente ale sindromului metabolic, pentru următorii parametri: tensiunea arterială sistolică (95% CI: SM3:130.3-142.3; SM4:137.8-149.6; SM5:138.1-153.5; $p = 0.036$), tensiunea arterială medie (95% CI: SM3:89.4-104.0; SM4:94.06-110.41; SM5:104.3-117.06; $p = 0.008$) și aproape de limita semnificației statistice: presiunea pulsului (95% CI: SM3:44.4-54.4; SM4:47.4-58.2; SM5:53.9-68.8; $p = 0.07$). Pentru ceilalți parametri hemodinamici (tensiunea arterială diastolică, frecvența cardiacă) nu s-a constatat o diferență statistică între loturi. Analizând parametrii rigidității arteriale am obținut datele prezentate în Tabel 3.

Concluzii

- Parametrii rigidității arteriale și ai disfuncției arteriale sunt cu atât mai alterați cu cât numărul de componente ale sindromului metabolic este mai mare.
- Viteza undei de puls și indexul de augmentație nu diferă semnificativ statistic între subiecții cu trei, patru și respectiv cinci componente ale sindromului metabolic, deși tendința lor este clară de a crește odată cu creșterea numărului de componente ale SM. Aceasta poate fi explicată prin prezența obezitității abdominale în toate cele trei loturi (componentă obligatorie a sindromului metabolic) și important factor de risc cardiovascular cu puternică influență atât asupra rigidității arteriale cât și asupra disfuncției endoteliale (dovedite în numeroase studii).
- Pentru predicția aterosclerozei subclinice este mai important să se ia în considerare numărul de componente ale SM, decât stabilirea prezenței SM.

IDENTIFICAREA FACTORILOR CARE INFLUENȚEAZĂ RIGIDITATEA ARTERIALĂ LA SUBIECȚII CU SINDROM METABOLIC

Cunoscând valoarea predictivă a vitezei undei de puls pentru evenimentele cardiovasculare este extrem de important să identificăm factorii responsabili de creșterea rigidității arteriale

Scopul studiului Identificarea factorilor care influențează rigiditatea arterială, respectiv viteza undei de puls și indexul de augmentație, la subiecții cu sindrom metabolic.

Tabel 3 Parametrii hemodinamici și arteriali în funcție de numărul de componente ale SM

Variabila	SM (întreg lotul)	SM cu 3 componente	SM cu 4 componente	SM cu 5 componente	<i>p</i>
TAS (mmHg)	141.03±18.08	136.35±17.85	143.78±18.73	145.83±18.21	0.036**
TAD (mmHg)	87.13±11.16	86.48±12.84	87.07±7.98	91.66±11.19	0.237**
TA medie (mmHg)	101.00±23.76	96.73±22.09	102.23±26.23	110.70±15.04	0.008**
Presiunea pulsului (mmHg)	55.13±14.76	49.42±15.22	52.85±17.44	61.41±17.68	0.07**
Frecvența cardiacă (bătăi/min)	66.56±16.78	67.60±16.57	64.40±19.85	70.95±8.57	0.856**
PWVAo (m/sec)	10.44±1.99	10.11±1.78	10.24±2.09	10.30±1.42	0.257*
Aixb (%)	1.54±28.03	-4.84±31.31	3.18±26.32	5.71±28.2	0.419*
AixAo (%)	37.94±14.4	34.60±15.85	39.02±13.97	40.53±14.27	0.317*

Tabel 4 Corelația între parametrii funcției arteriale și variabilele biologice, hemodinamice și antropometrice

		Vârsta (ani)	Greutate (kg)	IMC (kg/m ²)	CA (cm)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	MAP (mmHg)	PP (mmHg)	Glicemie (mg/dl)	Colesterol T (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)
Aixb	Coef.de corelație	0,358	-0,453	-0,332	-0,356	0,334	0,195	0,448	0,409	-0,065	0,129	0,093	0,305	-0,045
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0,005	<0.001	<0.001	0,352	0,064	0,182	<0.001	0,516
AixAo	Coef.de corelație	0,345	-0,432	-0,318	-0,346	0,353	0,221	0,456	0,401	-0,056	0,150	0,112	0,305	-0,030
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0,001	<0.001	<0.001	0,425	0,031	0,107	<0.001	0,665
PWVAo	Coef.de corelație	0,252	0,035	0,097	0,088	0,344	0,148	0,270	0,241	0,089	0,099	0,025	0,008	0,206
	<i>p</i>	<0.001	0,611	0,163	0,208	<0.001	0,032	<0.001	0,001	0,203	0,154	0,723	0,910	0,003

Material și metodă Au fost luați în studiu subiecții cu sindrom metabolic (N=150), diagnosticați pe baza criteriilor IDF, cu vârsta medie de 60.40±9.47 ani. Tuturor pacienților li s-au efectuat măsurători antropometrice, li s-au determinat parametrii biochimici și arteriali. Evaluarea parametrilor arteriali s-a efectuat cu ajutorul aparatului TensioMed™ Arteriograph.

Rezultate Corelația între parametrii funcției arteriale și variabilele biologice, hemodinamice și antropometrice este prezentată în Tabel 4.

Dintre toți parametrii considerați (vârsta, IMC, circumferința abdominală, tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, MAP, PP, glicemie, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride) cel mai important determinant al vitezei undei de puls este tensiunea arterială sistolică. În analiza multivariată tensiunea arterială sistolică (coeficientul de determinare: 3,586, p<0,0001), trigliceridele serice (coeficientul de determinare: 3,579, p<0,0001) și vârsta (coeficientul de determinare: 3,510, p=0.001) sunt factori predictivi independenți pentru viteza undei de puls.

Relația rigiditate arterială – insulinorezistență – inflamație

Dintre cei 150 subiecți cu sindrom metabolic, la **100** subiecți s-a putut determina și insulinemia (metoda ELISA), indicele HOMA (HOMA) = insulină (μU/mL) * glicemia (mg/dl)/405) și moleculele de adeziune: sICAM1 (intercellular adhesion molecule), sVCAM1 (vascular adhesion molecule) (metoda ELISA, în ng/ml), considerați markeri de inflamație și de disfuncție endotelială. Există numeroase date care au demonstrat că ateroscleroza reprezintă de fapt o „boală inflamatorie cronică”, iar o dată cu modificările vasculare se produc alterări ale markerilor inflamatori, dintre aceștia făcând parte și moleculele de adeziune (sICAM 1 și sVCAM 1), cu rol important în inițierea leziunilor aterosclerotice.

Valoarea medie a moleculelor de adeziune la pacienții cu sindrom metabolic a fost: pentru sICAM1: 230.01 ± 89.82 ng/ml, respectiv pentru sVCAM1: 651.4 ± 344 ng/ml. La pacienții cu sindrom metabolic, valoarea moleculelor de adeziune a crescut cu numărul de criterii definind sindromul metabolic (3, 4 sau 5), dar fără a exista diferența semnificativă între grupuri.

Corelația între parametrii funcției arteriale: viteza undei de puls, indexul de augmentație aortic și brahial- insulinorezistență-inflamație este prezentată în Tabel 5, dar markerii de insulinorezistență și de inflamație **nu sunt predictorii ai vitezei undei de puls**, în studiul nostru (HOMA: p=0.6, sICAM1: p=0.7; sVCAM1: p=0.4).

Tabel 5 Corelația între parametrii funcției arteriale: viteza undei de puls, indexul de augmentație aortic și brahial- insulinorezistență-inflamație

		Insulinemie	HOMA	sICAM1	sVCAM1
Aixb	Coef. de corelație	-0.198	-0.200	0.040	-0.087
	<i>p</i>	0.04	0.04	0.69	0.390
AixAo	Coef. de corelație	-0.164	-0.167	-0.030	-0.184
	<i>p</i>	0.09	0.09	0.76	0.06
PWVAo	Coef. de corelație	-0.073	-0.040	0.026	-0.073
	<i>p</i>	0.46	0.68	0.79	0.46

Concluzii

- Indexul de augmentație brahial (Aixb) corelează pozitiv cu vârsta, tensiunea arterială, presiunea pulsului, HDL colesterolul, și negativ cu greutatea, cu indicele de masă corporală și cu circumferința abdominală. Nu corelează cu valoarea colesterolului total, LDLcolesterolului, a trigliceridelor și a glicemiei.
- Indexul de augmentație aortic (AixAo) corelează pozitiv cu vârsta, tensiunea arterială, presiunea pulsului, colesterolul total, HDL colesterolul și negativ cu greutatea, indicele de masă

corporală și circumferința abdominală. Nu corelează cu valoarea trigliceridelor, LDLcolesterolului și cu valoarea glicemiei.

- Viteza undei de puls carotido-femorale (PWVAo) corelează pozitiv cu vârsta, tensiunea arterială, presiunea pulsului, cu valoarea trigliceridelor și nu corelează cu indicele de masă corporală și cu circumferința abdominală, cu valoarea glicemiei, colesterolului total, LDLcolesterolului și HDLcolesterolului.

- Indexul de augumentare brahial corelează negativ cu insulinorezistența (indicele HOMA) și nu corelează cu moleculele de adeziune: sICAM1 și sVCAM1. Indexul de augumentare aortic nu corelează cu insulinorezistența (indicele HOMA) și nici cu sICAM1, în schimb cu sVCAM1 corelează negativ, la limita semnificației statistice.

- Prezența unui număr crescut de componente ale sindromului metabolic s-a asociat cu creșterea markerilor de inflamație și de disfuncție endotelială (moleculele de adeziune: sICAM1 și sVCAM1).

- Viteza undei de puls nu corelează nici cu insulinorezistența (indicele HOMA) și nici cu moleculele de adeziune: sICAM1, sVCAM1.

- Insulinorezistența este un predictor al indexului de augumentare brahial, iar sVCAM1 este un predictor al indexului de augumentare aortic.

- Indicele HOMA și moleculele de adeziune nu sunt predictorii ai vitezei undei de puls, în studiul nostru.

RELAȚIA ÎNTRE MARKERII NON-INVAZIVI AI DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE ȘI MARKERII INFLAMAȚIEI (PCRus, IL6, IL8) LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Inflamația, în particular creșterea proteinei C ultrasensibile (PCRus) a fost asociată cu SM și cu creșterea riscului de boala cardiovasculară. Disfuncția endotelială este considerată primul pas în procesul de ateroscleroză și se asociază cu multipli factori de risc cardiovasculari. Grosimea intimă-medie carotidiană (GIM) și vasodilatația mediata de flux (VMF) la nivelul arterei brahiale, reprezintă markeri subcliniici ai aterosclerozei și au rol în predicția evenimentelor cardiovasculare. Studii recente au demonstrat că pacienții cu sindrom metabolic au alterată vasodilatația mediata de flux și grosimea intimă-medie carotidiană crescută. Studiile cu IL-6 au sugerat implicarea ei puternică în insulinorezistența, astfel concentrația ei plasmatică, expresia ei la nivelul țesutului adipos și polimorfismul IL-6 se corelează bine cu obezitatea și insulinorezistența. În același timp, creșterea concentrației plasmatică de IL-8 după administrarea de glucoză la obezi cu glicemie bazală alterată, comparativ cu pacienții normoglicemici, sugerează rolul modulator al adipozității, greutateii și factorilor genetici.

Scopul studiului evaluarea relației între disfuncția endotelială (VMF, IMT) și inflamație [PCRus, IL6, IL8] la pacienții cu SM.

Material și metodă s-a efectuat un studiu prospectiv, pe 30 de pacienți, internați în secția de Interne a Spitalului Universitar CFR Cluj-Napoca. Fiecărui pacient i s-a întocmit o fișă care conținea o anamneză țintită legată de factorii de risc cardiovasculari, medicația utilizată, bolile cardiovasculare. Pacienții au fost supuși unui examen obiectiv complet. Diagnosticul de sindrom metabolic a fost stabilit ținând cont de definiția IDF din 2005.

Evaluarea funcției endoteliale s-a realizat printr-o metodă neinvazivă: ultrasonografia arterei brahiale bazată pe schimbările diametrului longitudinal al arterei ca răspuns la hiperemia reactivă indusă după ischemie vasculară. Grosimea intimă-medie la nivelul arterei carotide a fost măsurată prin ecografie de înaltă rezoluție. Măsurarea markerilor inflamației - PCRus, IL6 și IL8 au fost determinate din sângele venos recoltat à jeun, prin metoda ELISA.

Rezultate Dintre parametrii funcției endoteliale s-au evaluat: VMF (variația procentuală a diametrului arterei brahiale în timpul hiperemiei reactive față de diametrul bazal), FMC (variația procentuală a diametrului arterei brahiale în ultimele 30 secunde de ischemie, față de diametrul

bazal) și un parametru al vasodilatației independente de endoteliu: variația diametrului arterei brahiale după administrarea de nitroglicerină. S-au obținut rezultatele prezentate în Tabel 6

Tabel 6 Parametrii aterosclerozei subclinice la pacienții cu sindrom metabolic comparativ cu pacienții fara sindrom metabolic

Caracteristica	Pacienți cu SM (medie±DS)	Pacienti fara SM (medie±DS)	p
VMF%	9.67±6.50	12.34±4.6	0,5
FMC%	1.4±0.3	0.02±.2	0,004
Vasodilatatia independent de endoteliu %	8.8±3.5	8.9±6.4	0,98
GIM (μm)	1055.6±217.15	960.9±164.9	0,02

Am urmărit existența unei corelații la pacienții cu sindrom metabolic între markerii inflamației și parametrii aterosclerozei subclinice. Rezultatele sunt prezentate în tabel 7 și demonstrează existența unei corelații între markerii inflamației :IL6, IL8 si PCRus, p<0.05.

