

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Factori psihologici asociați cu
sindromul metabolic. Evaluarea
inflamației în sindromul metabolic**

Doctorand: **Delia Lupu**

Conducători științifici: **Prof. Dr. Dan Lucian Dumitrașcu**
Prof. Dr. Mladenka Tkalčić

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Definirea sindromului metabolic: o perspectivă în continuă evoluție	17
1.1. Evoluția conceptului de sindrom metabolic	18
1.2. Inflamația, o nouă componentă a sindromului metabolic	19
2. Relația dintre factorii psihologici și sindromul metabolic	21
2.1. Relația depresie – sindrom metabolic	21
2.1.1. Mecanisme patogenetice implicate în asocierea dintre depresie și sindromul metabolic	22
2.2. Corelații între anxietate și sindromul metabolic	23
2.3. Relația dintre sindromul metabolic și stres	25
2.3.1. Rolul stresului și a cortizolului în patogeneza sindromului metabolic	26
2.4. Utilizarea chestionarelor pentru evaluarea factorilor psihologici	27
2.5. Relația factorilor psihologici cu inflamația sistemică	28
3. Conceptul de inflamație cronică în sindromul metabolic	31
3.1. Țesutul adipos visceral- un organ endocrin activ	31
3.1.1. Rolul adiposopatiei în patogeneza sindromului metabolic	32
3.1.2. Interacțiunile celulare și inflamația cronică	33
3.2. Biomarkerii inflamației în sindromul metabolic	34
3.2.1. Proteina C reactivă înalt sensibilă	34
3.2.2. Interleukina-6	35
3.2.3. Adiponectina	36
3.2.4. Importanța studierii biomarkerilor inflamației în sindromul metabolic	37
3.3. Evaluarea unor noi adipocitokine în sindromul metabolic	38
3.3.1. Adiponectina cu greutate moleculară mare (HMW)	38
3.3.2. Chemerin	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru și obiective	43
2. Metodologie generală	43
3. Studiul 1 – Evaluarea anxietății și a stresului perceput în sindromul metabolic	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru și obiective	46
3.3. Material și metodă	46
3.4. Rezultate	49
3.5. Discuții	63
3.6. Concluzii	66
4. Studiul 2 – Evaluarea depresiei în sindromul metabolic	67
4.1. Introducere	67
4.2. Scopul studiului	68
4.3. Material și metodă	68

4.4. Rezultate	70
4.5. Discuții	73
4.6. Concluzii	75
5. Studiul 3 – Evaluarea adiponectinei cu greutate moleculară mare și a interleukinei-6 în sindromul metabolic	77
5.1. Introducere	77
5.2. Scopul studiului	78
5.3. Material și metodă	78
5.4. Rezultate	81
5.5. Discuții	93
5.6. Concluzii	95
6. Concluzii generale	97
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	99
REFERINȚE	101

Cuvinte cheie

Adiponectina cu greutate moleculară mare, interleukina-6, anxietate, stres, depresie, sindrom metabolic

Introducere

Incidența în creștere a sindromului metabolic impune cercetarea unor noi factori de risc asociați cu acest sindrom și identificarea precoce a sindromului metabolic prin noi biomarkeri noninvazivi. Diagnosticarea și managementul depresiei, anxietății sau a altor factori psihologici asociați tulburărilor metabolice ar putea contribui la îmbunătățirea profilului metabolic al pacienților și a consecințelor clinice. Biomarkeri care integrează semnale metabolice și inflamatorii pot fi considerați candidați atractivi pentru evaluarea modernă a sindromului metabolic cât și a riscurilor derivate din acesta.

Stadiul actual al cunoașterii

Prevalența în creștere a sindromului metabolic la nivel global, impune un diagnostic al acestei boli încă din stadii precoce. Tratamentul adecvat al factorilor de risc asociați ar putea contribui la prevenția complicațiilor sindromului metabolic (boala cardiovasculară). Anumite studii au sugerat că factorii psihologici se corelează cu modificările în distribuția corporală a obezității și cu sindromul metabolic. În alte studii inflamația a fost identificată ca o legătură care stă la baza acestor asocieri. Detecția și cuantificarea micro-inflamației la pacienții cu sindrom metabolic ar poate fi relevantă clinic. Cele mai multe studii au utilizat proteina C reactivă înalt sensibilă (hs-CRP) pentru detecția și cuantificarea micro-inflamației în sindromul metabolic dar și alți markeri ar putea fi relevanți.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Evaluarea anxietății și a stresului perceput în sindromul metabolic

Obiective

1. Evaluarea anxietății și a stresului la nivelul unui lot populațional cu sindrom metabolic din țara noastră
2. Analiza unor posibile asocieri între sindromul metabolic, anxietate și stres
3. Investigarea rolului de mediator al adiponectinei cu greutate moleculară mare (HMW) și al interleukinei-6 în relația dintre sindromul metabolic, anxietate și distresul psihologic

Material și metodă

Studiul a fost transversal, a inclus 88 participanți, recrutați în perioada 1.05. 2011-30.04. 2012, în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj, Clinica Medicală II. Lotul de studiu a inclus 58 de pacienți cu sindrom metabolic (48,3% femei și 51,7% bărbați), cu vârste cuprinse între 28 și 65 ani. Lotul martor a inclus 30 de persoane aparent sănătoase (50% femei și 50% bărbați) cu vârste între 34 și 68 ani. Sindromul metabolic a fost definit conform criteriilor Programului Național de Educație Pentru Colesterol, Expert Panel în Detecția, Evaluarea și Tratatamentul Hipocolesterolemiant la Adulți (NCEP/ATPIII) ale Asociației Americane de Cardiologie, prin prezența a cel puțin trei din următoarele anomalii: circumferința taliei > 88cm la femei și > 102 cm la bărbați; hipertrigliceridemie ($\geq 150\text{mg/dl}$); HDL-colesterol scăzut (< 40 mg/dl la bărbați și < 50 mg /dl la femei); hipertensiune arterială (TA $\geq 130 / 85$ mm Hg) sau medicație antihipertensivă; glicemie à jeun ≥ 110 mg /dl sau tratament antidiabetic.

Criterii de includere. Au fost incluși în lotul de studiu toți participanții de vârstă medie, care au îndeplinit criteriile de diagnostic NCEP/ATPIII ale sindromului metabolic.

Criteriile de excludere. Au fost excluși pacienți cu tulburare depresiv-anxioasă, depresie majoră, psihoze acute sau cronice, persoanele care au fost expuse unui stres acut sever în ultimele 6 luni (deces în familie, divorț, pierderea locului de muncă). De asemenea au fost excluși pacienții cu infecții acute, boli inflamatorii cronice (colagenoze, boli inflamatorii intestinale), malignități.

