

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
DIN CRAIOVA**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**STUDIUL PROCESELOR INFLAMATORII ȘI  
METABOLICE LA UN LOT DE PACIENȚI CU  
DEFICIT COGNITIV**

**TEZĂ DE DOCTORAT - REZUMAT**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:  
Profesor Universitar Dr. SIMONA GUSTI**

**STUDENT-DOCTORAND:  
Dr. CĂTĂLINA COTEANU**

**CRAIOVA  
2018**

# CUPRINS

## **PARTEA GENERALĂ - STADIUL CUNOAȘTERII**

- 1. Caracteristicile clinico-evolutive ale deficitului cognitiv**
- 2. Sindromul metabolic - definiții și considerații fiziopatologice**
- 3. Caracteristicile fiziopatologice ale sindromului inflamator**

## **PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE**

### **4. Material și Metode**

### **5. Rezultate**

- 5.1. Rezultate privind evaluarea deficitului cognitiv**
- 5.2. Rezultate privind evaluarea sindromului metabolic**
- 5.3. Rezultate privind evaluarea sindromului inflamator**
- 5.4. Rezultate privind evaluarea parametrilor vasculari**
- 5.5. Corelații între parametrii studiați în lotul A (MetS)**
- 5.6. Corelații între parametrii studiați în lotul B (nonMetS)**

### **6. Discuții**

### **7. Concluzii**

### **8. Bibliografie**

**Cuvinte Cheie:** tulburare cognitivă ușoară, sindrom metabolic, inflamație cronică, raport trigliceride-HDL colesterol, raport viteză diastolică-indice de rezistență.

## INTRODUCERE

Sindromul metabolic, o constelație de parametri ce luați individual determină creșterea riscului bolilor cardiovasculare, are ca elemente centrale rezistența la insulină și obezitatea viscerală.

Cercetări recente au adus în discuție noi elemente de importanță deosebită precum inflamația cronică de grad scăzut, care împreună cu elementele sindromului metabolic, afectând structuri ale sistemului nervos central produce modificări ale funcțiilor cerebrale superioare precum memoria, atenția, limbajul sau funcția executivă.

Lucrarea de față, printr-un studiu amplu clinic și paraclinic, încearcă să evalueze o posibilă relație de asociere între sindromul metabolic și sindromul inflamator biologic în modificarea statusului cognitiv și stratificarea riscului de declin cognitiv în funcție de anumite componente ale sindromului metabolic și de prezența inflamației cronice, folosind atât metode clasice, uzuale cât și metode moderne ca explorarea vasculară ultrasonografică.

## PARTEA GENERALĂ - STADIUL CUNOAȘTERII

### 1. Caracteristicile clinico-evolutive ale deficitului cognitiv

Funcțiile cerebrale superioare (memoria, atenția, limbajul, funcția executivă) sunt definite ca procese cerebrale complexe care apar la nivelul creierului și care oferă individului uman posibilitatea să stabilească conexiuni între cunoștințele dobândite în cursul vieții. Au ca element central memoria, ce permite individului să rețină și să evoce permanent experiențe anterioare. [POO MM, ET AL., 2016]

Aceste procese cognitive se desfășoară în arii corticale specifice, numite arii de asociere secundară sau terțiară. La nivelul lor se realizează o integrare complexă a acestor funcții ce permit desfășurarea activităților zilnice în parametrii optimi. [AMUNTS K, ZILLES K, 2015]

Tulburarea cognitivă ușoară sau mild cognitive impairment (MCI) a fost definită ca o stare intermediară între îmbătrânirea fiziologică și demență. [WINBLAD B, ET AL., 2004]

Au fost descrise două subtipuri de MCI: amnestic-MCI (caracterizat de tulburări de memorie) și nonamnestic-MCI (caracterizat de tulburări în alte domenii cognitive). [PUSSWALD G, ET AL., 2013]

Examinarea neuropsihologică este o parte esențială a procesului de evaluare a unui pacient cu deficit cognitiv, Montreal Cognitive Assessment Scale (testul MoCA) este testul cu cea mai mare sensibilitate și specificitate în MCI. [NASREDDINE ZS, ET AL., 2005]