Tabel 7 Corelația între parametrii aterosclerozei subclinice și markerii inflamației la pacienții cu sindrom metabolic

Control Variables			IL6	IL8	PCRus	VMF	GIM
SM	IL6	Correlation	1.000	.979	.872	-.506	-.053
		Significance (2-tailed)	.	.000	.002	.164	.893
	IL8	Correlation	.979	1.000	.849	-.554	.016
		Significance (2-tailed)	.000	.	.004	.122	.968
	PCRus	Correlation	.872	.849	1.000	-.268	-.111
		Significance (2-tailed)	.002	.004	.	.485	.776
	VMF	Correlation	-.506	-.554	-.268	1.000	-.662
		Significance (2-tailed)	.164	.122	.485	.	.042
	GIM	Correlation	-.053	.016	-.111	-.662	1.000
		Significance (2-tailed)	.893	.968	.776	.042	.

Concluzii

- Există o corelație foarte bună între prezența sindromului metabolic și markerii inflamației: IL6, IL8, PCRus.
- Sindromul metabolic s-a asociat cu un grad mai sever de ateroscleroză subclinică, evidențiată prin disfuncție endotelială și creșterea grosimii intimă-medie carotidiană.

EVIDENȚIEREA PARTICULARITĂȚILOR PARAMETRILOR FUNCȚIEI ARTERIALE ÎN SINDROMUL METABOLIC PE SUBGRUPURI DE PACIENȚI

PARTICULARITĂȚILE PARAMETRILOR ARTERIALI ÎN SINDROMUL METABOLIC LA FEMEI ȘI BĂRBAȚI

Scopul studiului identificarea diferențelor între parametrii rigidității arteriale la femeile cu sindrom metabolic comparativ cu bărbații cu SM

Material și metodă Din lotul de subiecți cu sindrom metabolic (N=150), am selectat lotul femeilor cu sindrom metabolic (N=95, **63.3%**), care a fost comparat cu lotul de bărbați cu sindrom metabolic (N=55, **36.7%**) pentru a identifica care sunt particularitățile funcției arteriale în funcție de sexul pacienților. Evaluarea parametrilor arteriali s-a efectuat cu ajutorul aparatului TensioMed™ Arteriograph.

Rezultate se remarcă că femeile cu SM au indexul de augmentație aortic (F: $40.4 \pm 26.9\%$; B: $33.6 \pm 13.8\%$, $p=0.005$) și indexul de augmentație brahial (F: $6.05 \pm 14.3\%$; B: $-6.23 \pm 28.3\%$, $p=0.009$) mai alterați comparativ cu bărbații cu SM, existând diferență semnificativ statistică. Viteza undei de puls nu diferă între femeile cu sindrom metabolic și bărbații cu sindrom metabolic (F: 10.3 ± 2.04 m/s; B: 10.6 ± 1.9 m/s, $p=0.43$). Analiza parametrilor rigidității arteriale la femei a evidențiat o diferență nesemnificativ statistică între viteza undei de puls (PWVAo) între femeile cu sindrom metabolic și cele fără sindrom metabolic (F cu SM: $10,28 \pm 2,23$ m/s; F fără SM: $10,29 \pm 2,29$ m/s, $p=0,975$), iar pentru indexul de augmentație brahial diferența a fost la limita semnificației statistice (Aixb:F cu SM: $6,90 \pm 26,5\%$; F fără SM: $15,063 \pm 23,8\%$, $p=0,08$). Analiza parametrilor rigidității arteriale la bărbați, a evidențiat o diferență semnificativ statistică între viteza undei de puls între cei cu sindrom metabolic ($10,56 \pm 1,87$ m/s) și cei fără sindrom metabolic ($9,26 \pm 1,94$ m/s, $p=0,01$). În schimb, nu există o diferență semnificativ statistică pentru indexul de augmentație brahial, respectiv aortic la bărbații cu sindrom metabolic vs bărbați fără sindrom metabolic.

Concluzii

- Indexul de augmentație aortic și indexul de augmentație brahial sunt semnificativ statistic mai alterați la femeile cu SM, comparativ cu bărbații cu SM.
- Viteza undei de puls nu diferă semnificativ statistic între femeile cu sindrom metabolic și bărbații cu sindrom metabolic.
- Bărbații cu SM au viteza undei de puls semnificativ mai mare decât bărbații fără SM și nu diferă de cei fără SM prin indexul de augmentație aortic și brahial

PARTICULARITĂȚILE PARAMETRILOR ARTERIALI ÎN SINDROMUL METABOLIC PE CATEGORII DE VÂRSTĂ

Scopul studiului urmărirea relației dintre parametrii arteriali urmăriți și vârstă.

Material și metodă Am luat în studiu 214 pacienți cărora li s-a determinat viteza undei de puls, indexul de augmentație aortic și brahial cu ajutorul aparatului TensioMed™ Arteriograph.

Rezultate Modificarea vitezei undei de puls pe categorii de vârstă este ilustrată în figura 1.

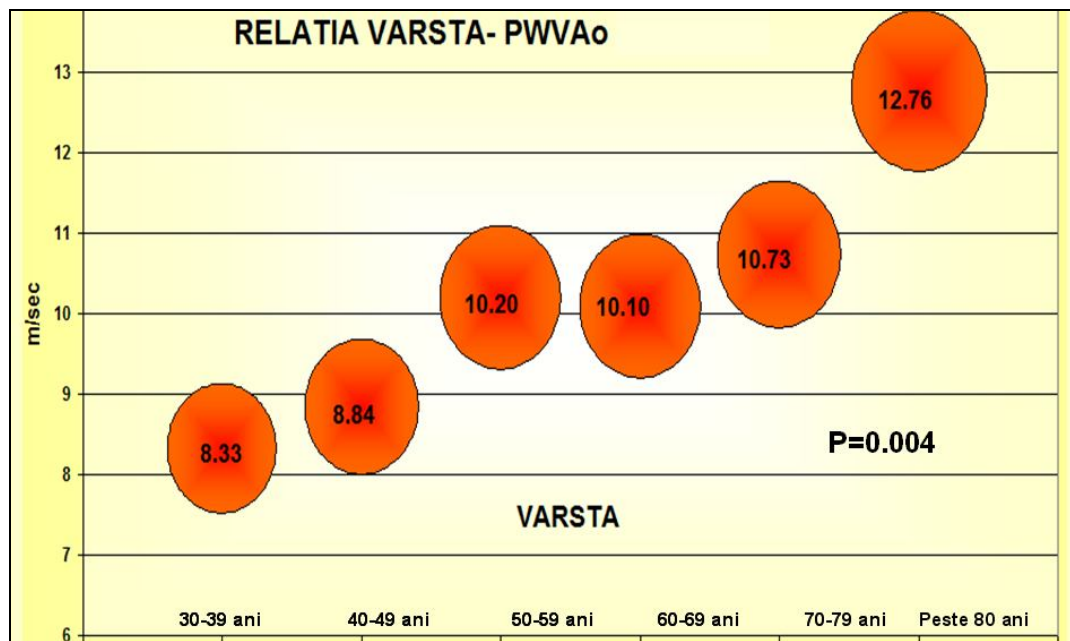


Figura 1 Valorile medii ale vitezei undei de puls pe categorii de vârstă

Comparand valorile medii ale vitezei undei de puls pe categorii de vârstă (prin testul Bonferroni pentru varianțe egale) s-a observat că există diferență semnificativ statistică între următoarele categorii de vârstă: 40-49 ani (8,84m/s) și 70-79 ani (10,73m/s) cu un $p=0,023$ și între categoria de vârstă 40-49 ani (8,84m/s) și peste 80 ani (12,76m/s) cu un $p=0,017$. Modificările indexului de augumantație brahial pe categorii de vârstă sunt ilustrate în figura 2 unde se remarcă o relație lineară între valorilor medii ale acestuia și vârstă.

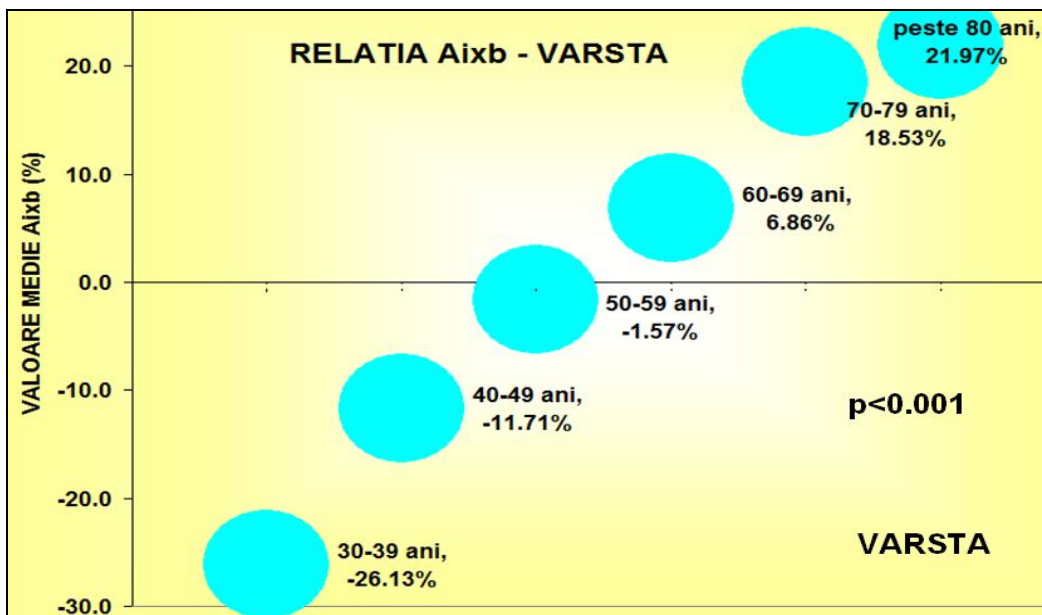


Figura 2 Valorile medii ale indexului de augumantație brahial pe categorii de vârstă

Concluzii

- Viteza undei de puls are o creștere liniară cu vârsta, dar este mai rapidă în primele trei decade de vârstă studiate (30-39, 40-49, 50-59), impunând măsuri de prevenție încă din perioada de adult tânăr. Creșterea vitezei undei de puls este mai lentă în următoarele două decade de vârstă, dar

creșterea este din nou rapidă la cei peste 80 de ani, sugerând că viteza undei de puls poate fi folosită în evaluarea aterosclerozei subclinice, atât la tineri cât și la vârstnici.

- Indexul de augmentație aortic și brahial cresc rapid încă din primele decade de vârstă studiate, dar după 60 ani creșterea este lentă și ne semnificativă, sugerând că acești parametri sunt mai utili în evaluarea aterosclerozei subclinice la tineri decât la vârstnici.

EVIDENȚIEREA INFLUENȚEI DIFERITELOR DEFINIȚII ALE SINDROMULUI METABOLIC (ATPIII, AHA, IDF) ASUPRA PARAMETRILOR ARTERIALI

Scopul studiului Considerând rolul prognostic important al rigidității arteriale și al disfuncției endoteliale și ținând cont de controversele privind definiția sindromului metabolic, obiectivul acestui studiu este investigarea impactului diferitelor definiții ale SM asupra rigidității arteriale și al disfuncției endoteliale. Am investigat care dintre markerii de rigiditate arterială și de disfuncție endotelială diferă în funcție de definiția sindromului metabolic utilizată

Material și metodă Am luat în studiu 214 subiecți (142 femei) care au fost investigați în secția Cardiologie a Spitalului de Recuperare din Cluj-Napoca, în perioada octombrie 2009 - ianuarie 2010.

S-au utilizat cele mai cunoscute definiții ale sindromului metabolic: 1. criteriile IDF 2. criteriile ATP III 3. Ultima definiție din 2009 (AHA, IDF) ce încearcă să reunifice diferitele definiții elaborate până atunci. Evaluarea paramerilor arteriali s-a efectuat cu ajutorul aparatului TensioMed™ Arteriograph.

Rezultate Prevalența SM a fost diferită în funcție de definiția utilizată (Figura 39). Utilizând cele trei definiții ale sindromului metabolic luate în lucru – respectiv IDF 2005, AHA, NCEP- un procent de 71.5% (153 pacienți), 72.9% (156 pacienți) și respectiv 62.1% (133 pacienți) au prezentat sindrom metabolic. Viteza undei de puls la lotul pacienților cu sindrom metabolic este mai alterată în comparație cu cei fără sindrom metabolic cu un p semnificativ statistic. Această constatare se menține indiferent de definiția utilizată. Indexul de augmentație aortic și brahial se menține diferit între cele două loturi, dar cu o diferență fără semnificație statistică, indiferent de definiția utilizată.

Urmărind **viteza undei de puls** la subiecții luați în studiu, am constatat că are o tendință să crească în funcție de numărul de componente ale SM și această creștere este evidentă indiferent de definiția utilizată.

Concluzii

- Pacienții cu sindrom metabolic au parametri de rigiditate arterială și de disfuncție arterială mai alterați decât cei fără sindrom metabolic indiferent de definiția utilizată.
- Există o diferență semnificativ statistică între viteza undei de puls la bărbații cu sindrom metabolic față de cei fără sindrom metabolic și această diferență se menține indiferent de definiția utilizată. Această diferență nu se regăsește și în lotul femeilor cu și fără sindrom metabolic.
- Parametrii rigidității arteriale sunt cu atât mai alterați cu cât numărul de criterii de definire a sindromului metabolic este mai mare, indiferent de definiția utilizată.