Măsuratori psihologice. Anxietatea a fost măsurată folosind Inventarul Pentru Anxietate Stare Spielberger (STAI). Evaluarea distresului s-a efectuat folosind Scala Stresului Perceput (PSS), cel mai utilizat test psihodiagnostic pentru măsurarea stresului.

Măsurarea inflamației. Concentrațiile serice ale Interleukinei-6 și Adiponectinei cu Greutate Moleculară Mare (HMW) au fost determinate folosind două kituri Quatikinine

ELISA de înaltă sensibilitate (R&D Systems, Minneapolis, MN), Human HMW-Adiponectin și Human IL-6, cu o limită de detecție mai mică de 0,70 pg/ml pentru Interleukina-6 respectiv 0,195 ng/ml pentru adiponectina HMW.

Consimțământul informat a fost obținut de la toți participanții înainte de aderarea la studiu iar protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" din Cluj Napoca.

Analiza statistică

Datele rezultate din studiu au fost prelucrate cu ajutorul programelor de statistică medicală SPSS (versiunea 13.0) și Microsoft Excel. Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul testului Shapiro-Wilk iar în funcție de rezultatul acestui test s-a decis aplicarea testului U Mann Whitney, T Student, analiza varianței ANOVA, mai exact analiza post-hoc de comparație multiplă (testul Scheffe) sau testul Welch, urmărindu-se valoarea lui p bilateral cu prag de semnificație alfa stabilit la 0.05 și analiză multivariată complexă (regresie logistică binară).

Rezultate

Valoarea medie a scorului de anxietate a fost semnificativ mai mare la pacienții cu sindrom metabolic ($46,97 \pm 11,478$) comparativ cu media valorilor scorului de anxietate la pacienții fără sindrom ($37,20 \pm 9,998$) ($p=0,000$). Valoarea medie a scorului de stres a fost semnificativ mai mare la pacienții cu sindrom metabolic ($69,66 \pm 13,777$) față de media valorilor scorului de stres la pacienții fără sindrom ($58,90 \pm 14,947$) ($p=0,001$). Media valorilor serice ale adiponectinei cu greutate moleculară mare (HMW) a fost semnificativ mai scăzută în lotul de studiu ($2909,00 \pm 3545,302$) comparativ cu lotul martor ($4599,67 \pm 2622,069$) ($p=0,013$). Media nivelelor serice ale interleukinei-6 a fost semnificativ mai mare la pacienții cu sindrom metabolic ($7,16 \pm 7,661$) comparativ cu subiecții fără sindrom ($2,30 \pm 0,789$) ($p=0,000$). În cadrul studiului s-a analizat dacă există o asocierie între scorul de anxietate și sindromul metabolic. Rezultatul obținut aplicând testul $\chi^2 = 7.01$, $p= 0.008$ a arătat că scorul de anxietate s-a asociat cu sindromul metabolic. $RR=2.013 > 1$, $95\%CI (1.029; 3.938)$, anxietatea este factor de risc la pacienții cu sindrom metabolic. $Odds Ratio 4.077 > 1$, $95\%CI (1.375; 12.084)$ deci există un risc crescut ca persoanele cu sindrom metabolic să prezinte anxietate. Persoanele cu anxietate au de două ori mai mare riscul să prezinte sindrom metabolic. Studiul a continuat cu testarea ipotezei asocierii dintre scorul anxietății și adiponectina cu greutate moleculară mare (HMW). S-a aplicat testul Anova univariat ($F=17.33$, $p=0.000$) conform căruia anxietatea s-a asociat cu adiponectina HMW. Relația dintre nivelele de anxietate luate în studiu și adiponectina-HMW este foarte puternică (eta-pătrat= 0.965). Conform testului Anova univariat nu putem conchide că anxietatea s-a asociat cu interleukina-6 ($F=1.180$, $p=0.290$).

La pacienții cu sindrom metabolic, media scorului de anxietate a fost semnificativ mai mare la femei ($50,750 \pm 10,15300$) comparativ cu bărbații care prezintă această boală ($43,433 \pm 11,67279$) ($p=0.008$).

Coeficienții de corelație Pearson r ai lotului de studiu au identificat o corelație pozitivă substanțială semnificativă între scorul stresului și scorul anxietății, la pacienții cu sindrom metabolic ($r=0.720$, $p=0.000$).

În cadrul studiului s-a studiat dacă există o asociere între sindromul metabolic și scorul stresului. Rezultatul obținut aplicând testul $\chi^2=7.581$, $p=0.006$ a arătat că scorul stresului s-a asociat cu sindromul metabolic. $RR=1.294>1$, $95\%CI(1.038;1.614)$ deci stresul este factor de risc la pacienții cu sindrom metabolic. $Odds\ Ratio\ 3.143>1$ $95\%CI(1.360;7.265)$ deci există un risc crescut ca persoanele cu sindrom metabolic să prezinte stres.

Studiul a continuat cu testarea ipotezei asocierii dintre scorul stresului și adiponectina cu greutate moleculară mare (HMW). S-a aplicat testul Anova univariat ($F=8.610$, $p=0.000$) conform căruia scorul stresului s-a asociat cu adiponectina HMW. Valoarea indicelui eta-pătrat este de 0.931 (relația dintre stres și adiponectina HMW este foarte puternică, fiind o relație liniară validă). Studiul a continuat cu testarea asocierii dintre scor stres și interleukina-6. În acest context s-a aplicat testul Anova univariat ($p=0.090$, $F=1.151$) conform căruia nu putem conchide că scorul stresului s-a asociat cu interleukina-6 (IL-6).

La subiecții cu sindrom metabolic, valorile medii ale scorului de stres au fost mai mari la femei ($74,929 \pm 12,573$) față de bărbați ($64,733 \pm 13,191$) ($T=-3.009$, $p=0.004$).

Studiul a continuat cu verificarea dacă nivelul de stres a fost predictiv pentru sindromul metabolic. Curba ROC pentru diagnosticul stresului în sindromul metabolic a arătat că scorul stresului a fost un predictor slab pentru sindromul metabolic în 5% din cazuri ($OR=1.05$, $p=0.002$). Studiul a continuat cu verificarea dacă nivelul de anxietate a fost predictiv pentru sindromul metabolic. În acest context s-a aplicat statistica Wald (regresia logistică binară). Modelul propus testării a fost un model valid conform statisticii Wald ($p=0.003$). Din studiu a rezultat că scorul anxietății a fost un predictor slab pentru sindromul metabolic în 9,04% din cazuri ($OR=1.094$, $p=0.001$).