Evoluția spre demență a pacienților cu MCI este apreciată la 10-15% pe an, tulburarea cognitivă de tip amnestic MCI evoluează în general spre boala Alzheimer, în timp ce tulburarea cognitivă de tip nonamnestic MCI evoluează spre demență fronto-temporală sau demență cu corpi Lewy. [PETERSEN RC, NEGASH S, 2008]

## 2. Sindromul metabolic - definiții și considerații fiziopatologice

În octombrie 2009 a fost publicată o declarație comună a unor prestigioase organizații profesionale, care au identificat criteriile specifice pentru diagnosticul clinic al sindromului metabolic (SM). Un pas important pe care l-a făcut acest consens a fost acela că obezitatea abdominală nu trebuie să fie o condiție obligatorie pentru diagnosticul SM, ea fiind doar unul din cele 5 criterii. [ALBERTI K.G., ET AL, 2009]

Prevalența este în creștere, mai ales în țările dezvoltate, iar la nivel global este afectată aproape o treime din populația generală. [NEMATY M, ET AL, 2014]

Primul pas în apariția SM constă în creșterea rezistenței la insulină evidențiată în special la persoanele cu obezitate predominant centrală. Sindromul metabolic implică desfășurarea mai multor procese complexe ce sunt într-o interconexiune strânsă, fiind dovedită atât componenta genetică, dar și puternica implicare a factorilor de mediu. [STANCAKOVÁ A, LAAKSO M, 2014]

Un alt aspect ce a suscit un interes crescut a fost înțelegerea legăturii dintre anomaliile metabolice și efectele fiziopatologice ulterioare, iar în acest sens legătura dintre obezitate și inflamația cronică a apărut ca o concluzie a faptului că citokinele proinflamatorii sunt supraexprimate în obezitate. Există de asemenea studii ce evidențiază o corelație între modificările vasculare cerebrale și acest sindrom „dismetabolic”. [GUZIK TJ, ET AL, 2017]

Raportul trigliceride – HDL colesterol a fost propus pe scară largă ca un marker aterogen, un raport TG/HDL-col. peste 3 are cea mai bună specificitate și sensibilitate pentru diagnosticarea creșterii rezistenței la insulină la pacienții supraponderali. [RUSSO I, 2012]

Au fost de asemenea descrise asocieri ale sindromului metabolic cu subtipuri de tulburare cognitivă la pacienții ce prezentau inflamație cronică. [ROBERTS RO, ET AL, 2010]

## 3. Caracteristicile fiziopatologice ale sindromului inflamator

Inflamația este o reacție complexă de apărare, care se produce într-un țesut vascularizat și care apare ca răspuns la leziunea tisulară. Prin această reacție, organismul tinde să înlăture agentul etiologic ce a provocat agresiunea și să favorizeze vindecarea. În anumite circumstanțe, atunci când răspunsul este inadecvat, poate deveni dăunătoare și se poate croniciza. [GAZIANO TA, ET AL, 2007]

Inflamația cronică poate fi declanșată de stress-ul celular. Cel mai mare pericol este acela că acționând silențios are o capacitate distructivă foarte mare, ea poate persista nedetectată zeci de ani, ducând la moarte celulară. [LAWRENCE T, GILROY DW, 2007]

Inflamația are două componente ce se desfășoară local: modificări vasculare și modificări celulare. Acestea sunt declanșate de mediatori inflamatori ce se eliberează local și se răspândesc sistemic generând un răspuns sistemic de fază acută. [LIBBY P, HANSSON GK, 2015]

Cercetări recente identifică disfuncția mitocondrială ca principal actor al inflamației cronice. La nivelul mitocondriilor deteriorate și disfuncționale se poate produce un mediator inflamator al distrugerii tisulare, cunoscut sub numele de „inflammasom”, ce este un regulator al răspunsului imun înăscut. [GREEN DR, ET AL, 2011]

Dintre markerii inflamației cronice, IL-6 și proteina C reactivă au fost cei mai studiați. Proteina C reactivă (CRP) este sintetizată în ficat, fiind unul din reactanții de fază acută cei mai sensibili la distrugerii tisulare și inflamații. Creșterea proteinei C reactive înalt sensibile (hCRP) este asociată puternic cu riscul crescut de apariție a bolilor cardiovasculare precum și a accidentului vascular cerebral. [KAPTOGE S, ET AL, 2010]

Markerii inflamatori pot fi crescuți înainte de apariția declinului cognitiv, fapt ce arată că determinarea lor la anumite persoane poate fi folosită pentru un diagnostic precoce al tulburărilor cognitive. [SINGH T, NEWMAN AB, 2011]

## PARTEA SPECIALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE

### 4. Material și Metode

*Scopul studiului* a fost observarea unei posibile relații de asociere între sindromul metabolic și sindromul inflamator biologic în modificarea statusului cognitiv și stratificarea riscului de declin cognitiv în funcție de anumite componente ale sindromului metabolic și de prezența inflamației cronice.