CONCLUZII GENERALE

1. Factorii de mediu și stilul de viață au un rol important în apariția sindromului metabolic. Mediul rural, fumatul în trecut, nivelul scăzut de instruire, absența unei diete bogate în fructe și legume, dieta dezechilibrată cu număr mic de mese/zi, consumul de băuturi carbogazoase, consumul important de alcool, au fost identificați în studiul de față ca fiind factori de risc pentru sindromul metabolic.

2. Polimorfismul genei eNOS: (894G>T și T786C) s-a asociat semnificativ cu un risc crescut de sindrom metabolic, de hipertensiune arterială și de diabet zaharat.

3. Prezența polimorfismului genei eNOS influențează rigiditatea arterială și poate constitui o cale de legătură între sindromul metabolic și riscul cardiovascular crescut al acestor pacienți. Dintre cele două mutații, mutația 894G>T este mai sensibilă în identificarea pacienților cu risc crescut de apariție a sindromului metabolic, iar mutația T786C este mai strâns legată de creșterea rigidității arteriale, un puternic predictor independent al riscului cardiovascular.

4. Pacienții cu sindrom metabolic au viteza undei de puls semnificativ mai mare decât subiecții fără sindrom metabolic și nu diferă semnificativ statistic în ceea ce privește indexul de augumentare aortic și brahial.

5. Parametrii rigidității arteriale și ai disfuncției endoteliale sunt cu atât mai alterați cu cât numărul de componente ale sindromului metabolic este mai mare.

6. Indexul de augumentare aortic (AixAo) și brahial (Aixb) corelează pozitiv cu vârsta, tensiunea arterială, presiunea pulsului, HDL colesterolul și negativ cu greutatea, indicele de masă corporală și circumferința abdominală. Viteza undei de puls carotido-femorale (PWVAo) corelează pozitiv cu vârsta, tensiunea arterială, presiunea pulsului și cu valoarea trigliceridelor. La subiecții cu sindrom metabolic, tensiunea arterială sistolică, trigliceridele și vârsta sunt factori predictivi independenți pentru viteza undei de puls.

7. Dintre parametrii arteriali studiați doar indexul de augumentare brahial corelează negativ cu insulinorezistența (indicele HOMA) și nu corelează cu moleculele de adeziune: sICAM1 și sVCAM1. Insulinorezistența este un predictor al indexului de augumentare brahial, iar sVCAM1 este un predictor al indexului de augumentare aortic. Indicele HOMA și moleculele de adeziune nu sunt predictori ai vitezei undei de puls, în studiul de față.

8. Există o corelație foarte bună între prezența sindromului metabolic și markerii inflamației: IL6, IL8, PCRus.

9. Sindromul metabolic s-a asociat cu un grad mai sever de ateroscleroză subclinică, evidențiată prin disfuncție endotelială și creșterea grosimii intimă-medie carotidiană.

10. Particularitățile parametrilor arteriali în funcție de sex arată că femeile cu sindrom metabolic au mai alterați parametrii de disfuncție endotelială (indexul de augumentare aortic și brahial), iar bărbații cu SM markerii de rigiditate arterială (viteza undei de puls). Viteza undei de puls are o creștere liniară cu vârsta, mai rapidă în primele trei decade de vârstă studiate, impunând măsuri de prevenție încă din perioada de adult tânăr. Indexul de augumentare aortic și brahial cresc rapid încă din primele decade de vârstă studiate, dar după 60 ani creșterea este lentă și ne semnificativă.

11. Pacienții cu sindrom metabolic au parametrii de rigiditate arterială și de disfuncție arterială mai alterați decât cei fără sindrom metabolic indiferent de definiția utilizată. Toate cele trei definiții utilizate (IDF, NCEP, AHA) au aceeași capacitate de a identifica pacienții cu ateroscleroză subclinică. Această observație a fost făcută și în alte studii, dar nici unul dintre acestea nu au utilizat ca definiție și cea elaborată în 2009 de către IDF/AHA.

Teza cuprinde 181 pagini, fiind ilustrată cu 42 de grafice și 54 de tabele.

Bibliografia cuprinde 338 de titluri bibliografice semnificative pentru tema dată și preluată din publicații recente. Teza cuprinde 3 lucrări științifice anexate având temă din tematica tezei.

CURRICULUM VITAE



Curriculum vitae Europass

Informații personale

Nume / Prenume	Cozma Angela
Adresă(e)	str. Capsunilor nr. 7, cod postal 400468, Cluj Napoca, Romania
Telefon(oane)	0264599596 0757072838
Fax(uri)	
E-mail(uri)	angelacozma@yahoo.com
Naționalitate(-tăți)	Romana
Data nașterii	18 Iulie1974
Sex	F

Locul de muncă vizat / Domeniul ocupațional	Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu Cluj Napoca/ Asistent universitar
--	--

Experiența profesională

Perioada	2009-
Funcția sau postul ocupat	Medic rezident Cardiologie(a 2-a specialitate)
Activități și responsabilități principale	Evaluare, tratare și urmărire a stării de sănătate a pacienților cu boli cardiovasculare
Numele și adresa angajatorului	Spitalul de Recuperare, sectia cardiologie, Cluj-Napoca
Tipul activității sau sectorul de activitate	Sănătate, educație
Perioada	2006-2011
Funcția sau postul ocupat	Medic specialist Medicina Interna
Activități și responsabilități principale	Evaluare, tratare și urmărire a stării de sănătate a pacienților cu boli de interne
Numele și adresa angajatorului	Spitalul Clinic CF, str Republicii nr 18, Cluj-Napoca
Tipul activității sau sectorul de activitate	Sănătate, educație
Perioada	2000 –2006
Funcția sau postul ocupat	Medic rezident Medicină Internă
Activități și responsabilități principale	Evaluare, tratare și urmărire a stării de sănătate a pacienților sub îndrumarea conducătorului de rezidentiat; stagii de rezidențiat
Numele și adresa angajatorului	Spitalul Clinic de Urgenta „prof O Fodor”, Cluj-Napoca
Tipul activității sau sectorul de activitate	Sănătate, educație

Perioada	1999-2000
Funcția sau postul ocupat	Medic Stagjar
Activități și responsabilități principale	Evaluare, tratare și urmărire a stării de sănătate a pacienților sub îndrumarea conducătorului de stagiu
Numele și adresa angajatorului	Spitalul Clinic Judetean, Cluj-Napoca
Tipul activității sau sectorul de activitate	Sănătate, educație
Perioada	Oct. 2005
Funcția sau postul ocupat	Asistent universitar
Activități și responsabilități principale	Coordonarea activității de stagiu, învățământ zi pentru disciplinele: Medicina Interna, Semiologie Medicala
Numele și adresa angajatorului	Catedra Medicala IV, UMF Iuliu Hațieganu
Tipul activității sau sectorul de activitate	Didactică, cercetare
Perioada	Oct. 2001 – Oct. 2005
Funcția sau postul ocupat	Preparator universitar
Activități și responsabilități principale	Coordonarea activității de stagiu, învățământ zi pentru disciplinele: Medicina Interna, Semiologie Medicala
Numele și adresa angajatorului	asistent universitar Catedra Medicala IV, UMF Iuliu Hațieganu
Tipul activității sau sectorul de activitate	Didactică, cercetare
Educație și formare	
Perioada	2006-2007
Calificarea / diploma obținută	Competența în ecocardiografie
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Spitalul de Recuperare, secția cardiologie, Cluj-Napoca
Nivelul în clasificarea națională sau internațională	Nivel 6 - Învățământ postuniversitar
Perioada	Octombrie 2005 –
Calificarea / diploma obținută	Doctorand cu frecvență
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Domeniul Medicină
Nivelul în clasificarea națională sau internațională	Nivel 6 - Învățământ postuniversitar
Perioada	1992-1998
Calificarea / diploma obținută	Diploma de licență
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Facultatea de Medicină Generală, Secția Medicină Generală, absolvită cu media 9,15
Nivelul în clasificarea națională sau internațională	Nivel 5 - Învățământ universitar
Perioada	1988 – 1992
Calificarea / diploma obținută	Diploma de bacalaureat
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Chimie, Biologie
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Liceul „Sanitar”, Cluj-Napoca,

Nivelul în clasificarea națională sau internațională	Nivel 3 - Învățământ liceal					
Aptitudini și competențe personale						
Limba(i) maternă(e)	Romana					
Limba(i) străină(e) cunoscută(e)						
Autoevaluare Nivel european (*)	Înțelegere		Vorbire		Scriere	
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă	
Limba franceza	B2	B2	B2	B2	B2	
Limba engleza	B1	B1	B1	B1	B1	
Competențe și abilități sociale	Abilitate de comunicare, integrare, flexibilitate					
Competențe și aptitudini organizatorice	Membru în proiecte de cercetare					
Competențe și aptitudini tehnice	Cunostinte si manualitate in ecocardiografie					
Competențe și aptitudini de utilizare a calculatorului	Utilizare pachetul Microsoft Office, indiferent de versiune; sistemul de operare Windows și altele; Pachete de programe statistice: SPSS, MedCalc, Sigma.					
Alte competențe și aptitudini	Urmarea și absolvirea cursurilor modulului de Psihologie-Pedagogie-Didactică					
Permis(e) de conducere	Categoría B					
Informații suplimentare						
Anexe						

LUCRĂRI PUBLICATE ÎN EXTENSO

1) **Cozma A**, Orășan O, Sitar Tăut AV, Rednic N, Negrean V, Vlad C. Fodor A, Zdrengha DT. Relația între markerii non-invazivi ai disfuncției endoteliale și markerii inflamației (PCRus, IL 6, IL 8) la pacienții cu sindrom metabolic. Clujul Medical 2010 ; 83(4): 641-7(**B+**)

2) **Cozma A**, Sitar-Tăut AV, Sitar-Tăut D-A, Orășan O, Leucuța D-C, Pop D, Zdrengha DT. Impact of the defining criteria and components of metabolic syndrome on arterial stiffness parameters. Applied Medical Informatics 2010; Vol. 27, No. 4:39-46 (**B+**)

3) **Cozma A**, Orășan O, Sâmpolean D, Fodor A, Vlad C, Negrean V, Rednic N, Zdrengha D. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. Rom J Intern Med. 2009; 47(2):133-40 (**BDI**)

4) Adriana Fodor, **Angela Cozma**. Type 1 diabetes mellitus: beyond the insulin therapy, Clujul Medical 2011, Vol. 84(4): 499-503. (**B+**)

5) Orășan O, Rednic N, **Cozma A**, Sitar -Taut A-V, Sâmpolean D, Petrov L. Eritropoietina serică la pacienții cu hepatită cronică virală c tratați cu PEGILAT INTERFERON alfa2a și alfa2b și ribavirină. Clujul Medical 2011; Vol. 84(1): 69:75 (**B+**)

6) Orășan O, Rednic N, **Cozma A**, Sâmpolean D, Petrov L. Nivelul seric al prohepcidinei la pacienții cu hepatită cronică virală B și C. Clujul Medical. 2011;84(2):190-8. (**B+**)

- 7) Orășan O, **Cozma A**, Rednic N, Sâmpolean D, Pârvu A, Petrov L. Anemia-a complication of antiviral treatment in chronic viral hepatitis C. *Rom J Intern Med.* 2009;47(3):217-25. **(BDI)**
- 8) Parvu AE, Negrean V, Plesca-Manea L, **Cozma A**, Draghici A, Uifalean A, Moldovan R. Nitric oxide in patients with chronic liver diseases. *Romanian Journal of Gastroenterology* 2005; 14(3): 225-31. **(ISI)**
- 9) Negrean V, Alexescu T, Suciuc I, Adam M, **Cozma A**. Fibrinogenul si vascozitatea palmsatica in microangiopatia diabetica. *Jurnalul Roman de diabet, nutritie si boli metabolice* 2005 ; 12(1):19-25.**(B)**
- 10) Negrean V, **Cozma A**, Orasan O. Disfuncția endotelială în angiopatia diabetică. *Jurnalul Român de diabet, nutriție și boli metabolice* 2005 ; 12(3) :249-55. **(B)**
- 11) A. Draghici, D. Sampelean, Ioana Suciuc, **Angela Cozma**, Nicoleta Leach. Boala hepatica steatozica nonalcoolica: abordare practica- Cercetari Experimentale Medico-chirurgicale, Timisoara, 2004, anul XI, nr.1-2,33-36. **(B)**
- 12) V. Negrean, Ioana Suciuc, D. Sampelean, **Angela Cozma**. **Rheological disorders in diabetic microangiopathy.** *Rom J Intern Med.*2004, 42:407-414. **(BDI)**
- 13) V. Negrean, Ioana Suciuc, **Angela Cozma**. Obezitatea la fostii sportivi. *Palestrica Mileniului III, Civilizatie si sport*, 2003, 4(14); 67-72. **(B+)**