Discuții

Studiul actual demonstrează o asociere a sindromului metabolic cu anxietatea și stresul la nivelul unui lot populațional din țara noastră. Pe de altă parte asocierea identificată în acest studiu între acești doi factori psihologici și adiponectina cu greutate moleculară mare (HMW) sugerează un posibil rol de mediator al inflamației sistemice în relația dintre factorii psihologici și sindromul metabolic. Acest rezultat este concordant cu rezultatele altor studii europene care au indicat că inflamația reprezintă cel puțin parțial un mediator al legăturii dintre simptomele mentale și sindromul metabolic. Studiile care au evaluat relația între sindromul metabolic și stresul perceput mental sunt mult mai puține ca și număr dar câteva susțin o asociere între aceste două entități, concordant cu rezultatele acestui studiu. Studiul nostru indică și o tendință de creștere a scorului anxietății în paralel cu creșterea numărului componentelor sindromului metabolic (de la 0 la 4 componente) sugerând că nivelul de anxietate din sindromul metabolic crește odată cu evoluția progresivă a acestei boli. Acest rezultat este concordant cu rezultatele altor studii care au observat o relație directă între

severitatea factorilor psihologici și numărul criteriilor de diagnostic ale sindromului metabolic.

Concluzii

Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat nivele mai crescute ale anxietății și stresului comparativ cu persoanele care nu prezintă această boală. Femeile cu sindrom metabolic au înregistrat scoruri mai ridicate ale anxietății și stresului comparativ cu bărbații care prezintă această boală. Sindromul metabolic s-a asociat cu scorul de anxietate și scorul de stres. Relația dintre scorul de anxietate respectiv de stres și adiponectina cu greutate moleculară mare (HMW) este semnificativă în acest studiu. Interleukina-6 nu reprezintă legătura dintre sindromul metabolic, anxietate și stres. Scorul anxietății prezintă o tendință de creștere progresivă odată cu creșterea numărului componentelor sindromului metabolic.

Studiul 2. Evaluarea depresiei în sindromul metabolic

Scopul studiului

Evaluarea relației dintre sindromul metabolic și depresie la nivelul unui lot de vârstă mijlocie selectat din populația țării noastre. Un alt obiectiv al studiului a fost de a analiza dacă intensitatea simptomelor depresive a fost diferită la bărbați și femei.

Material și metodă

Studiul a fost transversal și a inclus inițial 134 participanți (52% bărbați și 48% femei) cu vârste cuprinse între 45-64 ani. Participanții au fost selectați în perioada 01.05-18.10. 2010, incluzând voluntari dintre pacienții internați sau care s-au prezentat la Ambulatoriul Clinicii Medicale II, Cluj Napoca. Sindromul metabolic a fost definit conform criteriilor modificate ale Programului Național de Educație pentru Colesterol (NCEP), prin prezența a trei sau mai multe din următoarele anomalii: obezitate abdominală (circumferința taliei > 102 cm pentru bărbați și > 88 cm pentru femei); valori serice scăzute ale lipoproteinelor cu densitate crescută (HDL) colesterol (< 40 mg/dl la bărbați și < 50 mg/dl la femei); nivel bazal al trigliceridelor serice \geq 150 mg/dl sau folosirea medicației hipolipemiante; glicemie à jeun \geq 110 mg /dl sau folosirea medicației antidiabetice; TA sistolică \geq 130 mm Hg, TA diastolică \geq 85 mm Hg sau folosirea medicației antihipertensive.

Criteriile de includere în studiu: vârsta medie și îndeplinirea criteriilor NCEP/ATPIII pentru diagnosticul sindromului metabolic. Din cei 134 participanți care au fost înrolați în studiu, 30 subiecți au îndeplinit criteriile NCEP și au reprezentat lotul de studiu. Un număr de 30 participanți aparent sănătoși au reprezentat lotul martor. *Criteriile de excludere* din studiu:

tulburarea depresiv anxioasă, psihoze acute sau cronice, boli somatice cronice (colagenoze, boli intestinale), neoplazii, intervenții chirurgicale recente, sarcina, traume psihice în ultimele 6 luni (divorț, deces, accidente).

Măsuratori psihologice. Simptomele depresive au fost evaluate folosind Inventarul Depresiei Beck (BDI). În acord cu validarea pe un eșantion românesc, un scor BDI între 0-13 a fost considerat minimal și inclus în limite normale, 14-19 depresie ușoară, 20-28 depresie moderată și 29-63 depresie severă.

Nivelul educațional al participanților a fost evaluat prin considerarea și calcularea numărului de ani de școlarizare și a fost clasificat în: primar, secundar (sau tehnic) și universitar.

Consimțământul informat în scris a fost obținut de la toți participanții iar studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" din Cluj Napoca.

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul testelor Hi-patrat, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney și Anova.

Rezultate

Depresia a fost mai frecventă la pacienții cu sindrom metabolic comparativ cu lotul martor. Pacienții cu sindrom metabolic diferă semnificativ în ceea ce privește prezența depresiei, comparativ cu subiecții din lotul de control ($\chi^2=5.46$, $df=1$, $N=60$, $p=0.02$) (s-a folosit testul Hi-pătrat). Coeficientul de asociere Phi (ϕ) a indicat o asociere moderată semnificativă între sindromul metabolic și depresie ($\phi=0.30$, $p=0.02$). În lotul de studiu, 17% dintre pacienții cu sindrom metabolic au prezentat depresie severă, 27% depresie moderată și 16% depresie minoră.

Diferențe între scorurile Beck în funcție de sex

În lotul de studiu care a inclus pacienți cu sindrom metabolic, media scorului Beck la femei (25.8 ± 15.29) a fost semnificativ mai mare decât media scorului Beck la bărbați (15 ± 8.35) ($p=0.018$). Diferențele au fost semnificative și la compararea scorului Beck obținut de femeile cu sindrom metabolic, cu scorul Beck obținut de femeile din lotul martor ($25,8 \pm 15,29$ față de $12,17 \pm 8,72$, $p=0,02$). Nu au fost obținute diferențe semnificative statistic la compararea scorului Beck între bărbații din cele două grupuri ($15 \pm 8,35$ față de $8,29 \pm 4,72$, $p=0,11$).

Compararea mediei scorului Beck între subiecții cu sindrom metabolic și subiecții din lotul martor

S-au observat valori semnificativ mai mari ale scorului Beck în lotul de pacienți cu sindrom metabolic (18.6 ± 12.04) comparativ cu lotul de control (11.27 ± 8.06) ($p=0.012$). În cadrul lotului de pacienți cu sindrom metabolic, media scorului Beck la pacienții cu studii generale a fost semnificativ mai mare decât media scorului Beck la pacienții cu studii medii și

superioare ($23,05 \pm 12,03$ față de $9,7 \pm 5,44$, $p=0,006$). Nu a fost observată această diferență și în lotul martor ($16,63 \pm 12,73$ față de $9,32 \pm 4,57$, $p=0,19$).