#### *Obiectivele cercetării :*

- Cuantificarea unor parametri clinici și paraclinici și a unor parametri vasculari cerebrali la un lot de pacienți cu deficit cognitiv.
- Stabilirea unor factori predictivi în apariția și accentuarea tulburărilor cognitive.
- Stabilirea unor corelații între declinul cognitiv, prezența inflamației cronice și statusul metabolic, pentru realizarea unei scale de stratificare a riscului apariției tulburării cognitive.

S-a realizat un studiu complex clinic și paraclinic, de tip observațional prospectiv, pe parcursul a 3 ani, pe un număr de 110 pacienți cu deficit cognitiv. Pacienții din lotul studiat au fost grupați după cum urmează: lotul A, format din 60 de pacienți (54,5%), care întruneau criteriile de sindrom metabolic și lotul B, alcătuit din 50 de pacienți (45,5%), la care au fost întrunite cel mult două dintre criteriile de definire ale sindromului metabolic. Rezultatele au fost comparate cu cele ale unui lot martor de 50 de persoane, ce erau sănătoase atât clinic cât și biologic, iar caracteristicile demografice (grupele de vârstă și sexul) au fost asemănătoare cu cele ale lotului de pacienți.

În cele două loturi se constată o repartiție asemănătoare pe sexe, raportul femei:bărbați fiind de 1:1,2. Pacienții din lotul A (MetS) au avut vârste cuprinse între 65 și 82 de ani, cu vârsta medie de 74,4 ani ( $\pm 4,5$ ), iar la cei din lotului B (non-MetS) vârsta a fost cuprinsă între 65 și 82 de ani, cu vârsta medie de 73,8 ani ( $\pm 4,8$ ).

Evaluarea cognitivă a pacienților din cele două loturi s-a făcut folosind testul MoCA, iar punctajul maxim de 30 de puncte al testului MoCA a fost împărțit între patru domenii cognitive astfel: memoria 9 puncte, atenția 8 puncte, limbajul 6 puncte, funcția executivă 7

puncte. Tulburarea cognitivă a fost separată în două categorii majore și anume: amnestic-MCI și nonamnestic-MCI. Fiecare din cele două categorii a fost apoi subdivizată în funcție de afectarea unui singur domeniu cognitiv, respectiv afectarea mai multor domenii cognitive, rezultând deci patru entități diferite.

Pentru includerea pacienților în cele două loturi am folosit criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic definite prin consensul din 2009. Potrivit acestei definiții este necesară prezența a minim trei criterii din totalul de cinci. De menționat că pentru creșterea sensibilității rezultatelor am folosit și un parametru compus, întâlnit în literatură și anume raportul trigliceride serice - HDL colesterol.

Evaluarea sindromului inflamator cronic a fost făcută prin analiza a doi markeri importanți, proteina C reactivă înalt sensibilă și fibrinogenul.

Explorarea paraclinică vasculară în studiul de față a urmărit evaluarea unor parametri Doppler vasculari: indicele intimă-medie, indicele de rezistență și evaluarea unui parametru original, raportul dintre viteza diastolică și indicele de rezistență.

## **5. Rezultate**

### **5.1. Rezultate privind evaluarea deficitului cognitiv**

Evaluarea globală a deficitului cognitiv ne-a arătat valori destul de apropiate între lotul A (MetS) și lotul B (nonMetS), cu diferențe semnificative statistic față de lotul martor. Aceste diferențe de rezultate s-au menținut și pentru fiecare din cele patru domenii cognitive studiate.

În ambele loturi de pacienți cel mai afectat domeniu cognitiv a fost memoria, iar cel mai puțin afectat a fost limbajul. În lotul A (MetS) după tulburarea de memorie a urmat afectarea atenției și apoi a funcției executive, pentru ca la pacienții din lotul B (nonMetS) după afectarea memoriei să urmeze afectarea funcției executive și apoi a atenției.