PREZENTĂRI ORALE

- 1) **Cozma A**, Procopciuc LM, Sitar-Taut AV, Orasan O, Cebanu M, Pop D, Zdrenghia DT. Polimorfismul genei eNOS la subiecții cu sindrom metabolic (SM) eNOS gene polymorphism in subjects with metabolic syndrome (MS) al 50-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia 2011
- 2) Sitar-Tăut A, Pop D, Cebanu M, Penciu O, **Cozma A**, Zdrenghia DT. The relationship between cardiovascular risk factors and arterial stiffness – a matter of sex?, 6th International Symposium on Arterial Stiffness, Pecs, Ungaria 2010
- 3) **Angela Cozma**, Disfuncția endotelială la hipertensivi .Clinica Medicală IV, UMF Cluj-Napoca Zilele Medicale ale Țării Oașului Ediția a III-a Actualități în bolile cardio-vasculare, 11-13 August 2011, Negrești Oaș
- 4) **Angela Cozma**. Evaluarea ecografică a riscului cardio-vascular la pacienții cu colagenoze – Al 3 lea Simpozion National Imagistica in Reumatologie, Cluj-Napoca, martie 2011.
- 5) **Angela Cozma**, Olda Orășan. Disfuncția endotelială în sindromul metabolic. Clinica Medicală IV, UMF Cluj-Napoca Zilele Medicale ale Țării Oașului Ediția a I-a Actualități în bolile metabolice, 11-13 August 2009, Negrești Oaș
- 6) Zdrenghia D, Pop D, Cebanu M, **Cozma A**, Penciu OM, Bodizs G, Sitar-Taut AV. Relația dintre factorii de risc cardiovasculari - fosfolipaza A2 secretată (SPLA2) - rigiditatea arterială la pacienții cu sindrom metabolic (SM), al 50-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia – 2011

LUCRĂRI PUBLICATE CA ȘI ABSTRACTE

- 1) **Cozma A**, Sitar Taut AV, Orasan OH, Procopciuc LM, Pop D, Zdrenghia DT. The comparison of eNOS mutation 894G>T and its relationship with arterial stiffness. *Artery* 2011, Paris
- 2) Orasan OH, **Cozma A**, Sitar Taut AV, Procopciuc LM, Sampelean D, Pop D, Zdrenghia DT. The comparison of eNOS mutation T786C and its relationship with arterial stiffness. *Artery* 2011, Paris
- 3) **Cozma A**., Sitar-Taut A-V, Cebanu M, Bodizs G, Pop D, Negrean V, Zdrenghia DT. The relationship between leptin, insulin resistance and arterial stiffness in obese patients. 4th International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome. Madrid 6-9 aprilie 2011. *Journal of Diabetes* 2011; volume 3, issue supplement s1: 42

4) Sitar-Taut AV, **Cozma A**, Orasan O, Pop D, Zdrengha DT. The relationship between insulin resistance and arterial stiffness. 4th International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome. 6-9 aprilie Madrid 2011. Journal of Diabetes 2011; volume 3, issue supplement s1: 174

5) **Cozma A**, Sitar-Taut AV, Pop D, Zdrengha DT. A comparison between insulin resistance scores parameters in identifying metabolic syndrome (MS) patients. 79 th EAS congress 26-29 iunie 2011, Goteburg, Suedia. Atherosclerosis supplements, 2011: vol 12, issue 1:115

6) **Cozma A**, Sitar-Tăut A, Cebanu M, Penciu O, Pop D, Zdrengha DT. The relationship between cardiovascular risk factors, arterial stiffness, inflammation in metabolic syndrome patients. 6th International Symposium on Arterial Stiffness, Pecs, Ungaria 2010.

7) **Cozma A**, Sitar-Taut AV, Orasan O, Bodizs G, Pop D, Zdrengha D. Relația între inflamație, disfuncția endotelială și rezistența la insulină la pacienții cu sindrom metabolic (SM). The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and insulin resistance (IR) in metabolic syndrome (MS) patients al 50-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia 2011

8) **Cozma A**, Sitar-Tăut A-V, Leucuța D, Orășan O, Pop D, Sampelean D, Zdrengha D. Relația dintre parametrii de rigiditate arterială - sindromul metabolic (SM) sexul pacienților. Zilele Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 23 - 26 Noiembrie 2010

9) **Cozma A**, Sitar-Tăut A-V, Pop D, Cebanu M, Zdrengha D. Compararea parametrilor de rigiditate arteriali in identificarea pacienților cu sindrom metabolic (SM)- al 49-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia – POSTER FORUM -Revista Româna de Cardiologie 2010; vol XXV, supl A:19 (B+)

10) Orășan O, Rednic N, **Cozma A**, Sâmpolean D, Petrov L. Eritropoietina serică la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați cu PEGILATINTERFERON ȘI RIBAVIRINĂ. Zilele Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2010

CĂRȚI

1) „Semiologia bolilor metabolice si endocrine”, Monica Lencu, Vasile Negrean, Editura Sedan, 2009, ISBN 978-973-1844-12-1.

2) Semiologie Clinica Medicala, sub redactia Dorel Sampelean, Editura Medicala Universitara Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca, 2011, ISBN 978-973-693-417-9.

PREMII

Contest of proposals regarding the quality assurance, visibility and interdisciplinary of doctoral programs funded by project POSDRU – Informational Instrument for the increase in quality, visibility and interdisciplinary of doctoral programs – **1st prize** – the team of doctoral students made of **Cozma Angela**, Corșatea Elena, Sitar-Tăut Adela-Viviana <http://users.utcluj.ro/~tecrisan/bddoct/rezultate.pdf>

PARTICIPĂRI ÎN GRANTURI – MEMBRU

E-procord – noi abordări medicale si de modelare în era IT & C în evaluarea profilului cardiovascular la nivel molecular. Diferențe determinate de sex, vârsta si patologie prezenta. Director proiect: DAN Sitar-Tăut - **MEMBRU**

INFORAD-Sistem informatic pentru identificarea si caracterizarea reactiilor adverse detectate prin monitorizarea intensiva a pacientilor spitalizati avand ca scop utilizarea rationala a medicamentelor-grant CNMP- **MEMBRU**

**”IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA**

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
IN METABOLIC SYNDROME**

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

**Doctoral candidate: Angela Cozma
Scientific Director: Prof. Dr. Dumitru Zdrengea**

Cluj-Napoca

2011

CONTENTS

I. INTRODUCTION	5
GENERAL PART	6
I. DEFINITION OF METABOLIC SYNDROME	6
II. EPIDEMIOLOGY OF METABOLIC SYNDROME	10
III. IMPORTANCE OF METABOLIC SYNDROME	11
IV. VASCULAR ENDOTHELIUM	13
V. METABOLIC SYNDROME AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION	19
VI. EVALUATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION	25
SPECIAL PART	40
INTRODUCTION	40
I. IDENTIFICATION OF ENVIRONMENTAL FACTORS AND LIFESTYLE AND THEIR INFLUENCE ON THE INCIDENCE OF MS	43
II. ENOS GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME	54
III.A. EVALUATION OF ARTERIAL PARAMETERS: PULSE WAVE VELOCITY, AORTIC AND BRACHIAL AUGMENTATION INDICES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME COMPARED TO SUBJECTS WITHOUT METABOLIC SYNDROME	84
III. B. CHARACTERIZATION OF ARTERIAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON THE NUMBER OF ITS COMPONENTS	102
IIIC IDENTIFICATION OF FACTORS THAT INFLUENCE ARTERIAL STIFFNESS IN SUBJECTS WITH METABOLIC SYNDROME	110
IV. RELATIONSHIP BETWEEN NON-INVASIVE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS AND INFLAMMATION MARKERS (USCRP, IL-6, IL-8) IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME	126
V. EVIDENCING OF THE PECULIARITIES OF ARTERIAL FUNCTION PARAMETERS IN METABOLIC SYNDROME BY PATIENT SUBGROUPS	134
V.A PECULIARITIES OF ARTERIAL PARAMETERS IN METABOLIC SYNDROME IN WOMEN AND MEN	134
V.B. PECULIARITIES OF ARTERIAL PARAMETERS IN METABOLIC SYNDROME BY AGE CATEGORIES	144
V.C. EVIDENCING OF THE INFLUENCE OF VARIOUS DEFINITIONS OF METABOLIC SYNDROME (ATPIII, AHA, IDF) ON ARTERIAL PARAMETERS	152
GENERAL CONCLUSIONS	161
REFERENCES	164

Key words: metabolic syndrome, arterial stiffness, endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors, cardiovascular disease

Metabolic syndrome or insulin resistance syndrome is the result of multiple metabolic abnormalities associated with cardiovascular disease. Since 1988, when Reaven first described MS, many researches have been performed in order to understand its pathophysiology, epidemiology, prognostic implications and therapeutic strategies.

In contemporary society that witnesses a continuous increase in the number of subjects with obesity, diabetes mellitus and cardiovascular disease, metabolic syndrome requires particular attention and is still a controversial subject. The close relationship between the components of metabolic syndrome and their changes make difficult the understanding of the cause and its consequences. A better understanding of the mechanisms that determine this syndrome would improve the methods for the prevention and management of this complex condition. Insulin resistance and obesity interact with genetic, environmental factors, with lifestyle, causing the appearance of the metabolic syndrome phenotype.

The financial support of this thesis was provided by a research project – CNCIS grant **ID 2246** "New medical and modeling approaches in the IT and C era for the evaluation of the cardiovascular profile at molecular level. Sex, age and pathology differences" (E-Procord). Project manager Dr. Dan-Andrei Sitar-Tăut.

The theoretical part of the thesis reviews the many definitions of metabolic syndrome (with emphasis on the differences between them, as well as on their strengths and weaknesses), the epidemiology of metabolic syndrome (both at international and national level), and its importance in the development of cardiovascular disease. The factors that influence vascular endothelium, its functions, methods for the evaluation of endothelial dysfunction as well as its interactions with metabolic syndrome are also described.

The special part includes several research directions: evaluation of the influence of eNOS (endothelial nitric oxide synthase) gene polymorphism, environmental factors, arterial parameters (pulse wave velocity, augmentation index, flow mediated vasodilation, carotid intima-media thickness) and inflammation markers (sICAM1, sVCAM1, IL-6, IL-8, usCRP) in subjects with metabolic syndrome, in the attempt to identify endothelial dysfunction and the mechanisms through which metabolic syndrome is accompanied by increased cardiovascular risk.

IDENTIFICATION OF ENVIRONMENTAL FACTORS AND LIFESTYLE AND THEIR INFLUENCE ON THE INCIDENCE OF MS

The aim of the study was to investigate the relationship between environmental factors and an unhealthy lifestyle on the one hand, and the risk of metabolic syndrome on the other hand.

Material and method: A prospective study was performed in 181 patients, 127 (70.2%) women and 54 (29.8%) men, mean age 59.95 ± 10.8 years, investigated in the service of Cardiology of the Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca, in the period October 2009 – January 2010. All subjects underwent a full clinical examination and each patient completed a questionnaire referring to socio-economic characteristics (age, education, profession), medical history, eating habits (number of meals, salt intake, fat consumption, type of meat consumed, fruit and vegetable intake, carbonated soft drink consumption), current and past smoking status, alcohol use, sedentary behavior, history of cardiovascular disease.

The results of the study are shown in Table 1. **Limits of the study:** the small number of patients, the failure to conduct an accurate investigation of physical exercise performed, fat ingestion. At the same time, certain data such as alcohol ingestion are based on the sincerity of the responses provided by the patients (with the possibility of classification errors).

Conclusions

- Rural environment is a risk factor for MS, subjects in rural areas have a 3-fold higher risk to develop metabolic syndrome compared to subjects in urban areas.
- Among eating habits, we identified the following as risk factors for metabolic syndrome: absence of a fruit and vegetable rich diet, an unbalanced diet with a small number of meals/day (less than three meals/day), daily consumption of carbonated soft drinks.
- Past smoking and a low education level were also identified in the present study as risk factors for metabolic syndrome.

Table 8 Relationship between metabolic syndrome and risk factors

RISK FACTOR	MS +	MS -	p	OR	95% CI
	No (%)	No (%)			
SEX					
Male	42 (34.1)	12 (20.7)	0.06	1.98	0.95-4.15
Female	81 (65.9)	46 (79.3)			
ENVIRONMENT OF ORIGIN					
Rural	28 (22.8)	6 (10.3)	0.05	2.554	0.99-6.56
Urban	95 (77.2)	52 (89.7)			
EDUCATION LEVEL					
Low/Medium	94 (76.4)	32 (55.2)	0.05	2.63	1.36-5.097
High	29 (23.6)	26 (44.8)			
PAST SMOKING VS NEVER SMOKING					
Past	30 (24.4)	8 (13.8)	NS	1.72	0.71-4.14
Never	76 (61.8)	35 (60.3)			
CURRENT SMOKING VS NEVER SMOKING					
Currently	17 (13.8)	15 (25.9)	NS	0.52	0.23-1.16
Never	76 (61.8)	35 (60.3)			
NUMBER OF MEALS/DAY > 3					
Yes	14 (11.4)	7 (12.1)	NS	0.936	0.36-2.39
No	109 (88.6)	51 (87.9)			
SALT CONSUMPTION					
Yes	97 (78.9)	46 (79.3)	NS	0.973	0.45-2.08
No	26 (21.1)	12 (20.7)			
FAT DIET					
Yes	79 (64.2)	41 (70.7)	NS	0.76	0.38-1.45
No	44 (35.8)	17 (29.3)			
RED MEAT CONSUMPTION					
Yes	70 (56.9)	33 (56.9)	NS	1	0.53-1.873
No	53 (43.14)	25 (43.1)			
FRUIT AND VEGETABLE CONSUMPTION					
Yes	86 (69.9)	44 (75.9)	NS	1.35	0.36-1.50

No	37 (30.1)	14 (24.1)			
CARBONATED SOFT DRINK CONSUMPTION					
Yes	38 (30.9)	16 (27.6)	NS	1.174	0.59-2.32
No	85 (69.1)	42 (72.4)			
ALCOHOL CONSUMPTION					
Moderate	24 (19.5)	14 (24.1)	NS	0.80	0.37-1.69
Never	94 (76.4)	44 (74.9)			

eNOS GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

The mutations in the eNOS gene contribute to endothelial dysfunction, reducing nitric oxide production. Nitric oxide produced by the endothelium is an ubiquitous molecule, responsible for the maintenance of normal endothelial function, acting in vascular hemostasis. This molecule plays a protective role by suppressing the abnormal proliferation of smooth muscle cells (VSMCs). In addition, NO facilitates the entry and metabolism of glucose in skeletal muscle. In contrast, the oxidative effect of NO, which may occur during the evolution of some genetic variants of the NOS3 gene, can play a role in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus.

