

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL PALADE” DIN
TÂRGU MUREȘ

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

TEZĂ DE DOCTORAT

**Studiul modificărilor metabolice, imunologice și
hematologice asociate supraponderalității și obezității
în rândul adulților tineri sănătoși**

Doctorand **Irina-Bianca Rașcu (Kosovski)**

Conducător de doctorat **Prof. univ. habil. dr. Anca Bacârea**

TÂRGU MUREȘ 2024



INTRODUCERE

Excesul de țesut adipos se asociază cu un sindrom inflamator cronic sistemic de grad scăzut (SICSGS) și alterări metabolice ce determină apariția bolilor cronice netransmisibile și neoplasmelor. De asemenea, înaintarea în vârstă este asociată cu un fenomen de imunosenescență și inflamming care contribuie la susținerea unui mediu proinflamator.

OBIECTIVE

Prezenta lucrare își propune să evalueze cât mai fidel impactul țesutului adipos în exces asupra parametrilor inflamatori, metabolici și imunologici la adultul tânăr, sănătos clinic, cu vârsta cuprinsă între 20-35 de ani.

Studiul 1 își propune: să evalueze prevalența SICSGS și determinarea concentrației serice a citokinelor proinflamatorii și a corelațiilor acestora cu indicii adipometrice; să identifice interrelațiile dintre adiponectină, leptină și excesul de țesut adipos prin analiza corelațiilor cu indicii adipometrice. *Studiul 2* are ca obiective evaluarea prevalenței sindromului metabolic (SMet) și a corelațiilor dintre indicii metabolici derivați din concentrațiile serice a jeun ale glucozei, insulinei și peptidului C cu criteriile de definire; să evalueze inflamația asociată SMet prin determinarea corelațiilor dintre hsCRP și indicii metabolici; să determine valorile prag pentru definirea precoce a SMet la indicii utilizați cel mai frecvent (HOMA-IR INS, HOMA-BETA și QUICKI). *Studiul 3* își propune să analizeze expresia populațiilor de leucocitelor din sângele periferic, expresia fenotipică a subtipurilor de limfocite și corelațiile cu indicii antropometrice; să analizeze corelațiile dintre limfocitele T (LT) și subpopulațiile de celule NK cu concentrația serică a IFN- γ și TNF- α ; să investigheze efectul vârstei asupra expresiei subpopulațiile de NK.

METODOLOGIE GENERALĂ

Au participat 167 de subiecți voluntari, dintre care 128 (divizați în funcție de IMC în normoponderali-NP, supraponderali-SP, obezi-OB) au întrunit criteriile de eligibilitate: criterii de includere (vârsta între 20-35 de ani, fără patologii acute sau cronice, în stare clinică de aparentă sănătate) și criterii de excludere: femei însărcinate sau lăuze, utilizarea medicației antiinflamatoare în ultimele 30 de zile, analize modificate care să ateste o inflamație acută recentă. S-a efectuat completarea unui Chestionar de includere în studiu pentru identificarea antecedentele personale și heredocolaterale, urmat de un set de măsurători antropometrice mecanice (circumferință braț-CB, talie-CT, șold-CS, înălțime, raport talie/șold-RTȘ, raport talie/înălțime-RTÎ) și electronice (bioimpedanță electrică: nivel de grăsime viscerală-NGV, masă totală de grăsime corporală-MTGC, IMC), precum și măsurarea presiunii arteriale. Din sângele venos s-au determinat: glucoza, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, AST, ALT, acid uric, albumina, hsCRP, insulina, peptidul C, adiponectina, IFN- γ , IL-6, leptina, TNF- α , IL-1 β , hemoleucograma și limfograma (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD45, CD56, CD69).

REZULTATE

Studiul 1. Concentrațiile serice ale tuturor citokinelor au fost mai mari în lotul SP/OB și semnificative pentru IL-6, hsCRP, TNF- α și IFN- γ . Comparativ cu IL-6, hsCRP a prezentat o corelație pozitivă mai puternică cu toți indicii adipometrice. Leucocitele totale, deși au fost în intervalul de referință, au fost semnificativ mai mari în grupul SP/OB. IL-1 β a fost singurul marker care nu a prezentat o diferență semnificativă între loturile studiate. Cu excepția IL-1 β , concentrațiile citokinelor au crescut concomitent cu valorile tuturor indicilor adipometrice: hsCRP, TNF- α și leucocitele totale au arătat corelații pozitive semnificative cu toți indicii adipometrice. IL-6 a prezentat o corelație pozitivă semnificativă cu RTȘ, RTÎ, IMC, MTGC și NGV, în timp ce IFN- γ a arătat o corelație pozitivă semnificativă cu CȘ, IMC și MTGC. Deși IL-1 β nu a prezentat nicio corelație semnificativă, se pot identifica două tendințe: o corelație pozitivă cu RTȘ și NGV, și una negativă cu CB, CT, CȘ, RTÎ, IMC și MTGC. Concentrația de adiponectină serică a fost semnificativ mai scăzută iar cea a leptinei semnificativ mai crescută în lotul SP/OB. Toți indicii adipometrice au prezentat corelații negative semnificative cu concentrația serică a adiponectinei. Cu excepția corelației cu RTȘ, leptina a prezentat corelații pozitive semnificative cu toți indicii

adipometrice. Raportul adiponectină/leptină s-a corelat negativ și semnificativ cu toți indicii adipometrice, asociind o valoare semnificativ mai mică în lotul SP/OB.