### **5.2. Rezultate privind evaluarea sindromului metabolic**

În ceea ce privește determinarea valorilor parametrilor sindromului metabolic am constatat că pentru circumferința abdominală, cele mai mari valori au fost la pacienții din lotul A (MetS), unde valorile medii au fost de 85,87 cm pentru femei și 98,71cm pentru bărbați; iar la pacienții din lotul B (nonMetS) valorile medii au fost 75,78 cm la femei și 84,88 cm la bărbați.

Pentru trigliceride am constatat valori medii în lotul A (MetS) de 184,5 mg/dl, iar la pacienții din lotul B (nonMetS) valori medii de 165,5 mg/dl.

În schimb, pentru HDL colesterol cele mai mici valori medii au fost la pacienții din lotul B (nonMetS) la care valoarea medie a fost de 47,78 mg/dl la femei și 39,81 mg/dl la bărbați; pentru ca în lotul A (MetS) valorile medii să fie de 49,39 mg/dl la femei și 40,59 mg/dl la bărbați.

Un alt parametru al sindromului metabolic este tensiunea arterială. Valorile medii ale TA sistolice au fost în lotul A (MetS) de 162,8 mmHg, iar în lotul B (nonMets) de 136,8

mmHg; pentru TA diastolică valorile medii au fost 91,2 mmHg în lotul A (MetS) și 82,9 mmHg la pacienții din lotul B (nonMetS).

Valorile glicemiei au fost de asemenea cele mai mari la pacienții din lotul A (MetS) la care am obținut valori medii de 128,25 mg/dl, iar la pacienții din lotul B (nonMetS) aceste valori au fost de 95,68 mg/dl.

Toate rezultatele obținute la pacienții din cele două loturi au fost diferite semnificativ statistic de cele din lotul martor.

Analizând valoarea raportului dintre trigliceride și HDL colesterol, am constatat că valoarea medie din lotul A (MetS) a fost de 4,24, în timp ce în lotul B (nonMetS) valoarea medie a fost 3,96, rezultate ce au diferit semnificativ statistic față de lotul martor.

În ceea ce privește repartiția pacienților din lotul A (MetS) după numărul de criterii îndeplinite, am observat că numărul pacienților care au îndeplinit cinci criterii a fost egal cu numărul celor care au îndeplinit patru criterii, acesta fiind dublu față de numărul pacienților care au îndeplinit doar trei criterii. Cu privire la frecvența criteriilor, am observat că cele mai frecvent apărute au fost creșterea tensiunii arteriale, apoi creșterea trigliceridelor și creșterea glicemiei, pentru ca mărimea circumferinței abdominale și scăderea HDL colesterolului să apară într-un număr mai mic de cazuri.

În continuare am analizat pentru pacienții din lotul A (MetS) tipurile de asocieri de parametri care definesc sindromul metabolic și am observat că anumite combinații cum ar fi: trigliceride + HDL colesterol + tensiune arterială + glicemie apar cu o frecvență aproape dublă la femei față de bărbați, iar combinația circumferință abdominală + trigliceride + tensiune arterială + glicemie apare în proporții relativ egale. De notat ar fi că anumite combinații cum ar fi circumferință abdominală + trigliceride + HDL colesterol + glicemie, apar doar în grupul femeilor, în timp ce combinația circumferință abdominală + trigliceride + HDL colesterol + tensiune arterială apare numai la bărbați.

Pentru pacienții din lotul B (nonMetS) am observat că în cazul bărbaților au apărut mai multe tipuri de asocieri ce nu au fost întâlnite în cazul grupului de femei ( tensiune arterială și glicemie; circumferință abdominală și trigliceride; circumferință abdominală și tensiune arterială).

### **5.3. Rezultate privind evaluarea sindromului inflamator.**

Un parametru important al sindromului inflamator este proteina C reactivă înalt sensibilă. Valoarea medie a hCRP obținută la pacienții din lotul A (MetS) a fost de 3,05 mg/dl, iar pentru pacienții din lotul B (nonMetS) această valoare a fost de 2,67 mg/dl.