Endothelial dysfunction is considered the first step in the atherosclerosis process. Metabolic syndrome is a cumulation of severe metabolic changes and a known cardiovascular risk factor. It is a multifactorial entity, genetic changes playing an important role.

The relationship between eNOS gene polymorphism and metabolic syndrome has been studied and materialized in several articles, but the results are controversial. Given all these controversies, further studies are needed to evaluate the relationship between metabolic syndrome, endothelial dysfunction and eNOS gene polymorphism.

The aim of the study was to investigate the relationship between the 894G>T mutation, T786C mutation, respectively, in the eNOS gene and MS, to study the relationship between the two mutations: T786C and 894G>T and arterial parameters (pulse wave velocity, aortic augmentation index and brachial augmentation index), to monitor the presence of the two genetic mutations as risk factors for MS.

Material and method: 100 patients were investigated consecutively in the service of Cardiology of the Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca, in the period October 2009 – January 2010. Of the 100 subjects, 55% were diagnosed with metabolic syndrome (based on IDF criteria). The genetic polymorphism was evaluated by the PCR method.

Results of the study: 52% of the subjects did not have the mutation (GG), 35% were heterozygous (GT) and 13% were homozygous (TT), without significant differences between the two sexes. The presence of the homozygous (TT) or heterozygous state (GT) was associated, compared to subjects without the mutation (GG), with an increase in the prevalence of arterial hypertension (AHT) (64.6% vs 40.4%, $p=0.013$), of diabetes mellitus (DM) (27.1% vs 13.5%, $p=0.03$), with an increase in abdominal circumference (99.82 ± 14.19 cm vs 92.56 ± 16.44 cm, $p=0.02$), an increase in triglyceride levels (169.04 ± 88.9 mg/dl vs 122.97 ± 51.8 mg/dl, $p=0.005$), without significantly influencing HDL levels (42.52 ± 13.11 mg/dl vs 43.25 ± 11.9 mg/dl, $p=NS$). Of patients with metabolic syndrome, 18 patients (32.7%) did not have the mutation (GG), 26 patients (47.3%) had the 894G>T mutation in heterozygous state (GT) and 11 patients (20%) in homozygous state (TT). In the control group, the frequency of the genotypes was: 34 patients (75.6%) without the mutation (GG), 9 patients (20%) had the mutation in heterozygous state (GT), 2 patients (4.4%) in homozygous state (TT). The genotype distributions were statistically significantly different between the group with MS and the control group (for GG $p=0.0001$, for GT

p=0.008, TT=0.04). The 894G>T eNOS gene polymorphism was significantly associated with the presence of metabolic syndrome: subjects with the mutation in heterozygous state (GT) had a more than 5 times higher risk for MS compared to those without the mutation (GG) OR=5.457 (95% CI 1.92-15.87, p<0.001), subjects with the mutation in homozygous state (TT) had a more than 10 times higher risk compared to those without the mutation (GG) OR=10.38 (95% CI 1.83-76.61, p=0.002), and the presence of the T allele was associated with a 6 times higher risk for MS, OR=6.354 (95% CI 2.41-17.05, p<0.001).

For the second mutation studied, the T786C mutation, the distribution of the 100 subjects was as follows: 57% of the subjects did not have the mutation (TT), 30% were heterozygous (CT) and 13% were homozygous (CC). Like in the case of the other mutation, the presence of the homozygous (CC) or heterozygous (CT) state was associated, compared to negative subjects (TT), with an increase in the prevalence of AHT (67.4% vs 40.4%, p=0.0134) and diabetes mellitus (DM) (32.6% vs 10.5%, p=0.0130).

At the same time, the presence of the homozygous (CC) or heterozygous (CT) state was found to be associated with a larger abdominal circumference (99.32 ± 14.47 cm vs 93.34 ± 16.37 cm, p=0.07), with an increase in glycemia (105.06 ± 28.64 mg/dl vs 97.76 ± 28.07 mg/dl), total cholesterol (201.39 ± 62.61 mg/dl vs 196.32 ± 50.88 mg/dl), LDL-cholesterol (127.60 ± 49.10 mg/dl vs 119.67 ± 41.14 mg/dl), serum triglycerides (158.11 ± 82.27 vs 135.26 ± 69.28 mg/dl) and with a decrease in HDL-cholesterol (41.02 ± 12.62 mg/dl vs 45.0 ± 12.35 mg/dl), without having statistical significance. Patients with metabolic syndrome had the homozygous state more frequently (CC 16.4% vs 8.9%), while subjects without metabolic syndrome were more frequently characterized by the absence of the mutation (TT 45.5% in those with MS vs 71.1% in those without MS, p=0.016). The T786C eNOS gene polymorphism was significantly associated with the presence of MS: subjects with the mutation in homozygous state (CC) had an almost 3 times higher risk for MS compared to those without the mutation (TT), OR=2.880 (95% CI 0.69-12.77, p=0.09), but the association was not as obvious for the presence of the homozygous (CC) vs heterozygous (CT) state - OR = 0.9 (95% CI 0.19 - 4.97), p=NS.

STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE TWO MUTATIONS: 894G>T AND T786C AND ARTERIAL PARAMETERS: PULSE WAVE VELOCITY, AORTIC AND BRACHIAL AUGMENTATION INDICES

The presence of the mutation in the eNOS gene can influence arterial stiffness and can be a connecting pathway between metabolic syndrome and increased cardiovascular risk in these patients.

Of the 100 patients undergoing genetic determinations (the two mutations in the eNOS gene), 70 had the arterial stiffness parameters measured using the TensioMedTMArteriograph.

There were no significant differences between the values of pulse wave velocity (PWVAo), brachial augmentation index (Aixb), aortic augmentation index (AixAo), pulse pressure (PP) in subjects without the 894G>T mutation (GG) compared to those with the mutation in heterozygous state (GT) and compared to those with the mutation in homozygous state (TT) (PWVAo p= 0.5, Aixb p= 0.58, AixAo p= 0.37, PP p= 0.64). However, homozygous patients (TT) had higher brachial augmentation index (Aixb) values compared to heterozygous patients and mutation free subjects.

Regarding the T786C mutation (ANOVA test), there were significant differences in the pulse wave velocity value between homozygous (CC) and heterozygous (CT) or negative (TT) patients: 11.65 ± 1.87 m/sec vs 9.86 ± 1.56 m/sec vs 9.75 ± 1.75 m/sec (p = 0.005). Even if statistical significance was not reached for the rest of the parameters (Aixb p = 0.22, AixAo p = 0.35, PP p = 0.14), an ascending trend was found, homozygous patients (CC) having higher values of the monitored arterial function parameters: aortic and brachial augmentation indices and pulse pressure.

STUDY OF THE PRESENCE OF 894G>T AND T786C MUTATIONS IN THE eNOS GENE AS RISK FACTORS FOR METABOLIC SYNDROME

Subsequently, we aimed to investigate the role of the presence of the two mutations in the development of metabolic syndrome (by univariate analysis), as well as to identify them as independent risk factors of metabolic syndrome (by multivariate analysis).

In univariate analysis, age, weight, increased abdominal circumference, increased glycemia and serum triglycerides, HDL-cholesterol and pulse wave velocity represent risk factors for metabolic syndrome.

The presence of the homozygous state TT of the 894G>T mutation, the presence of the T allele of the 894G>T mutation, as well as the presence of the C allele of the T786C mutation represent risk factors for metabolic syndrome. The T786C mutation in homozygous state (CC) is not a risk factor for metabolic syndrome.

In multivariate analysis, by logistic regression, the Backward method (enter variable if $p < 0.05$, remove variable if $p > 0.1$), among the mentioned factors, glycemia, HDL-cholesterol (its increased value is a protective factor) and the presence of the T allele (its absence is a protective factor) are considered to be independent variables.

Conclusions

- The mutations in the eNOS gene: 894G>T and T786C were significantly associated with the presence of MS - the mutation in homozygous and heterozygous state was associated with an increased risk of metabolic syndrome. This association was more obvious for the 894G>T mutation.
- The presence of the 894G>T and T786C mutations in the eNOS gene, in homozygous (TT) or heterozygous (GT) state, was associated with an increase in the prevalence of AHT and diabetes mellitus.
- Of the two studied mutations, only the T786C mutation statistically significantly influences arterial stiffness parameters, thus the homozygous state (CC) is associated with significantly increased pulse wave velocity values.
- The G894T polymorphism does not significantly influence the values of the studied arterial parameters (pulse wave velocity, aortic and brachial augmentation indices).
- Of the two mutations, the 894G>T mutation is more sensitive in the identification of patients at high risk for metabolic syndrome and the T786C mutation is closely related to increased arterial stiffness, a strong independent predictor of cardiovascular risk.

EVALUATION OF ARTERIAL PARAMETERS: PULSE WAVE VELOCITY, AORTIC AND BRACHIAL AUGMENTATION INDICES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME COMPARED TO SUBJECTS WITHOUT METABOLIC SYNDROME

In the general population, metabolic syndrome is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality and with an increased incidence of type 2 diabetes mellitus. It is known that metabolic syndrome is associated with a high risk of cardiovascular disease, but the mechanisms of this association are not yet well known. Several mechanisms are involved in this association, the most important being represented by endothelial dysfunction, inflammation and arterial stiffness.

Pulse wave velocity is not just a marker of arterial stiffness, but also an independent predictor of cardiovascular events and cardiovascular mortality as well as of mortality of any cause.

High arterial stiffness doubles the risk of cardiovascular events and mortality compared to the absence of high arterial stiffness. The relationship between arterial stiffness and metabolic syndrome has been investigated in a number of studies, the majority of which use the ATPIII definition and monitor only some of the arterial parameters.

The aim of the study was to assess arterial stiffness by measuring pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome and to evaluate endothelial dysfunction by measuring the aortic and brachial augmentation indices in patients with MS/controls.

Material and method: a prospective longitudinal study in 216 patients investigated at the service of Cardiology of the Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca, in the period October 2009 – January 2010. The patients were selected according to the IDF criteria (2005) for the diagnosis of metabolic syndrome. All subjects underwent a full clinical examination. The carotid-femoral pulse wave velocity, a reliable measure of arterial stiffness, was determined using the TensioMed™ Arteriograph.

The patients were divided into two groups, depending on the presence/absence of metabolic syndrome:

- ◆ **GROUP I** including 150 patients with MS
- ◆ **GROUP II** formed by 66 patients without MS, having one/two/no component of MS.

Results: We monitored the prevalence of **cardiovascular risk factors** in the entire group and found that 68.5% of the patients were hypertensive, 23.8% diabetic, 16.8% smokers, 39.9% obese, 42.7% overweight, 89.3% had **large abdominal circumference** according to IDF criteria (>80 cm in women and >94 cm in men), 69.8% were dyslipidemic. The prevalence of patients with **cardiovascular disease** was 38.5%.

The descriptive analysis of **arterial parameters** in the entire group evidences mean values within limits that are considered pathological. Thus, the mean value of **pulse wave velocity was 10.25±2.08 m/s** (minimum value: 4.70 m/s, maximum value: 19.20 m/s), of **the aortic augmentation index 38.22±14.76%** (minimum: 1.50%; maximum: 72.10%) **and of the brachial augmentation index 2.46±28.91%** (minimum: -71.40%; maximum: 55.90%). We monitored arterial parameters: pulse wave velocity, aortic and brachial augmentation indices in patients with metabolic syndrome compared to the group without metabolic syndrome. We found that these parameters were statistically significantly different only in the case of pulse wave velocity and that the mean values of the aortic and brachial augmentation indices were different, but without statistical significance.

Table 9 Arterial parameters in patients with and without metabolic syndrome

	MS+	MS-	<i>p</i>
PWVAo	10.44±1.99	9.83±1.99	0.04*
AixAo	37.94±14.4	38.84±15.46	0.68*
Aixb	1.54±28.03	4.55±30.94	0.48*

We analyzed the risk of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome of having a pulse wave velocity higher than the value considered normal (9.6m/s). The risk of patients with metabolic syndrome of having increased pulse wave velocity values was 1.88-fold higher than in those without metabolic syndrome (Odds ratio: 1.88, 95% CI: 1.0505-3.3963; p<0.0001).

Conclusions

- Patients with metabolic syndrome have significantly higher pulse wave velocity than subjects without metabolic syndrome.

- There are no statistically significant differences in the aortic and brachial augmentation indices (considered to be markers of endothelial dysfunction) between the group with metabolic syndrome and the group without metabolic syndrome.
- The additional risk of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome of having increased pulse wave velocity is approximately 2 times higher.

CHARACTERIZATION OF ARTERIAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON THE NUMBER OF ITS COMPONENTS

Pulse wave velocity and the augmentation index, markers of subclinical atherosclerosis, have been studied in relation to metabolic syndrome, but few studies have shown the effect of the increase in the number of MS components on the severity of subclinical atherosclerosis.

The individual components of metabolic syndrome have been associated with increased arterial stiffness, consequently with increased pulse wave velocity. The association between the number of MS components and the severity of subclinical atherosclerosis has been investigated in several studies, but the results are controversial.