Discuții

Rezultatele acestui studiu au arătat o asociere între sindromul metabolic și depresie la nivelul unui lot de vârstă mijlocie din populația țării noastre. Principala constatare a acestui studiu este că sindromul metabolic se asociază cu depresia dar această asociere este moderată. Majoritatea studiilor anterioare au examinat relația dintre diferiți factori psihologici și componentele individuale ale sindromului metabolic. Prezentul studiu a evaluat relația dintre depresie și sindromul metabolic privit ca un întreg. În actualul studiu participanții cu sindrom metabolic cu un nivel educațional mai scăzut au înregistrat nivele mai înalte ale simptomelor depresive. Acest rezultat sugerează că nivelul educațional ar putea fi un important cofactor al relației dintre depresie și sindromul metabolic.

Concluzii

Pacienții cu sindrom metabolic au înregistrat scoruri mai ridicate ale simptomelor depresive comparativ cu subiecții fără sindrom metabolic. Femeile au înregistrat scoruri mai ridicate ale depresiei comparativ cu bărbații. Există o asociere între sindromul metabolic și depresie la nivelul lotului studiat dar asocierea este moderată. Scorul depresiei la pacienții cu sindrom metabolic a fost mai înalt la subiecții cu un nivel educațional mai scăzut.

Studiul 3. Evaluarea adiponectinei cu greutate moleculară mare și a interleukinei-6 în sindromul metabolic

Obiective

1. Măsurarea inflamației subclinice la pacienți cu sindrom metabolic, prin determinarea concentrațiilor serice ale adiponectinei cu greutate moleculară mare și ale interleukinei-6
2. Analiza unor posibile asocieri între sindromul metabolic și cei doi biomarkeri
3. Investigarea comportamentului adiponectinei cu greutate moleculară mare și a interleukinei-6 în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic

Material și metodă

Studiul a fost transversal și s-a desfășurat în perioada 1.03. 2011- 30.07. 2012 incluzând participanți care au fost recrutați dintre pacienții internați în Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj. Au fost incluși în studiu 88 participanți, 58 subiecți

cu sindrom metabolic reprezentând lotul de studiu iar 30 de subiecți aparent sănătoși reprezentând lotul martor. Participanții selectați în acest studiu au avut vârste cuprinse între 28 și 65 ani. Serurile pentru determinarea markerilor inflamației au fost înghețate și stocate la -70°C . Concentrațiile serice ale adiponectinei HMW și ale Interleukinei-6 au fost determinate la cei 88 participanți, folosind kiturile Quantikine ELISA, Human IL-6 și Human HMW Adiponectin. Sindromul metabolic a fost definit în acord cu criteriile NCEP/ATPIII (Programul Național de Educație pentru Colesterol, Expert Panel în Detecția, Evaluarea și Tratatamentul Hipocolesterolemiant la Adulți) ale Asociației Americane de Cardiologie.

Criteriile de includere în studiu au fost vârsta medie și îndeplinirea criteriilor NCEP/ATPIII pentru diagnosticul sindromului metabolic.

Criteriile de excludere au fost: infecții acute, boli inflamatorii (artrite, boli inflamatorii intestinale, colagenoze, psoriazis), sarcina, tratament cu antiinflamatoare steroidiene sau nonsteroidiene, malignități, proceduri invazive (chirurgie, cateterism) în ultimele șase luni.

Analiza statistică. Datele rezultate din studiu au fost prelucrate cu ajutorul programelor de statistică medicală SPSS (versiunea 13.0) și Microsoft Excel.

Rezultate

Media concentrațiilor serice ale Interleukinei-6 a fost semnificativ mai crescută la subiecții din lotul de studiu ($7,16 \pm 7,661$) comparativ cu lotul martor ($2,30 \pm 0,789$) ($p=0,000$). Media nivelelor serice ale adiponectinei HMW a fost semnificativ mai scăzută în lotul de studiu ($2909,00 \pm 3545,302$) comparativ cu lotul martor ($4599,67 \pm 2622,069$) ($p=0,013$). Între adiponectina HMW și sindromul metabolic există o asocieră moderat semnificativă ($F=5,307$, $p=0,024$). Media valorilor serice ale adiponectinei HMW diferă în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic, rezultat obținut prin aplicarea testului Kruskal-Wallis (Chi-Square=14.277, $p=0.006$). Diferențele între mediile grupurilor pe componente, s-au testat cu testul Mann-Whitney și testul Student și s-au obținut diferențe semnificative între media adiponectinei HMW la persoanele cu 0 componente față de persoanele cu 2,3,4 componente ale sindromului metabolic ($p=0,000$; $p=0,007$ respectiv $p=0,001$). Interleukina-6 s-a asociat cu toate cele 5 componente ale sindromul metabolic (circumferința abdominală, hipertensiunea arterială, HDL-colesterol scăzut, hiperglicemie, trigliceride crescute) conform testului Anova univariat ($F=3.533$, $p=0.000$, $R^2=0.331$). Valorile serice ale Interleukinei-6 au fost influențate de prezența sau absența sindromului metabolic ($F=11.928$, $p=0.001$, $R^2=0.112$). Media valorilor serice ale Interleukinei-6 (IL-6) diferă în funcție de numărul de componente ale sindromului metabolic, rezultat obținut prin aplicarea testului Kruskal-Wallis (Chi-Square=33.337, $p=0.000$). Diferențele semnificative apar între media valorilor serice ale Interleukinei-6 la persoanele fără sindrom metabolic (0 componente) față de persoanele cu 2, 3, 4 componente ($p=0,036$; $p=0,007$ respectiv $p=0.001$). Nivelele serice ale adiponectinei HMW și ale Interleukinei-6 (IL-6) se corelează Spearman ($\rho=-0.238$, $p=0.026$). Între cei doi parametri există o corelație slabă dar semnificativă conform căreia pacienții care au valori serice mai crescute ale Interleukinei-6 (IL-6) prezintă valori mai scăzute ale adiponectinei HMW. Media nivelelor serice ale adiponectinei HMW și ale Interleukinei-6 nu diferă

semnificativ între bărbați și femei, la pacienții cu sindrom metabolic ($p=0,249$ respectiv $p=0,265$).