În funcție de valorile proteinei C reactive înalt sensibilă în lotul A (MetS) peste jumătate din pacienți au avut valori ale proteinei C reactive înalt sensibilă cuprinse în intervalul 2 - 3 mg/dl, iar o treime au avut valori ale acestui parametru peste 3 mg/dl; în schimb la pacienții din lotul B (nonMetS) cei mai mulți pacienți au avut valori ale hCRP cuprinse în intervalul 2 - 3 mg/dl și doar o cincime au avut valori peste 3 mg/dl.

Al doilea parametru al sindromului inflamator urmărit în studiul nostru a fost fibrinogenul. Valorile medii ale fibrinogenului au fost la pacienții din lotul A (MetS) de 338,2 mg/dl, iar la pacienții din lotul B (nonMetS) valorile medii au fost de 300,6 mg/dl.

În ceea ce privește repartizarea pacienților din lotul A (MetS) în funcție de valorile fibrinogenemiei, am constatat că 50% din pacienți au avut valori cuprinse între 250 mg/dl și 350 mg/dl, pentru ca peste 40% din pacienți să aibă valori mai mari de 350 mg/dl. Analizând repartiția pacienților din lotul B (nonMetS) în funcție de valoarea fibrinogenului, am observat că 60% din pacienți au avut valori cuprinse între 250 mg/dl și 350 mg/dl, iar 20% din pacienți au avut valori mai mari de 350 mg/dl.

Toate rezultatele obținute la pacienții din cele două loturi au fost diferite semnificativ statistic de cele din lotul martor.

#### **5.4. Rezultate privind evaluarea parametrilor vasculari**

Rezultatele obținute la determinarea celor trei parametri vasculari studiați au diferit semnificativ statistic de cele din lotul martor, atât în cazul pacienților din lotul A (MetS) cât și în cazul pacienților din lotul B (nonMetS).

Astfel valorile medii înregistrate pentru indicele intimă-medie (IMT) la nivelul arterelor carotide comune dreaptă și stângă, respectiv la nivelul arterelor carotide interne dreaptă și stângă au fost peste 1 mm la pacienții din lotul A (MetS) și peste 0,9 mm la pacienții din lotul B (nonMetS), valoarea de cut-off fiind de 0,9 mm.

Pentru indicele de rezistență calculat la nivelul arterelor carotide comune și carotide interne, am obținut de asemenea valorii medii ce depășesc limita normalului atât pentru pacienții din lotul A (MetS), unde valoarea medie a acestui indice a fost peste 1,01, cât și pentru pacienții din lotul B (nonMetS) la care această valoare a fost peste 0,85, în acest caz valoarea cut-off fiind de 0,75.

Un ultim parametru studiat, un parametru original introdus în literatură de către Prof. Dr. Simona Gusti, a fost raportul viteză diastolică-indice de rezistență. [GUSTI S, ET AL, 2004]

În acest caz valorile medii obținute la pacienții din lotul A (MetS) au fost sub pragul de 30, iar pentru pacienții din lotul B (nonMetS) aceste valori medii au fost în jurul valorii de 30. Reamintim că pentru acest parametru valorile medii normale se situează peste valoarea 38.

#### **5.5. Corelații între parametrii studiați în lotul A (MetS)**

La pacienții din lotul A (MetS) s-au obținut corelații semnificative între rezultatul obținut la testul MoCA și numărul de criterii îndeplinite pentru a defini sindromul metabolic ( $r = -0,34$ ), precum și între rezultatul MoCA și trigliceride ( $r = -0,25$ ), MoCA și HDL-colesterol ( $r = 0,2$ ), MoCA și valoarea tensiunii arteriale diastolice ( $r = -0,54$ ). De menționat că și între rezultatele MoCA și raportul TG/HDL colesterol au fost obținute corelații negative ( $r = -0,42$ ).

În ceea ce privește corelațiile dintre rezultatul la testul MoCA și componentele sindromului inflamator, am obținut corelații cu semnificație statistică doar cu valorile proteinei C reactive înalt sensibilă ( $r = -0,3$ ).



De asemenea și între rezultatele la testul MoCA și parametrii vasculari am obținut corelații, cele mai bune fiind cu IMT la nivelul ACC și ACI bilateral, precum și cu raportul VD/IR ( $r = -0,4$ ).

Corelând rezultatele obținute între fiecare din domeniile cognitive studiate și componentele sindromului metabolic am observat că a existat o corelare negativă între memorie și trigliceride ( $r = -0,25$ ), respectiv între acest domeniu cognitiv și tensiunea arterială diastolică ( $r = -0,35$ ).