The aim of the study was to determine the influence of metabolic syndrome components on subclinical atherosclerosis. We analyzed arterial function parameters, pulse wave velocity, the aortic and brachial augmentation indices depending on the number of MS components, as it is known from the literature that each component of metabolic syndrome can influence arterial stiffness and endothelial dysfunction parameters.

Material and method: We divided the group of 150 patients with metabolic syndrome (diagnosed according to the IDF definition) into 3 subgroups depending on the number of components: metabolic syndrome with three components = MS3, MS with four components = MS4 and MS with five components = MS5. We analyzed the clinical and paraclinical data of the patients with metabolic syndrome by number of components. We verified whether there was a statistically significant difference between the three groups regarding the variables that might influence arterial parameters. Arterial parameters were evaluated using the TensioMedTM Arteriograph.

Results Of all the patients diagnosed with metabolic syndrome according to the IDF definition, 38% (57) patients had 3 components of metabolic syndrome, 36.7% (55) patients had four components and a smaller proportion of 25.3% (38) patients had all the five components of metabolic syndrome. By analyzing different parameters in the three groups of patients, we found a statistically significant difference between the groups with three, four or five components of metabolic syndrome for the following parameters: systolic blood pressure (95% CI: SM3: 130.3-142.3; SM4: 137.8-149.6; SM5: 138.1-153.5; $p = 0.036$), mean blood pressure (95% CI: SM3: 89.4-104.0; SM4: 94.06-110.41; SM5: 104.3-117.06; $p = 0.008$), and a difference close to the limit of statistical significance: pulse pressure (95% CI: SM3: 44.4-54.4; SM4: 47.4-58.2; SM5: 53.9-68.8; $p = 0.07$). For the other hemodynamic parameters (diastolic blood pressure, heart rate), there was no statistical difference between the groups. By analyzing arterial stiffness parameters, we obtained the data shown in Table 3.

Conclusions

- The parameters of arterial stiffness and endothelial dysfunction are more altered as the number of MS components increases.
- Pulse wave velocity and the augmentation index are not statistically significantly different between subjects with three, four and five components of metabolic syndrome, respectively, although their tendency to increase with the number of MS components is obvious. This can be explained by the presence of abdominal obesity in all three groups (an obligatory component of metabolic syndrome), an important cardiovascular risk factor with a strong influence on both arterial stiffness and endothelial dysfunction (demonstrated in numerous studies).

- For the prediction of subclinical atherosclerosis, it is more important to take into consideration the number of MS components than to establish the presence of MS.

IDENTIFICATION OF FACTORS THAT INFLUENCE ARTERIAL STIFFNESS IN SUBJECTS WITH METABOLIC SYNDROME

Knowing the predictive value of pulse wave velocity for cardiovascular events, it is extremely important to identify the factors responsible for the increase in arterial stiffness.

Aim of the study Identification of factors that influence arterial stiffness, i.e. pulse wave velocity and the augmentation index, in subjects with metabolic syndrome.

Material and method The study included subjects with metabolic syndrome (N=150), diagnosed based on IDF criteria, with a mean age of 60.40±9.47 years. All patients underwent anthropometric measurements, biochemical and arterial determinations. Arterial parameters were determined using the TensioMedTMArteriograph.

Results The correlation between arterial function parameters and biological, hemodynamic and anthropometric variables is shown in Table 4.

Of all parameters considered (age, BMI, abdominal circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, MBP, PP, glycemia, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides), the most important determinant of pulse wave velocity is systolic blood pressure. In multivariate analysis, systolic blood pressure (determination coefficient: 3.586, p<0.0001), serum triglycerides (determination coefficient: 3.579, p<0.0001) and age (determination coefficient: 3.510, p=0.001) are independent predictive factors for pulse wave velocity.

Correlation of arterial stiffness with insulin resistance and inflammation

Of the 150 subjects with metabolic syndrome, **100** subjects also underwent the following determinations: insulinemia (ELISA method), HOMA index (HOMA) = insulin (μU/mL) * glycemia (mg/dl)/405) and adhesion molecules: sICAM1 (intercellular adhesion molecule), sVCAM1 (vascular cell adhesion molecule) (ELISA method, in ng/ml), considered to be inflammation and endothelial dysfunction markers. Many data demonstrate that atherosclerosis is in fact a "chronic inflammatory disease", and vascular changes are paralleled by alterations of inflammatory markers, which include adhesion molecules (sICAM 1 and sVCAM 1), with an important role in the initiation of atherosclerotic lesions.

The mean value of adhesion molecules in patients with metabolic syndrome was: for sICAM1: 230.01 ± 89.82 ng/ml; for sVCAM1: 651.4 ± 344 ng/ml. In patients with metabolic syndrome, the adhesion molecule value increased with the number of criteria defining metabolic syndrome (3, 4 or 5), without a significant difference between the groups.

The correlation of arterial function parameters: pulse wave velocity, aortic and brachial augmentation indices with insulin resistance and inflammation is shown in Table 5, but insulin resistance and inflammation markers **are not predictors of pulse wave velocity**, in our study (HOMA: p=0.6, sICAM1: p=0.7; sVCAM1: p=0.4).

Table 10 Hemodynamic and arterial parameters depending on the number of MS components

Variable	MS (entire group)	MS with 3 components	MS with 4 components	MS with 5 components	<i>p</i>
SBP (mmHg)	141.03±18.08	136.35±17.85	143.78±18.73	145.83±18.21	0.036**
DBP (mmHg)	87.13±11.16	86.48±12.84	87.07±7.98	91.66±11.19	0.237**
Mean BP (mmHg)	101.00±23.76	96.73±22.09	102.23±26.23	110.70±15.04	0.008**
Pulse pressure (mmHg)	55.13±14.76	49.42±15.22	52.85±17.44	61.41±17.68	0.07**
Heart rate (beats/min)	66.56±16.78	67.60±16.57	64.40±19.85	70.95±8.57	0.856**
PWVAo (m/sec)	10.44±1.99	10.11±1.78	10.24±2.09	10.30±1.42	0.257*
Aixb (%)	1.54±28.03	-4.84±31.31	3.18±26.32	5.71±28.2	0.419*
AixAo (%)	37.94±14.4	34.60±15.85	39.02±13.97	40.53±14.27	0.317*

Table 11 Correlation between arterial function parameters and biological, hemodynamic and anthropometric variables

		Age (years)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	AC (cm)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	MBP (mmHg)	PP (mmHg)	Glycemia (mg/dl)	Cholesterol T (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)
Aixb	Correlation coefficient	0.358	-0.453	-0.332	-0.356	0.334	0.195	0.448	0.409	-0.065	0.129	0.093	0.305	-0.045
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	0.352	0.064	0.182	<0.001	0.516
AixAo	Correlation coefficient	0.345	-0.432	-0.318	-0.346	0.353	0.221	0.456	0.401	-0.056	0.150	0.112	0.305	-0.030
	<i>p</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.425	0.031	0.107	<0.001	0.665
PWVAo	Correlation coefficient	0.252	0.035	0.097	0.088	0.344	0.148	0.270	0.241	0.089	0.099	0.025	0.008	0.206
	<i>p</i>	<0.001	0.611	0.163	0.208	<0.001	0.032	<0.001	0.001	0.203	0.154	0.723	0.910	0.003

Table 12 Correlation of arterial function parameters: pulse wave velocity, aortic and brachial augmentation indices with insulin resistance and inflammation

		Insulinemia	HOMA	sICAM1	sVCAM1
Aixb	Correlation coefficient	-0.198	-0.200	0.040	-0.087
	<i>p</i>	0.04	0.04	0.69	0.390
AixAo	Correlation coefficient	-0.164	-0.167	-0.030	-0.184
	<i>p</i>	0.09	0.09	0.76	0.06
PWVAo	Correlation coefficient	-0.073	-0.040	0.026	-0.073
	<i>p</i>	0.46	0.68	0.79	0.46

Conclusions

- The brachial augmentation index (Aixb) is positively correlated with age, blood pressure, pulse pressure, HDL-cholesterol and is negatively correlated with weight, body mass index and abdominal circumference. It is not correlated with total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride and glycemia values.
- The aortic augmentation index (AixAo) is positively correlated with age, blood pressure, pulse pressure, total cholesterol, HDL-cholesterol and is negatively correlated with weight, body mass index and abdominal circumference. It is not correlated with triglyceride, LDL-cholesterol and glycemia values.
- Carotid-femoral pulse wave velocity (PWVAo) is positively correlated with age, blood pressure, pulse pressure, triglyceride values and is not correlated with the body mass index and abdominal circumference, with glycemia, total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol values.
- The brachial augmentation index is negatively correlated with insulin resistance (HOMA index) and is not correlated with adhesion molecules: sICAM1 and sVCAM1. The aortic augmentation index is not correlated with insulin resistance (HOMA index) or sICAM1; in contrast, it is negatively correlated with sVCAM1, at the limit of statistical significance.
- The presence of a great number of MS components was associated with an increase in inflammation and endothelial dysfunction markers (adhesion molecules: sICAM1 and sVCAM1).
- Pulse wave velocity is not correlated with insulin resistance (HOMA index) or adhesion molecules: sICAM1, sVCAM1.
- Insulin resistance is a predictor of the brachial augmentation index, and sVCAM1 is a predictor of the aortic augmentation index.
- The HOMA index and adhesion molecules are not predictors of pulse wave velocity in our study.

RELATIONSHIP BETWEEN NON-INVASIVE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS AND INFLAMMATION MARKERS (USCRP, IL-6, IL-8) IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Inflammation, particularly the increase of ultrasensitive C reactive protein (usCRP), has been associated with MS and increased cardiovascular disease risk. Endothelial dysfunction is considered the first step in the atherosclerosis process and is associated with multiple cardiovascular risk factors. The carotid intima-media thickness (IMT) and flow mediated vasodilation (FMV) in the brachial artery are preclinical markers of atherosclerosis and play a role in the prediction of cardiovascular events. Recent studies have demonstrated that patients with metabolic syndrome have altered flow mediated vasodilation and increased carotid intima-media thickness. Studies on

IL-6 have suggested its strong implication in insulin resistance, thus its plasma concentration, its expression in adipose tissue and IL-6 polymorphism are well correlated with obesity and insulin resistance. At the same time, the increase in plasma IL-8 concentrations following glucose administration in obese patients with altered basal glycemia, compared to normoglycemic patients, suggests the modulating role of adiposity, weight and genetic factors.

Aim of the study To evaluate the relationship between endothelial dysfunction (FMV, IMT) and inflammation [usCRP, IL-6, IL-8] in patients with MS.

Material and method A prospective study was performed in 30 patients admitted to the service of Internal Medicine of the CFR University Hospital Cluj-Napoca. For each patient, a record containing targeted anamnesis related to cardiovascular risk factors, drugs used, cardiovascular diseases was provided. Patients underwent a full objective examination. The diagnosis of metabolic syndrome was made taking into consideration the IDF definition in 2005.

Endothelial dysfunction was evaluated using a non-invasive method: brachial artery ultrasound based on changes in the longitudinal diameter of the artery in response to reactive hyperemia induced after vascular ischemia. The carotid intima-media thickness was measured by high resolution ultrasound. Inflammation markers – usCRP, IL-6 and IL-8 were measured from fasting venous blood samples, using the ELISA method.

Results Of endothelial function parameters, the following were evaluated: FMV (the percent variation of the brachial artery diameter during reactive hyperemia compared to the basal diameter), FMC (the percent variation of the brachial artery diameter during the last 30 seconds of ischemia, compared to the basal diameter) and a parameter of endothelium independent vasodilation: the variation of the brachial artery diameter after nitroglycerine administration. The results obtained are shown in Table 6.

Table 13 Subclinical atherosclerosis parameters in patients with metabolic syndrome compared to patients without metabolic syndrome

Characteristic	Patients with MS (mean ± SD)	Patients without MS (mean ± SD)	<i>p</i>
FMV%	9.67±6.50	12.34±4.6	0.5
FMC%	1.4±0.3	0.02±2	0.004
Endothelium independent vasodilation %	8.8±3.5	8.9±6.4	0.98
IMT (µm)	1055.6±217.15	960.9±164.9	0.02

We monitored the presence of a correlation in patients with metabolic syndrome between inflammation markers and subclinical atherosclerosis parameters. The results are shown in Table 7 and demonstrate a correlation between inflammation markers: IL-6, IL-8 and usCRP, $p < 0.05$.

Table 14 Correlation between subclinical atherosclerosis parameters and inflammation markers in patients with metabolic syndrome

Control Variables			IL-6	IL-8	usCRP	FMV	IMT
MS	IL-6	Correlation	1.000	.979	.872	-.506	-.053
		Significance (2-tailed)	.	.000	.002	.164	.893

IL-8	Correlation	.979	1.000	.849	-.554	.016
	Significance (2-tailed)	.000	.	.004	.122	.968
usCRP	Correlation	.872	.849	1.000	-.268	-.111
	Significance (2-tailed)	.002	.004	.	.485	.776
FMV	Correlation	-.506	-.554	-.268	1.000	-.662
	Significance (2-tailed)	.164	.122	.485	.	.042
IMT	Correlation	-.053	.016	-.111	-.662	1.000
	Significance (2-tailed)	.893	.968	.776	.042	.

Conclusions

- There is a very good correlation between the presence of metabolic syndrome and inflammation markers: IL-6, IL-7, usCRP.
- Metabolic syndrome was associated with a more severe degree of subclinical atherosclerosis, evidenced by endothelial dysfunction and an increase in the carotid intima-media thickness.