Discuții

În acest studiu valori serice scăzute ale adiponectinei cu greutate moleculară mare (HMW) s-au asociat cu sindromul metabolic dar și cu alți markeri ai inflamației (interleukina-6) concordant cu rezultatele altor studii europene. Nivelele serice crescute ale Interleukinei-6 identificate la pacienții cu sindrom metabolic în acest studiu, confirmă inflamația subclinică care există în sindromul metabolic. De asemenea o scădere semnificativă a nivelelor serice ale adiponectinei HMW a fost detectată încă din stadiul în care sunt prezente doar două componente ale sindromului metabolic. Această constatare ar putea fi utilă în practica clinică pentru identificarea persoanelor aflate în stadiul de presindrom (2 componente). Actualul studiu sugerează că valorile serice scăzute ale adiponectinei HMW concomitent cu valori crescute ale Interleukinei-6 reprezintă biomarkeri utili pentru diagnosticul de laborator al sindromului metabolic. Acești biomarkeri ar putea contribui la detecția sindromului metabolic în stadii incipiente. Măsurarea adiponectinei cu greutate moleculară mare (HMW) reprezintă noutatea acestui studiu. Studiul actual este primul studiu care evaluează acest biomarker în mod independent fără raportarea acestuia la adiponectina totală, la nivelul unui lot populațional cu sindrom metabolic din țara noastră.

Concluzii

Adiponectina cu greutate moleculară mare s-a asociat cu sindromul metabolic dar și cu alți markeri ai inflamației sistemice (interleukina-6). Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat nivele serice mai scăzute ale adiponectinei HMW și nivele mai crescute ale interleukinei-6 comparativ cu persoanele care nu prezintă această boală. Hipoadiponectemia HMW a fost detectată în acest studiu încă din stadiul în care sunt prezente două din componentele sindromului metabolic. Acest biomarker ar putea fi util pentru detecția persoanelor aflate în faza de presindrom (2 componente). Nivelele serice ale interleukinei-6 au fost semnificativ mai crescute la pacienții cu 2, 3 sau 4 componente ale sindromului metabolic comparativ cu persoanele care nu prezintă această boală. Nu au existat diferențe semnificative între nivelele serice ale adiponectinei HMW și interleukinei-6, între pacienții de sex feminin și pacienții de sex masculin cu sindrom metabolic.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Măsurarea adiponectinei cu greutate moleculară mare (HMW) la pacienți cu sindrom metabolic este principala contribuție a studiului nostru. Acest oligomer al adiponectinei este considerat un marker mult mai sensibil pentru detecția microinflamației decât adiponectina totală. În cadrul studiului nostru valori semnificativ scăzute ale acestui biomarker au fost detectate încă din stadiul în care sunt prezente două componente ale sindromului metabolic, indicând că hipoadiponectemia HMW este un biomarker util pentru diagnosticul sindromului

metabolic încă din stadiul de presindrom (2 componente). Acest biomarker nu a fost studiat extensiv la nivelul populației din țara noastră.

Implicarea inflamației subclinice în relația dintre sindromul metabolic și factorii psihologici, reprezintă o altă contribuție importantă a acestei teze. Sindromul metabolic s-a asociat cu anxietatea și distresul psihologic și acești doi factori psihologici au o relație foarte puternică în acest studiu cu adiponectina cu greutate moleculară mare, indicând că oligomerul cu greutate moleculară mare (HMW) al adiponectinei ar putea fi un determinant al simptomelor psihologice la pacienții cu sindrom metabolic sau cel puțin parțial un mediator al relației dintre sindromul metabolic, anxietate și stres.

Concluzii generale

1. Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat scoruri semnificativ mai înalte ale anxietății, depresiei și distresului comparativ cu persoanele care nu prezintă această boală.

2. Sindromul metabolic s-a asociat cu scorul de anxietate respectiv de stres dar asocierile sunt moderate.

3. Adiponectina cu greutate moleculară mare (HMW) a fost semnificativ mai scăzută la pacienții cu sindrom metabolic comparativ cu subiecții care nu prezintă această boală. Interleukina-6 a prezentat concentrații serice semnificativ mai crescute la pacienții cu sindrom metabolic față de persoanele care nu prezintă nici o componentă a sindromului metabolic. Adiponectina cu greutate moleculară mare s-a asociat cu sindromul metabolic dar și cu markerii ai inflamației sistemice (Interleukina-6).

4. Scorul anxietății și scorul stresului s-au asociat cu adiponectina cu greutate moleculară mare dar nu și cu Interleukina-6.

5. Concentrațiile serice ale adiponectinei cu greutate moleculară mare diferă semnificativ între persoanele fără sindrom metabolic și cele aflate în faza de presindrom metabolic (două componente).

6. Persoanele cu sindrom metabolic au un risc crescut să prezinte anxietate sau stres. Anxietatea și stresul au fost predictorii slabi pentru sindromul metabolic, în acest studiu.

7. Prezența concomitentă sau independentă a hipoadiponectemiei (HMW) și a valorilor serice crescute ale Interleukinei-6 este indicativă pentru stadiul de presindrom metabolic (2 componente).

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

Psychological factors associated with
the metabolic syndrome. Evaluation of
inflammation in patients with
metabolic syndrome

PhD candidate: **Delia Lupu**

Scientific coordinators: **Prof. Dr. Dan Lucian Dumitrașcu**
Prof. Dr. Mladenka Tkalčić

CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Definition of the metabolic syndrome: evolution and perspectives	17
1.1. Evolution of the metabolic syndrome concept	18
1.2. Inflammation, a new component of the metabolic syndrome	19
2. Psychological factors and the metabolic syndrome	21
2.1. The relationship between depression and metabolic syndrome	21
2.1.1. Pathogenetic mechanisms involved in the association between depression and metabolic syndrome	22
2.2. Correlations between anxiety and metabolic syndrome	23
2.3. Relationship between stress and metabolic syndrome	25
2.3.1. Role of the stress and cortisol in the pathogenesis of metabolic syndrome	26
2.4. Questionnaires for psychological factors evaluation	27
2.5. The relationship of the psychological factors with systemic inflammation	28
3. Low-grade chronic inflammation in the metabolic syndrome	31
3.1. Adipose tissue as an active endocrine organ	31
3.1.1. Role of adiposopathy in pathogenesis of metabolic syndrome	32
3.1.2. Cellular interactions and chronic inflammation	33
3.2. Biomarkers of inflammation in metabolic syndrome	34
3.2.1. High-sensitivity C-reactive Protein	34
3.2.2. Interleukin-6	35
3.2.3. Adiponectin	36
3.2.4. The significance of inflammatory biomarkers evaluation in metabolic syndrome	37
3.3. Assessment of novel adipocytokines in the metabolic syndrome	38
3.3.1. High molecular weight adiponectin (HMW)	38
3.3.2. Chemerin	39
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Research hypothesis and objectives	43
2. General methodology	43
3. Assessment of anxiety and perceived stress among metabolic syndrome patients	45
3.1. Introduction	45
3.2. Work hypothesis and objectives	46
3.3. Materials and methods	46
3.4. Results	49
3.5. Discussions	63
3.6. Conclusions	66
4. Evaluation of depression in patients with metabolic syndrome	67
4.1. Introduction	67
4.2. The aim of the study	68
4.3. Materials and methods	68
4.4. Results	70