Studiul 2. HOMA-IR INS, HOMA-BETA și QUICKI au avut diferențe semnificative statistice între lotul SMet(+) vs SMet(-). Pentru HOMA-IR INS, HOMA-BETA și QUICKI acuratețea testului și capacitatea acestora de a diferenția între subiecții cu și fără SMet au fost semnificative statistic exclusiv la sexul masculin. Valorile prag optime pentru depistarea precoce a SMet au fost pentru HOMA-IR INS: sex feminin= 1,805; sex masculin= 2,115; ambele sexe= 1,855; pentru HOMA-BETA: sex feminin= 71,305; sex masculin= 106,370; ambele sexe= 82,250; iar pentru QUICKI: sex feminin= 0,355; sex masculin= 0,345; ambele sexe= 0,355. Cu excepția DI și 20/C-peptide*glucose, IMC-ul s-a corelat semnificativ cu toți indicii metabolici. La ambele sexe CT s-a corelat semnificativ pozitiv cu HOMA-IR INS, HOMA-BETA și negativ cu QUICKI. Glucoza serică a jeun s-a corelat semnificativ pozitiv cu HOMA-IR INS, HOMA-IR CP1, HOMA-IR CP2 iar negativ cu HOMA-BETA CP, DI, QUICKI. La sexul feminin, HDL-colesterol s-a corelat semnificativ pozitiv cu QUICKI iar la sexul masculin s-a corelat semnificativ negativ cu HOMA-IR INS, HOMA-BETA și pozitiv cu QUICKI. Trigliceridele s-au corelat semnificativ pozitiv cu HOMA-IR INS, HOMA-BETA și negativ cu QUICKI. Presiunea arterială sistolică s-a corelat semnificativ pozitiv cu HOMA-IR INS și HOMA-BETA în timp ce presiunea arterială diastolică s-a corelat pozitiv DI. În grupul mixt (ambele sexe), hsCRP s-a corelat pozitiv cu toți indicii metabolici, cu excepția QUICKI și 20/C-peptide*glucose, iar cu excepția DI, toate corelațiile au fost semnificative. La sexul masculin, hsCRP s-a corelat semnificativ pozitiv cu toți indicii metabolici, excluzând DI și 20/C-peptide*glucose. La sexul feminin, singura corelație semnificativă a fost pozitivă și s-a identificat între hsCRP și HOMA-IR CP2.

Studiul 3. Grupul OB a raportat o populație semnificativ mai mare de LB. LB s-au corelat pozitiv cu toți indicii adipometrice. Limfocitele T totale (LTT) s-au corelat pozitiv nesemnificativ cu IFN- γ și TNF- α . LT activate precoce (LTap) s-au corelat negativ cu IFN- γ și TNF- α , relevând o corelație semnificativă doar cu IFN- γ . Limfocitele NK totale (LNKT) și NK^{bright} s-au corelat negativ nesemnificativ cu TNF- α . NK^{dim} s-au corelat negativ semnificativ cu TNF- α . Toate subpopulațiile LNK (LNKT, NK^{bright}, NK^{dim}) s-au corelat pozitiv și nesemnificativ cu IFN- γ . Odată cu creșterea cantității de țesut adipos, expresia LNKT scade (s-au identificat corelații negative nesemnificative între LNKT și toți indicii adipometrice, și cea mai scăzută expresie medie în lotul de OB). NK^{dim} constituie 80-90% din LNKT specifice fiecărui lot, în timp ce NK^{bright} reprezintă 4-5%. Diferențele dintre expresia medie a NK^{dim} au fost într-o scădere succesivă nesemnificativă de la NP spre OB, în timp ce NK^{bright} s-a menținut constantă în toate cele 3 loturi. Vârsta s-a corelat nesemnificativ negativ cu LNKT, NK^{dim}, și pozitiv cu NK^{bright}. Frecvența LLT a fost nesemnificativ mai scăzută la NP în timp ce LTap a raportat o expresie semnificativ mai mare. LTap s-a corelat semnificativ negativ cu toți indicii adipometrice. Frecvența LTh a scăzut treptat nesemnificativ în grupurile cu țesut adipos excesiv și s-a corelat negativ cu toți indicii adipozității. LTc au prezentat diferențe minime între loturi, valoarea cea mai mare fiind regăsită în grupul SP. Concentrațiile serice ale celor două citokine au crescut nesemnificativ odată cu creșterea populației de LTT. LTap s-a corelat negativ semnificativ cu concentrația serică a IFN- γ și nesemnificativ cu TNF- α .

ORIGINALITATEA TEZEI

Starea de "aparent sănătos clinic" a permis investigarea statusului bazal al lotului de control NP și compararea cu modificările asociate primordial excesului de țesut adipos la cei SP/OB. Intervalul de vârstă 20-35 de ani este stabil hormonal și precoce pentru ca imunosenescența să nu afecteze semnificativ sistemul imun. Aceste criterii exclud efectele altor comorbidități și oferă o bază pentru strategii de prevenire personalizate în Sănătatea Publică. Întrucât întreaga cohortă este aparent sănătoasă, datele pot servi ca lot control pentru alte patologii, contribuind la trasarea unor mecanisme fiziopatologice principale. Astfel de studii susțin colectarea globală de date de sănătate și conștientizarea SMet. Acesta este un studiu pilot în România privind investigarea inflamației cronice subclinică asociată obezității, analiza subpopulațiilor limfocitelor NK la adulții tineri și identificarea valorilor de cut-off ale indicilor metabolici pentru depistarea precoce a SMet. S-a evidențiat că indicii metabolici ce includ peptidul C nu aduc valoare clinică suplimentară pentru depistarea SMet. Studiul arată că excesul de țesut adipos influențează expresia markerilor inflamatori chiar dacă valorile rămân în intervale normale.