EVIDENCING OF THE PECULIARITIES OF ARTERIAL FUNCTION PARAMETERS IN METABOLIC SYNDROME BY PATIENT SUBGROUPS

PECULIARITIES OF ARTERIAL PARAMETERS IN METABOLIC SYNDROME IN WOMEN AND MEN

Aim of the study Identification of differences between arterial stiffness parameters in women with metabolic syndrome compared to men with MS.

Material and method Of the group of subjects with metabolic syndrome (N=150), we selected the group of women with metabolic syndrome (N=95, **63.3%**), which was compared to the group of men with metabolic syndrome (N=55, **36.7%**) in order to identify the peculiarities of arterial function depending on the sex of patients. The arterial parameters were evaluated using the TensioMed™ Arteriograph.

Results Women with MS had a more altered aortic augmentation index (F: 40.4 ±26.9%; M: 33.6±13.8%, p=0.005) and brachial augmentation index (F: 6.05±14.3%; M: -6.23±28.3%, p=0.009) compared to men with MS, with a statistically significant difference. Pulse wave velocity was not different between women with metabolic syndrome and men with metabolic syndrome (F:10.3 ±2.04 m/s; M:10.6±1.9 m/s, p=0.43). The analysis of arterial stiffness parameters in women showed a statistically insignificant difference in pulse wave velocity (PWVAo) between women with metabolic syndrome and those without metabolic syndrome (F with MS: 10.28±2.23 m/s; F without MS: 10.29±2.29 m/s, p=0.975), and for the brachial augmentation index the difference was at the limit of statistical significance (Aixb: F with MS: 6.90±26.5%; F without MS: 15.063±23.8%, p=0.08). The analysis of arterial stiffness parameters in men evidenced a statistically significant difference in pulse wave velocity between those with metabolic syndrome (10.56±1.87 m/s) and those without metabolic syndrome (9.26±1.94 m/s, p=0.01). In contrast, there was no statistically

significant difference in the brachial augmentation index and the aortic augmentation index in men with metabolic syndrome vs men without metabolic syndrome.

Conclusions

- The aortic augmentation index and the brachial augmentation index are statistically significantly more altered in women with MS compared to men with MS.
- Pulse wave velocity is not statistically significantly different between women with metabolic syndrome and men with metabolic syndrome.
- Men with MS have a significantly higher pulse wave velocity than men without MS, while the aortic and brachial augmentation indices are not different in men with MS compared to those without MS.

PECULIARITIES OF ARTERIAL PARAMETERS IN METABOLIC SYNDROME BY AGE CATEGORIES

Aim of the study To investigate the relationship between the monitored arterial parameters and age.

Material and method The study included 214 patients whose pulse wave velocity, aortic and brachial augmentation indices were determined using the TensioMed™ Arteriograph.

Results The change in pulse wave velocity by age categories is illustrated in Figure 1.

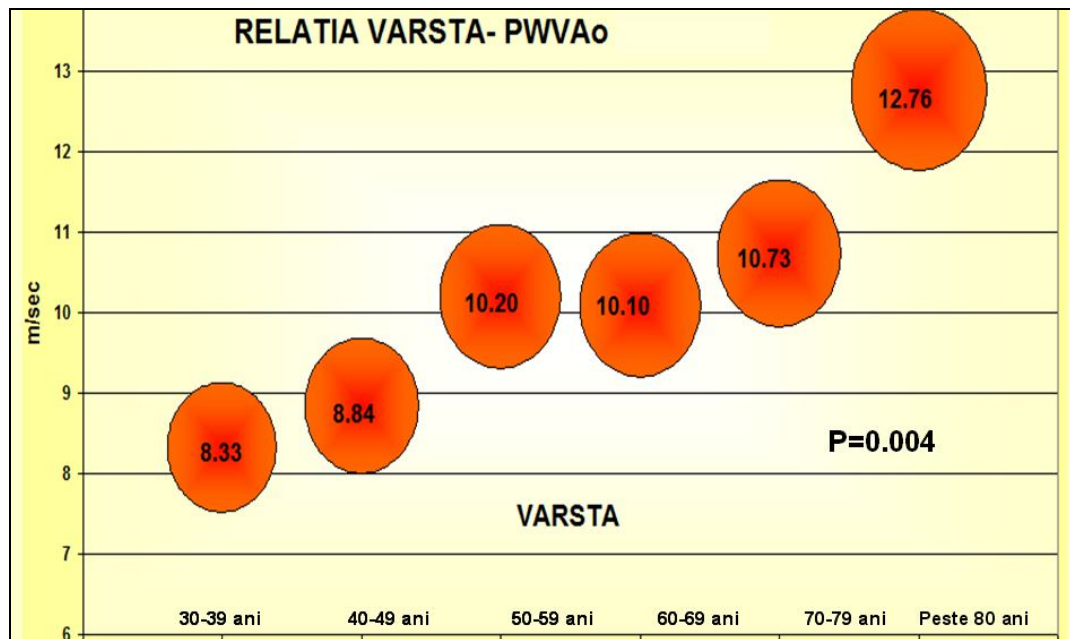


Figure 3 Mean pulse wave velocity values by age categories

A comparison of the mean pulse wave velocity values by age categories (Bonferroni test for equal variances) showed a statistically significant difference between the age categories: 40-49 years (8.84 m/s) and 70-79 years (10.73 m/s) with $p=0.023$, and between the age categories: 40-49 years (8.84 m/s) and over 80 years (12.76 m/s) with $p=0.017$. The changes in the brachial augmentation indices by age categories are illustrated in Figure 2 where a linear relationship is found between the mean values and age.

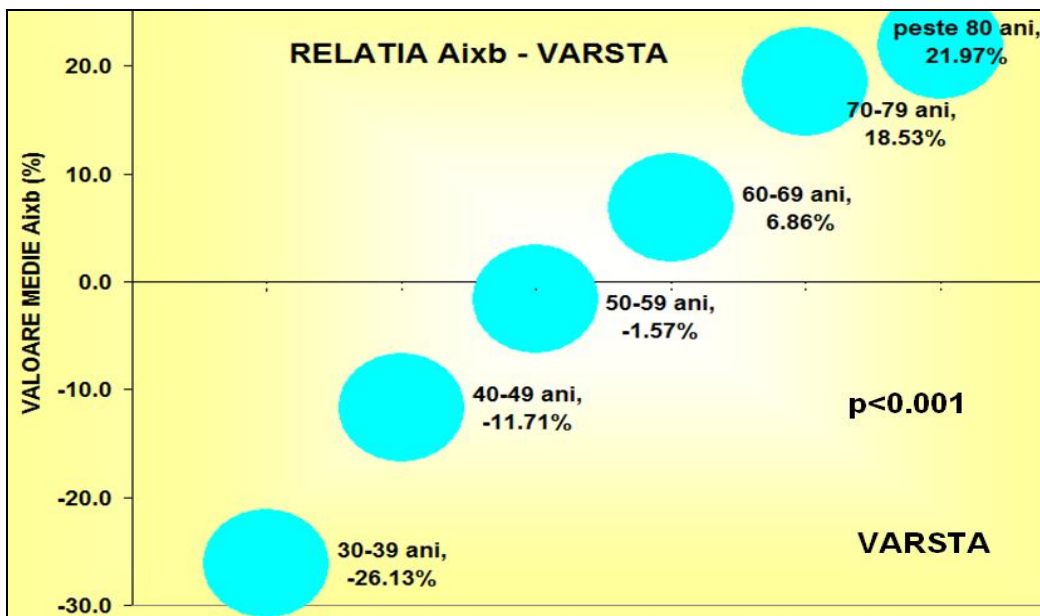


Figure 4 Mean brachial augmentation index values by age categories

Conclusions

- Pulse wave velocity increases linearly with age, but the increase is more rapid over the first three studied age decades (30-39, 40-49, 50-59), requiring prevention methods as early as the young adult period. The increase in pulse wave velocity is slower during the next two age decades, while it becomes rapid again in the over 80 years age group, suggesting that pulse wave velocity can be used in the evaluation of subclinical atherosclerosis in both young and elderly patients.
- The aortic and brachial augmentation indices increase rapidly starting with the first studied age decades, but after 60 years, the increase is slow and insignificant, suggesting that these parameters are more useful for the evaluation of subclinical atherosclerosis in young patients than in the elderly.

EVIDENCING OF THE INFLUENCE OF VARIOUS DEFINITIONS OF METABOLIC SYNDROME (ATPIII, AHA, IDF) ON ARTERIAL PARAMETERS

Aim of the study Considering the important prognostic role of arterial stiffness and endothelial dysfunction and taking into consideration the controversies regarding the definition of metabolic syndrome, the objective of this study is to investigate the impact of the various definitions of MS on arterial stiffness and endothelial dysfunction. We investigated which of the arterial stiffness and endothelial dysfunction markers differed depending on the definition of metabolic syndrome used.

Material and method We studied 214 subjects (142 women) that were investigated in the service of Cardiology of the Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca, in the period October 2009 – January 2010.

The best known definitions of metabolic syndrome were used: 1. IDF criteria 2. ATP III criteria 3. The latest definition in 2009 (AHA, IDF) that attempts to unify the various definitions elaborated until then. Arterial parameters were evaluated using the TensioMed™ Arteriograph.

Results The prevalence of MS was different depending on the definition used (Figure 39). Using the three definitions of metabolic syndrome – IDF 2005, AHA, NCEP – a proportion of 71.5% (153 patients), 72.9% (156 patients) and 62.1% (133 patients), respectively, had metabolic syndrome. Pulse wave velocity in the group of patients with metabolic syndrome was more altered

compared to those without metabolic syndrome, with a statistically significant p. This finding was maintained regardless of the definition used. The aortic and brachial augmentation indices remained different between the two groups, but without statistical significance regardless of the definition used.

By monitoring **pulse wave velocity** in the patients included in the study, we found an increasing tendency depending on the number of MS components and this increase was obvious regardless of the definition used.

Conclusions

- Patients with metabolic syndrome have more altered arterial stiffness and endothelial dysfunction parameters than those without metabolic syndrome regardless of the definition used.
- There is a statistically significant difference between pulse wave velocity in men with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome and this difference is maintained regardless of the definition used. This difference is not found in the group of women with and without metabolic syndrome.
- Arterial stiffness parameters are more altered as the number of criteria for the definition of metabolic syndrome increases, regardless of the definition used.

GENERAL CONCLUSIONS

12. Environmental factors and lifestyle play an important role in metabolic syndrome. Rural environment, past smoking, a low education level, the absence of a fruit and vegetable rich diet, an unbalanced diet with a small number of meals/day, carbonated soft drink consumption, alcohol use were identified in the present study as risk factors for metabolic syndrome.

13. The eNOS gene polymorphism: (894G>T and T786C) was significantly associated with a high risk of metabolic syndrome, arterial hypertension and diabetes mellitus.

14. The presence of the eNOS gene polymorphism influences arterial stiffness and may be a connecting pathway between metabolic syndrome and high cardiovascular risk in these patients. Of the two mutations, the 894G>T mutation is more sensitive in identifying patients with a high risk of metabolic syndrome and the T786C mutation is more closely related to increased arterial stiffness, a strong independent predictor of cardiovascular risk.

15. Patients with metabolic syndrome have a significantly higher pulse wave velocity than subjects without metabolic syndrome, while there are no statistically significant differences in the aortic and brachial augmentation indices between patients with and without MS.

16. Arterial stiffness and endothelial dysfunction parameters are more altered as the number of components of metabolic syndrome increases.

17. The aortic augmentation index (AixAo) and the brachial augmentation index (Aixb) are positively correlated with age, blood pressure, pulse pressure, HDL-cholesterol and are negatively correlated with weight, the body mass index and abdominal circumference. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWVAo) is positively correlated with age, blood pressure, pulse pressure and triglyceride values. In subjects with metabolic syndrome, systolic blood pressure, triglycerides and age are independent predictive factors for pulse wave velocity.

18. Of the studied arterial parameters, only the brachial augmentation index is negatively correlated with insulin resistance (HOMA index) and is not correlated with adhesion molecules: sICAM1 and sVCAM1. Insulin resistance is a predictor of the brachial augmentation index and sVCAM1 is a predictor of the aortic augmentation index. The HOMA index and adhesion molecules are not predictors of pulse wave velocity in this study.

19. There is a very good correlation between the presence of metabolic syndrome and inflammation markers: IL-6, IL-8, usCRP.

20. Metabolic syndrome was associated with a more severe degree of subclinical atherosclerosis, evidenced by endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness.

21. The peculiarities of arterial parameters depending on sex show that women with metabolic syndrome have more altered endothelial dysfunction parameters (aortic and brachial augmentation indices), and men with MS have more altered arterial stiffness markers (pulse wave velocity). Pulse wave velocity increases linearly with age, more rapidly during the first three studied age decades, requiring prevention methods as early as the young adult period. The aortic and brachial augmentation indices increase rapidly starting with the first studied age decades, but after the age of 60 years the increase is slower and insignificant.

22. Patients with metabolic syndrome have more altered arterial stiffness and endothelial dysfunction parameters than patients without metabolic syndrome regardless of the definition used. All three definitions used (IDF, NCEP, AHA) have the same capacity to identify patients with subclinical atherosclerosis. This observation was made in other studies, but none of these used the definition elaborated by IDF/AHA in 2009.

The thesis paper contains 181 pages, illustrated with 42 charts and 54 tables.

The bibliography contains 338 titles of significance for the given topic and it is taken from recent publications. Annexed there are 3 scientific papers on the topic of the thesis paper.