### **5.6. Corelații între parametrii studiați în lotul B (nonMetS)**

La pacienții din lotul B (nonMetS) s-au obținut corelații semnificative între rezultatul total la testul MoCA și trigliceride ( $r = -0,2$ ), MoCA și HDL-colesterol ( $r = 0,2$ ), MoCA și valoarea tensiunii arteriale diastolice ( $r = -0,44$ ). De asemenea între rezultatele MoCA și raportul TG/HDL colesterol au fost obținute corelații negative ( $r = -0,36$ ). Am observat că între rezultatele la testul MoCA și componentele sindromului inflamator au fost obținute corelații cu proteina C reactivă înalt sensibilă ( $r = -0,32$ ).

De asemenea și între rezultatele la testul MoCA și parametrii vasculari am obținut corelații, cele mai bune fiind cu IMT la nivelul ACC și ACI, precum și cu raportul VD/IR ( $r = -0,4$ ), rezultate asemănătoare le-am publicat într-un studiu din 2013. [COTEANU C, ET AL, 2013]

## **6. Discuții**

Evaluarea globală a deficitului cognitiv ne-a arătat valori destul de apropiate între lotul A (MetS) și lotul B (nonMetS), cu diferențe semnificative statistic față de lotul martor. Aceste diferențe de rezultate s-au menținut și pentru fiecare din cele patru domenii cognitive studiate.

În lotul pacienților cu sindrom metabolic am observat că au existat asocieri cu puternică semnificație statistică între tulburarea cognitivă și creșterea circumferinței abdominale, scăderea HDL colesterolului, creșterea tensiunii arteriale diastolice și creșterea raportului trigliceride - HDL colesterol. În schimb atunci când am analizat asocierea acestor parametri cu subtipurile de nonamnesic MCI nu am obținut rezultate cu semnificație statistică, cu excepția creșterii valorilor tensiunii arteriale diastolice, ceea ce face ca acest parametru să capete o importanță mai mare în definirea tulburării cognitive de tip nonamnesic MCI, date regăsite și în literatură. [ROBERTS RO, ET AL, 2010]

Raportul trigliceride-HDL colesterol s-a corelat semnificativ statistic cu indicele intimă medie la pacienții din lotul A (MetS) cu tulburare cognitivă de tip amnesic, fără a obține aceeași semnificație statistică la pacienții din lotul B (nonMetS), date asemănătoare le-am publicat într-un studiu din 2017. [COTEANU C, ET AL, 2017]

În schimb, la pacienții din lotul B (nonMetS), acest parametru s-a corelat semnificativ cu raportul viteză diastolică-indice de rezistență doar la pacienții cu afectare cognitivă de tip nonamnesic MCI, fapt ce sugerează o legătură strânsă a acestui parametru

original cu tulburarea cognitivă ce nu afectează în primul rând memoria, ci cel puțin una din celelalte funcții cerebrale superioare.

Pentru pacienții din lotul A (MetS) am obținut corelații cu semnificație statistică la asocierea tensiunii arteriale diastolice cu indicele intimă medie, fapt ce sugerează o legătură între creșterea tensiunii arteriale diastolice (chiar izolat) și declinul cognitiv de orice tip la pacienții cu sindrom metabolic definit, rezultate asemănătoare le-am publicat într-un studiu din 2015. [COTEANU C, ET AL, 2015]

Discutând despre asocierea dintre tensiunea arterială diastolică și proteina C reactivă înalt sensibilă, este de menționat faptul că în acest caz au fost corelații semnificative statistice pentru pacienții din ambele loturi, aceasta sugerând o legătură a acestui parametru cu modificările de tip inflamator cronic, ce apar la pacienți ce nu au obligatoriu sindrom metabolic definit.

Pentru pacienții din lotul B (nonMetS) am observat asocierea subtipurilor de amnestic MCI doar cu creșterea trigliceridelor și cu creșterea raportului trigliceride - HDL colesterol. În schimb, pentru pacienții cu nonamnestic MCI nu am obținut rezultate cu semnificație statistică, cu excepția creșterii valorilor tensiunii arteriale diastolice, ceea ce subliniază din nou valoarea acestui parametru în definirea tulburării cognitive de tip nonamnestic MCI.