4.5. Discussions	73
4.6. Conclusions	75
5. Assessment of high-molecular-weight adiponectin and interleukin-6 in the metabolic syndrome	77
5.1. Introduction	77
5.2. Objectives	78
5.3. Materials and methods	78
5.4. Results	81
5.5. Discussions	93
5.6. Conclusions	95
6. General conclusions	97
7. Originality and innovative contributions of the thesis	99
REFERENCES	101

Keywords

High-molecular-weight adiponectin, interleukin-6, anxiety, stress, depression, metabolic syndrome

Introduction

The prevalence of the metabolic syndrome is increasing in European countries and United States of America. Detection of the early stages of metabolic syndrome using noninvasive biomarkers and identification of new risk factors associated with metabolic syndrome could help to implement early the therapeutic measures and could prevent the cardiovascular complications.

Current state of knowledge

Several studies indicate that psychological factors exert an influence in developing of visceral obesity, the main component of the metabolic syndrome. It has been also suggested that the low-grade inflammatory process might be a link between psychological factors and the metabolic syndrome. The dysfunctional adipose tissue produces and releases a variety of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. It has been recently suggested that abdominal obesity is one determinant of subclinical inflammation in metabolic syndrome. Several biomarkers of inflammation and their clinical utility have been proposed to be assessed in the metabolic syndrome. Novel risk factors for metabolic syndrome include the biomarkers of chronic mild inflammation. Most of the research studies have been studied the high-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP) for the detection and cuatification of the microinflammation in metabolic syndrome but also other biomarkers of inflammation might be relevant.

PERSONAL CONTRIBUTION

First study. Assessment of anxiety and perceived stress among metabolic syndrome patients

Objectives

1. Evaluation of two psychological factors (anxiety and stress) in patients with metabolic syndrome
2. Analysis of the possible associations between metabolic syndrome, anxiety and stress
3. Evaluation of high-molecular-weight (HMW) adiponectin and interleukin-6, as possible mediators in the relationship between metabolic syndrome, anxiety and stress.

Methodology

88 participants aged between 28-68 years, have been selected to be enrolled in the study. The test group consisted of 58 middle-aged patients (51,7% males, 48,3% females) who met ATP III criteria for the diagnosis of metabolic syndrome. Another 30 apparently healthy persons (50% males, 50% females) represented the control group. Metabolic syndrome was defined according to NCEP/ATPIII criteria of the American Heart Association.

Inclusion criteria

Middle-aged patients who met diagnosis ATP III criteria of metabolic syndrome.

Exclusion criteria

Major depression, dysthymia, bipolar disorder, acute or chronic psychosis, anxiety disorders, acute severe stress in the last 6 months (death in the family, divorce, job loss), acute infections, inflammatory bowel disease, collagenosis, malignancy.

Psychological measurements

Spielberger's State Anxiety Inventory (STAI) was used for anxiety assessment for all 88 participants. Stress was measured using the Perceived Stress Scale (PSS) for metabolic and non metabolic syndrome participants.

Inflammation assessment

Serum high-molecular-weight (HMW) adiponectin and interleukin-6 concentrations were measured using high sensitivity Quatikinine ELISA kits (R&D Systems, Minneapolis, MN), Human HMW-Adiponectin and Human IL-6.

Statistical analysis

Data resulted from the study were processed with SPSS (analytics software) and Microsoft Excel medical statistics. Statistical processing of data was realized using Shapiro-Wilk, Mann-Whitney U, Student T, Analysis of Variance (ANOVA), Scheffe, Welch tests and binary logistic regression.

Results

Participants with metabolic syndrome had higher scores for anxiety (mean score $46,97 \pm 11,478$) than subjects without the metabolic syndrome (mean $37,20 \pm 9,998$) ($p=0,000$). Stress scores were significantly higher in patients with metabolic syndrome (mean score $69,66 \pm 13,777$) compared with those obtained by participants in the control group ($58,90 \pm 14,947$) ($p=0,001$). Mean high-molecular-weight (HMW) adiponectin levels (ng/ml) were significantly decreased in metabolic syndrome subjects ($2909,00 \pm 3545,302$) compared to healthy controls ($4599,67 \pm 2622,069$) ($p=0,013$). Subjects with metabolic syndrome had higher levels of interleukin-6 ($7,16 \pm 7,661$) compared to those without metabolic syndrome ($2,30 \pm 0,789$) ($p=0,000$).

Anxiety was associated with metabolic syndrome ($\chi^2 = 7.01$, $p= 0.008$) and with high-molecular-weight adiponectin ($F=17.33$, $p=0.000$). The relationship between anxiety and HMW adiponectin levels was strong (eta squared index is 0.965). Relative Risk=2.013>1, 95%CI (1.029; 3.938), so anxiety is a risk factor in patients with metabolic syndrome. Odds Ratio 4.077>1, 95%CI (1.375;12.084) indicating that there is a risk for people with metabolic syndrome to present anxiety. Persons with anxiety have a risk two times higher to present metabolic syndrome. According to univariate Anova test, we can not conclude that anxiety was associated with interleukin-6 ($F=1.180$, $p=0.290$) in the actual study.

We found gender differences, in anxiety levels for metabolic syndrome subjects. Females had higher anxiety levels (mean score 50.750 ± 10.15300) compared with males (mean 43.433 ± 11.67279) ($p=0.008$).

A significant positive substantial correlation, with Pearson's correlation coefficients (r) was found between the stress score and anxiety score ($r=0.720$, $p=0.000$) in metabolic syndrome subjects.

Stress scores were associated with metabolic syndrome ($\chi^2=7.581$, $p= 0.006$) and with HMW adiponectin ($F=8.610$, $p=0.000$). Relative Risk=1.294 >1, 95%CI (1.038; 1.614), so stress is a risk factor in patients with metabolic syndrome. Odds Ratio 3.143>1, 95% CI (1.360; 7.265), indicating that there is a risk for patients with metabolic syndrome to present stress. Eta-squared value is 0.931, so we can assert that the relationship between the mean stress score and HMW adiponectin was strong, being a valid linear relationship. According to univariate Anova test, we can not conclude that stress scores were associated with interleukin-6 levels ($p=0.090$, $F=1.151$).

Women with metabolic syndrome presented higher levels of stress (mean score $74,929 \pm 12,573$) compared with men with metabolic syndrome (mean $64,733 \pm 13,191$) ($p=0.004$).