**Curriculum vitae
Europass**

Personal information

Last name / First name	Cozma, Angela
Address	Capsunilor no. 7, postal code 400468, Cluj-Napoca, Romania
Telephone	0264599596 0757072838
Fax	
E-mail	angelacozma@yahoo.com
Nationality	Romanian
Date of birth	18 July 1974
Sex	F
Workplace / Professional field	"Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca/ Instructor
Professional experience	
Period	2009-
Function or position filled	Resident doctor in Cardiology (2nd specialty)

Main activities and responsibilities	Evaluation, treatment and follow-up of the health status of patients with cardiovascular diseases
Name and address of the employer	Rehabilitation Hospital, Department of Cardiology, Cluj-Napoca
Type or field of activity	Health, education
Period	2006-2011
Function or position filled	Specialist doctor in Internal Medicine
Main activities and responsibilities	Evaluation, treatment and follow-up of the health status of patients with internal diseases
Name and address of the employer	CF Clinical Hospital, str Republicii no 18, Cluj-Napoca
Type or field of activity	Health, education
Period	2000-2006
Function or position filled	Resident doctor in Internal Medicine
Main activities and responsibilities	Evaluation, treatment and follow-up of the health status of patients under the supervision of the residency director, residency training programs
Name and address of the employer	"Prof. O. Fodor" Clinical Emergency Hospital, Cluj-Napoca
Type or field of activity	Health, education
Period	1999-2000
Function or position filled	Doctor in training
Main activities and responsibilities	Evaluation, treatment and follow-up of the health status of patients under the supervision of the training director
Name and address of the employer	Clinical County Hospital, Cluj-Napoca
Type or field of activity	Health, education
Period	Oct. 2005-
Function or position filled	Instructor
Main activities and responsibilities	Coordination of the training activity, full time education for the disciplines: Internal Medicine, Medical Semiology
Name and address of the employer	Medical Department IV, "Iuliu Hatieganu" UMPH
Type or field of activity	Teaching, research
Period	Oct. 2001 – Oct. 2005
Function or position filled	Teaching assistant
Main activities and responsibilities	Coordination of the training activity, full time education for the disciplines: Internal Medicine, Medical Semiology
Name and address of the employer	Instructor at the Medical Department IV, "Iuliu Hatieganu" UMPH
Type or field of activity	Teaching, research
Education and training	
Period	2006-2007
Qualification / diploma obtained	Competence in echocardiography
Name and type of the education institution / training provider	Rehabilitation Hospital, Department of Cardiology, Cluj-Napoca
Level of the national or international classification	Level 6 – Postgraduate education
Period	October 2005 –
Qualification / diploma obtained	Full time doctoral student

Name and type of the education institution / training provider	"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, field of Medicine				
Level of the national or international classification	Level 6 – Postgraduate training				
Period	1992-1998				
Qualification / diploma obtained	Licence diploma				
Name and type of the education institution / training provider	"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Faculty of General Medicine, Department of General Medicine, graduation score 9.15				
Level in the national or international classification	Level 5 – University education				
Period	1988-1992				
Qualification / diploma obtained	Baccalaureate diploma				
Main studied disciplines / acquired professional competences	Chemistry, Biology				
Name and type of the education institution / training provider	Medical High School, Cluj-Napoca				
Level of the national or international classification	Level 3 – High school education				
Personal skills and competences					
First language	Romanian				
Foreign languages					
Self-evaluation					
<i>European level (*)</i>					
French	B2	B2	B2	B2	B2
English	B1	B1	B1	B1	B1
(*) The Common European Framework of Reference for Languages					
Social competences and skills	Ability to communicate, integrate, flexibility				
Organizational competences and skills	Member of research projects				
Technical competences and skills	Knowledge and manual skills of echocardiography				
Computer competences and skills	Use of the Microsoft Office package, all versions; Windows and other operating systems; statistical software packages: SPSS, MedCalc, Sigma.				
Other competences and skills	Attendance and graduation of Psychology-Pedagogy-Teaching courses				
Driving licence	B category				
Additional information					
Annexes	List of scientific publications				

PAPERS PUBLISHED IN EXTENSO

- 1) **Cozma A**, Orășan O, Sitar Tăut AV, Rednic N, Negrean V, Vlad C, Fodor A, Zdrenghia DT. Relația între markerii non-invazivi ai disfuncției endoteliale și markerii inflamației (PCRus, IL 6, IL 8) la pacienții cu sindrom metabolic. *Clujul Medical* 2010 ; 83(4): 641-7(**B+**)
- 2) **Cozma A**, Sitar-Tăut AV, Sitar-Tăut D-A, Orășan O, Leucuța D-C, Pop D, Zdrenghia DT. Impact of the defining criteria and components of metabolic syndrome on arterial stiffness parameters. *Applied Medical Informatics* 2010; Vol. 27, No. 4:39-46 (**B+**)
- 3) **Cozma A**, Orășan O, Sâmpolean D, Fodor A, Vlad C, Negrean V, Rednic N, Zdrenghia D. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Rom J Intern Med.* 2009; 47(2):133-40 (**BDI**)
- 4) Adriana Fodor, **Angela Cozma**. Type 1 diabetes mellitus: beyond the insulin therapy, *Clujul Medical* 2011, Vol. 84(4): 499-503. (**B+**)
- 5) Orășan O, Rednic N, **Cozma A**, Sitar -Taut A-V, Sâmpolean D, Petrov L. Eritropoietina serică la pacienții cu hepatită cronică virală c tratați cu PEGILAT INTERFERON alfa2a și alfa2b și ribavirină. *Clujul Medical* 2011; Vol. 84(1): 69:75 (**B+**)
- 6) Orășan O, Rednic N, Cozma A, Sâmpolean D, Petrov L. Nivelul seric al prohepcidinei la pacienții cu hepatită cronică virală B și C. *Clujul Medical.* 2011;84(2):190-8.
- 7) Orășan O, **Cozma A**, Rednic N, Sâmpolean D, Pârvu A, Petrov L. Anemia-a complication of antiviral treatment in chronic viral hepatitis C. *Rom J Intern Med.* 2009;47(3):217-25. (**BDI**)
- 8) Parvu AE, Negrean V, Plesca-Manea L, **Cozma A**, Draghici A, Uifalean A, Moldovan R. Nitric oxide in patients with chronic liver diseases. *Romanian Journal of Gastroenterology* 2005; 14(3): 225-31. (**ISI**)
- 9) Negrean V, Alexescu T, Suciuc I, Adam M, **Cozma A**. Fibrinogenul și vascozitatea palmarică în microangiopatia diabetică. *Jurnalul Roman de diabet, nutriție și boli metabolice* 2005 ; 12(1):19-25.(**B**)
- 10) Negrean V, **Cozma A**, Orasan O. Disfuncția endotelială în angiopatia diabetică. *Jurnalul Roman de diabet, nutriție și boli metabolice* 2005 ; 12(3) :249-55. (**B**)
- 11) A. Draghici, D. Sâmpolean, Ioana Suciuc, **Angela Cozma**, Nicoleta Leach. Boala hepatică steatozică nonalcoolică: abordare practică- Cercetări Experimentale Medico-chirurgicale, Timisoara, 2004, anul XI, nr.1-2,33-36. (**B**)
- 12) V. Negrean, Ioana Suciuc, D. Sâmpolean, **Angela Cozma**. **Rheological disorders in diabetic microangiopathy.** *Rom J Intern Med.*2004, 42:407-414. (**BDI**)
- 13) V. Negrean, Ioana Suciuc, **Angela Cozma**. Obezitatea la foștii sportivi. *Palestrica Mileniului III, Civilizație și sport*, 2003, 4(14); 67-72. (**B+**)

ORAL (COMMUNICATIONS) PRESENTATIONS

- 1) **Cozma A**, Procopciuc LM, Sitar-Taut AV, Orasan O, Cebanu M, Pop D, Zdrenghia DT. Polimorfismul genei eNOS la subiecții cu sindrom metabolic (SM) eNOS gene polymorphism in subjects with metabolic syndrome (MS) al 50-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia 2011
- 2) Sitar-Tăut A, Pop D, Cebanu M, Penciu O, **Cozma A**, Zdrenghia DT. The relationship between cardiovascular risk factors and arterial stiffness – a matter of sex?, 6th International Symposium on Arterial Stiffness, Pecs, Ungaria 2010
- 3) **Angela Cozma**, Disfuncția endotelială la hipertensivi .Clinica Medicală IV, UMF Cluj-Napoca Zilele Medicale ale Țării Oașului Ediția a III-a Actualități în bolile cardio-vasculare, 11-13 August 2011, Negrești Oaș
- 4) **Angela Cozma**. Evaluarea ecografică a riscului cardio-vascular la pacienții cu colagenoză – Al 3 lea Simpozion National Imagistica în Reumatologie, Cluj-Napoca, martie 2011.

5) **Angela Cozma**, Olda Orășan. Disfuncția endotelială în sindromul metabolic. Clinica Medicală IV, UMF Cluj-Napoca Zilele Medicale ale Țării Oașului Ediția a I-a Actualități în bolile metabolice, 11-13 August 2009, Negrești Oaș

6) Zdrengea D, Pop D, Cebanu M, **Cozma A**, Penciu OM, Bodizs G, Sitar-Taut AV.) The relationship between cardiovascular risk factors- secretory Phospholipase A2 (SPLA2), arterial stiffness, in metabolic syndrome (MS) patients. Al 50-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia – 2011

PAPERS PUBLISHED AS ABSTRACTS

1) **Cozma A**, Sitar Taut AV, Orasan OH, Procopciuc LM, Pop D, Zdrengea DT. The comparison of eNOS mutation 894G>T and its relationship with arterial stiffness. Artery 2011, Paris

2) Orasan OH, **Cozma A**, Sitar Taut AV, Procopciuc LM, Sampelean D, Pop D, Zdrengea DT. The comparison of eNOS mutation T786C and its relationship with arterial stiffness. Artery 2011, Paris

3) **Cozma A**,. Sitar-Taut A-V, Cebanu M, Bodizs G, Pop D, Negrean V, Zdrengea DT. The relationship between leptin, insulin resistance and arterial stiffness in obese patients. 4th International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome. Madrid 6-9 aprilie 2011. Journal of Diabetes 2011; volume 3, issue supplement s1: 42

4) Sitar-Taut AV, **Cozma A**, Orasan O, Pop D, Zdrengea DT. The relationship between insulin resistance and arterial stiffness. 4th International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome. 6-9 aprilie Madrid 2011. Journal of Diabetes 2011; volume 3, issue supplement s1: 174

5)**Cozma A**, Sitar-Taut AV, Pop D, Zdrengea DT. A comparison between insulin resistance scores parameters in identifying metabolic syndrome (MS) patients. 79 th EAS congress 26-29 iunie 2011, Goteburg, Suedia. Atherosclerosis supplements, 2011: vol 12, issue 1:115

6)**Cozma A**, Sitar-Tăut A, Cebanu M, Penciu O, Pop D, Zdrengea DT. The relationship between cardiovascular risk factors, arterial stiffness, inflammation in metabolic syndrome patients. 6th International Symposium on Arterial Stiffness, Pecs, Ungaria 2010.

7)**Cozma A**, Sitar-Taut AV, Orasan O,.Bodizs G, Pop D, Zdrengea D. Relația între inflamație, disfuncția endotelială și rezistența la insulină la pacienții cu sindrom metabolic (SM). The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and insulin resistance (IR) in metabolic syndrome (MS) patients al 50-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia 2011

8)**Cozma A**, Sitar-Tăut A-V, Leucuța D, Orășan O, Pop D, Sampelean D,Zdrengea D. Relația dintre parametrii de rigiditate arterială - sindromul metabolic (SM) sexul pacienților. Zilele Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 23 - 26 Noiembrie 2010

9)**Cozma A**, Sitar-Tăut A-V, Pop D, Cebanu M, Zdrengea D. Compararea parametrilor de rigiditate arteriali in identificarea pacienților cu sindrom metabolic (SM)- al 49-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia – POSTER FORUM -Revista Româna de Cardiologie 2010; vol XXV, supl A:19 (B+)

10) Orășan O, Rednic N, **Cozma A**, Sâmpolean D, Petrov L. Eritropoietina serică la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați cu PEGILATINTERFERON ȘI RIBAVIRINĂ. Zilele Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2010

PUBLISHED BOOKS:

- 1) „Semiologia bolilor metabolice si endocrine”, Monica Lencu, Vasile Negrean, Editura Sedan, 2009, ISBN 978-973-1844-12-1.
- 2) Semiologie Clinica Medicala, sub redactia Dorel Sampelean, Editura Medicala Universitara Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca, 2011, ISBN 978-973-693-417-9.

Awards

Contest of proposals regarding the quality assurance, visibility and interdisciplinary of doctoral programs funded by project POSDRU – Informational Instrument for the increase in quality, visibility and interdisciplinary of doctoral programs – **1st prize** – the team of doctoral students made of **Cozma Angela**, Corșatea Elena, Sitar-Tăut Adela-Viviana <http://users.utcluj.ro/~tecrisan/bddoct/rezultate.pdf>

Participation of national grant- member

E-procord – New medical and modeling approaches in IT&C age applied on cardiovascular profile evaluation at molecular level. Differences implied by gender, age, and existing pathology. Coordinator: “Babes-Bolyai” University- Lecturer DA Sitar-Tăut participation in capacity of MEMBER

INFORAD- Informatic system for identifying and characterization of side effects detected by intensive monitoring of hospitalized patients in order to a efficient medications ‘use - grant CNMP-MEMBER