ROC curve for the diagnosis of stress in the metabolic syndrome, showed that the stress score was a mild predictor for metabolic syndrome, in 5% of the cases (OR=1.05, p=0.002). According to Wald statistics (binary logistic regression), the anxiety score was also a mild predictor for metabolic syndrome in 9.04% of the cases (OR=1.094, p=0.001).

Discussions

The actual study demonstrates an association of the metabolic syndrome with two psychological conditions (anxiety and stress). The association between these two psychological factors and high-molecular-weight adiponectin, suggests a possible mediating role of the low-grade inflammation in the association between metabolic syndrome and psychological factors. This is the first study that assessed the relationship between metabolic syndrome, psychological factors and inflammation in an Romanian populational sample.

Conclusions

Patients with metabolic syndrome had higher levels of anxiety and stress compared to persons without the metabolic syndrome. Anxiety and stress scores were associated with the metabolic syndrome. Females with metabolic syndrome had higher anxiety and stress levels compared with males. The relationship between anxiety and stress scores and high-molecular-weight adiponectin is significant in this study. Anxiety scores tends to increase progressively with increasing number of metabolic syndrome components. Interleukin-6 is not the link between metabolic syndrome, anxiety and stress.

The second study. Evaluation of depression in patients with metabolic syndrome

Objectives

1. Assessment of depression in middle-aged persons with metabolic syndrome
2. Analysis of the intensity of depressive symptoms, comparatively in men and women with metabolic syndrome

Methodology

The study was cross-sectional and included 134 participants initially (52% men, 48% women) aged between 45-64 years. Metabolic syndrome was defined according to NCEP/ATPIII modified criteria of the American Heart Association.

Inclusion criteria

Middle-aged persons who met ATP III criteria for the diagnosis of metabolic syndrome. From all participants, 30 subjects met NCEP/ATPIII criteria and represented the

test group. A number of other 30 apparently healthy persons who did not meet diagnosis criteria of metabolic syndrome represented the control group.

Exclusion criteria

Patients with depression and anxiety, acute or chronic psychosis, chronic somatic diseases (collagenosis, inflammatory bowel disease, respiratory diseases, cardiovascular diseases), pregnancy, psychological trauma in the last six months (divorce, death in the family, accidents, recent surgery), malignancy, use of psychiatric drugs.

Psychological instruments

Depressive symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory (BDI). According to the validation on an Romanian sample, a BDI score between 0-13 was considered minimal and it was included in normal limits, a score between 14-19 was indicative for mild depression, 20-28 moderate depression, 29-63 severe depression.

Educational level of the study participants was assessed considering the number of years of education and it was classified in: primary, secondary and university education.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" from Cluj Napoca.

Statistical analysis of data was performed using Chi-squared, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U and Anova tests.

Results

We found a significant moderate association between metabolic syndrome and depression ($\phi=0.30$, $p=0.02$). Depression scores were significantly higher in patients with metabolic syndrome (mean score 18.6 ± 12.04) compared with nonmetabolic syndrome participants (mean score 11.27 ± 8.06) ($p=0.012$). Depression intensity was different between men and women with metabolic syndrome. Female participants with metabolic syndrome reported significantly higher depression scores than males (25.8 ± 15.29 vs 15 ± 8.35) ($p=0.018$). The differences were also significant comparing the mean Beck score between women with and without metabolic syndrome (25.8 ± 15.29 versus 12.17 ± 8.72) ($p=0.02$). We have not found significant differences comparing the mean Beck score between men with and without metabolic syndrome (15 ± 8.35 vs 8.29 ± 4.72) ($p=0.11$).

BDI score was significantly higher in metabolic syndrome patients with general education compared with those with secondary and university education ($23,05\pm 12,03$ versus $9,7\pm 5,44$) ($p=0,006$). We have not found the same difference in nonmetabolic syndrome participants ($16.63\pm 12,73$ versus $9,32\pm 4,57$) ($p=0,19$).

Conclusions

We found an association between metabolic syndrome and depression but the association is moderate.

Women with metabolic syndrome had higher scores of depression compared to men.

The level of depression was higher in metabolic syndrome participants with a lower educational level.

The third study. Assessment of high-molecular-weight adiponectin and interleukin-6 in the metabolic syndrome

Objectives

1. Evaluation of subclinical inflammation in metabolic syndrome patients, measuring serum concentrations of high-molecular-weight adiponectin and interleukin-6
2. To investigate possible associations between biomarkers of inflammation and metabolic syndrome
3. To analyse the behaviour of high-molecular-weight adiponectin and interleukin-6 depending on the number of components of the metabolic syndrome

Methodology

This study was cross-sectional and included 88 participants, 58 subjects with metabolic syndrome and 30 apparently healthy controls. All participants were aged between 28 and 65 years. Metabolic syndrome was assessed using NCEP/ATP III criteria of the American Heart Association. Serum levels of high-molecular-weight (HMW) adiponectin and interleukin-6 were measured for all 88 participants using high sensitivity Quantikine Elisa Kits, Human IL-6 and Human HMW Adiponectin.

Inclusion criteria

Middle-aged persons who met NCEP/ATP III criteria for the diagnosis of metabolic syndrome.

Exclusion criteria

Acute infections, chronic inflammatory diseases (inflammatory bowel disease, arthritis, collagenosis, psoriasis), pregnancy, use of corticosteroids or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, invasive procedures in the last six months (surgery, catheterism).

Data resulted from the study were processed using SPSS (version 13.0) and Microsoft Excel medical statistics.

Results

Serum concentrations of interleukin-6 (pg/ml) were significantly higher in metabolic syndrome patients (mean $7,16 \pm 7,661$) compared with healthy controls (mean $2,30 \pm 0,789$) ($p=0,000$). Patients with metabolic syndrome had significantly lower high-molecular-weight (HMW) adiponectin concentrations (mean $2909,00 \pm 3545,302$) than subjects without metabolic syndrome ($4599,67 \pm 2622,069$) ($p=0,013$).

We found a moderate significant association between HMW adiponectin and the metabolic syndrome ($F=5,307$, $p=0,024$).

HMW adiponectin concentrations differed between subjects without metabolic syndrome and subjects with 2,3,4 components of the metabolic syndrome ($p=0,000$; $p=0,007$ respectively $p=0,001$).

According to univariate Anova test, interleukin-6 was associated with all five components of the metabolic syndrome ($F=3.533$, $p=0.000$, $R^2=0.331$).

Interleukin-6 levels differed significantly between subjects without metabolic syndrome and subjects with 2,3,4 components of the metabolic syndrome ($p=0,036$; $p=0,007$ respectively $p=0,001$).

We performed Spearman's correlation and we found a mild but significant correlation between high-molecular weight adiponectin and interleukin-6 levels in metabolic syndrome subjects ($\rho=-0.238$, $p=0.026$).

We have not found significant differences in high-molecular-weight adiponectin concentrations between men and women with metabolic syndrome (2437.33 ± 2828.494 versus 3414.36 ± 4174.91) ($p=0,249$). Interleukin-6 concentrations were not significantly different between male subjects and female with metabolic syndrome (7.07 ± 8.085 vs 7.257 ± 7.325) ($p=0,265$).

Discussions

High molecular weight (HMW) adiponectin is considered a more sensitive biomarker for the detection of low-grade inflammation compared with total adiponectin. Decreased levels of high molecular weight adiponectin independently or simultaneously with increased levels of interleukin-6 could be useful biomarkers for the laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. These biomarkers could help to identify persons in early stages of the metabolic syndrome. This is the first study in our region, that evaluated an oligomer of adiponectin in Romanian subjects with metabolic syndrome.

Conclusions

Decreased seric concentrations of high-molecular-weight adiponectin have been associated with metabolic syndrome but also with markers of systemic inflammation (interleukin-6). Interleukin-6 levels were significantly increased in patients with two, three or four components of the metabolic syndrome, compared with healthy controls.

Decreased concentrations of high-molecular-weight adiponectin were detected early when only two components of the metabolic syndrome were present.

No gender differences in interleukin-6 and high-molecular-weight adiponectin levels were found, in subjects with metabolic syndrome.

Originality and innovative contributions of thesis

Assessment of the high-molecular-weight adiponectin in patients with metabolic syndrome represents the main contribution of the actual study. This biomarker has not been extensively studied in Romanian population. Decreased concentrations of high molecular weight adiponectin identified in the stage in which only two components of the metabolic syndrome were present, indicates that this oligomer of adiponectin could be a useful biomarker for the diagnosis of metabolic syndrome in early stages.

Another contribution is that the current research has shown that the low-grade inflammatory process is involved in the relationship between metabolic syndrome and psychological factors. Anxiety and stress scores were associated with metabolic syndrome and these psychological factors had a strong relationship with high-molecular-weight adiponectin. These results suggest that high-molecular-weight adiponectin could be one determinant of the psychological manifestations in patients with metabolic syndrome or at least partially a mediator in the relationship between metabolic syndrome, anxiety and stress.

General conclusions

1. Patients with metabolic syndrome had higher levels of depression, anxiety or stress compared to people without metabolic syndrome.
2. Metabolic syndrome was associated with anxiety, depression and stress scores but the associations were moderate.
3. High-molecular-weight adiponectin concentrations differed between subjects without metabolic syndrome and subjects with two, three or four components of the metabolic syndrome.
4. Interleukin-6 concentrations were significantly higher in patients with two, three, four components of the metabolic syndrome compared with healthy controls.
5. Anxiety and stress scores had a strong relationship with high-molecular-weight adiponectin. Interleukin-6 is not the link between metabolic syndrome, anxiety and stress.
6. Anxiety and stress were mild predictors for the metabolic syndrome. Patients with metabolic syndrome had an increased risk to present anxiety or stress.

7. Decreased levels of high-molecular-weight adiponectin independently or simultaneously with increased levels of interleukin-6 could be useful biomarkers for the diagnosis of metabolic syndrome in early stages.

SELECTED REFERENCES

1. Cohen BE, Panguluri P, Na B, Whooley M. Psychological risk factors and the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: Findings from the Heart and Soul Study. *Psychiatry Res.* 2010; 175(1-2):133-137.
2. Lehrke M, Becker A, Greig M, Stark R, Laubender R, Ziegler F. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol.* 2009; 16(2): 339-44.
4. Saukkonen T, Jokelainen J, Timonen M, Cederberg H, Laakso M, Härkönen P. Prevalence of metabolic syndrome components among the elderly using three different definitions: a cohort study in Finland. *Scand J Prim Health Care.* 2012; 30(1): 29-34.
5. Marjani A, Shahini N, Atabay OA, Tabari RG. Prevalence of metabolic syndrome among sistanee ethnic women. *Advanced Studies In Biology.* 2012; 4(8): 363-372.
7. Khuwaja AK, Lalani S, Dhanani R, Azam IS, Rafique G, White F. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes; A multi-centre study of prevalence and associated factors. *Diabetol and Metab Syndr.* 2010; 2:72.
9. Tziallas D, Kastanioti C, Savvas K, Kostapanos MS, Tziallas V, Skapinakis P. Evaluation of health related quality of life in patients with metabolic syndrome. *Health Science Journal.* 2012; 6(1): 116-128.
10. Rosolová H, Podlipný J. Anxious-depressive disorders and metabolic syndrome. *Vnitr Lek* 2009; 55(7-8): 650-2.
15. Luppino FS, van Reedt Dortland AK, Wardenaar KI, Bouvy PF, Giltay EI. Symptom dimensions of depression and anxiety and the metabolic syndrome. *Psychosom Med.* 2011; 73(3): 257-64.
21. Espinola-Klein C, Gon T, Blaukenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci.* 2011; 16:1663-74.
39. Sharma P. Inflammation and the metabolic syndrome. *Ind J Clin Biochem.* 2011; 26 (4): 317-318.
41. Sardinha A, Nardi AE. The role of anxiety in metabolic syndrome. *Exp Rev Endocrinol Metab.* 2012; 7(1): 63-71.

53. Valentino S, Benedetta M, Pandolfo MM, Leotta S. Metabolic syndrome and psychopathology: a possible relationship? *Mediterr J Nutr Metab.* 2012; 5(1): 57-62.
74. Pasquali R. The hypothalamic-pituitary –adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects. *Ann NY Acad Sci.* 2012; 1264(1): 20-35.
86. Papelbaum M, Moreira RO, Coutinho W, Kupfer R, Zagury L, Freitas S, et al. Depression, glycemic control and type 2 diabetes. *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2011; 3: 26.
101. Puustinen P, Koponen H, Kautiainen H, Muntyselk P, Vanhala M. Psychological distress and C-reactive protein: do health behaviours and pathophysiological factors modify the association? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2011; 261(4): 277-84.
132. Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, van den Donk M, Salomé PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:25.
179. Pan A, Keum N, Okereke OT, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012; 35(5): 1171-80.
194. Dallmeier D, Larson MG, Vason RS, Keaney JF, Fontes JD, Meigs JB, et al. Metabolic syndrome and inflammatory biomarkers: a community-based cross-sectional study at the Framingham Heart Study. *Diabetol Metab Syndr.* 2012; 4:28.