La pacienții din lotul B (nonMetS), pentru subtipurile nonamnestic MCI unic domeniu și multiple domenii, asocieri cu semnificație statistică am obținut numai în ceea ce privește raportul viteză diastolică-indice de rezistență, ceea ce leagă acest parametru mai mult de acest subtip de afectare cognitivă.

În ceea ce privește corelațiile dintre parametrii sindromului metabolic cu parametrii vasculari, la pacienții din lotul B (nonMetS) am constatat că asocieri cu semnificație statistică au fost doar pentru corelația raportului trigliceride-HDL colesterol cu raportul viteză diastolică-indice de rezistență la pacienții cu afectare cognitivă de tip nonamnestic MCI, acest fapt vine să întărească aportul deosebit pe care acest parametru original îl poate aduce pentru diagnosticarea tulburării cognitive de tip nonamnestic, indiferent dacă pacienții au sau nu sindrom inflamator; în literatură existând date cu privire la asocierea acestui parametru și cu alte patologii. [COTEANU A, ET AL, 2013]

O altă corelație cu înaltă semnificație statistică obținută la pacienții din lotul B (nonMetS) a fost cea dintre raportul trigliceride - HDL colesterol cu proteina C reactivă înalt sensibilă. De menționat că această corelație s-a obținut doar pentru pacienții din lotul B (nonMetS) cu afectare cognitivă de tip nonamnestic MCI, fapt ce sugerează o legătură între modificările metabolismului lipidic (incipiente) cu sindromul inflamator cronic la pacienți ce au afectate alte domenii cognitive (fără afectarea memoriei).

De asemenea, la pacienții din lotul B (nonMetS) am obținut asocieri semnificative statistice ale trigliceridelor serice cu raportul viteză diastolică-indice de rezistență (atât pentru afectarea de tip amnestic MCI cât și pentru afectarea de tip nonamnestic MCI).

## 7. Concluzii

1. Am efectuat o cercetare amplă și complexă a unui lot de pacienți cu tulburare cognitivă, cu și fără sindrom metabolic, cercetare în care am utilizat metode neinvazive de explorare: testul MoCA, evaluarea parametrilor sindromului metabolic și ai sindromului inflamator, examinarea vasculară cerebrală prin ultrasonografie Doppler, o astfel de cercetare fiind mai puțin menționată în literatura de specialitate.

2. Am utilizat în acest studiu un parametru original vascular Doppler (VD/IR) prin care se apreciază gradul de rezistență în circulația cerebrală, acesta împreună cu raportul TG/HDL colesterol, nemaifiind folosiți pentru evaluarea pacienților cu MCI.

3. Raportul trigliceride - HDL colesterol s-a corelat semnificativ statistic cu indicele intimă medie la pacienții din lotul A (MetS) cu tulburare cognitivă de tip amnestic.

4. Raportul trigliceride-HDL colesterol s-a corelat semnificativ statistic la pacienții din lotul B (nonMetS) cu raportul viteză diastolică-indice de rezistență doar la pacienții cu afectare cognitivă de tip nonamnestic MCI.

5. Pentru pacienții din lotul A (MetS) am obținut corelații cu semnificație statistică la asocierea tensiunii arteriale diastolice cu indicele intimă medie, fapt ce sugerează o legătură între creșterea tensiunii arteriale diastolice (chiar izolat) și declinul cognitiv de orice tip la pacienții cu sindrom metabolic definit.

6. În cazul pacienților din lotul B (nonMetS) am obținut asocierea cu semnificație statistică între raportul viteză diastolică-indice de rezistență cu proteina C reactivă înalt sensibilă la pacienții cu tulburare cognitivă de tip amnestic MCI, ceea ce poate sugera o legătură între modificările rezistenței vasculare cerebrale și inflamația cronică, stabilind un pattern diferit față de afectarea ce implică modificările metabolice asociate cu creșterea valorilor proteinei C reactive înalt sensibile.

7. Corelarea testelor neuropsihologice cu parametrii sindromului metabolic, cu parametrii sindromului inflamator cronic, cu parametrii Doppler, a dus la obținerea unor rezultate și concluzii deosebite, referitoare la stabilirea unor patternuri specifice, ce pot deveni instrumente utile în diagnosticarea precoce a tulburărilor cognitive, putând preveni evoluția acestora spre tulburări mai severe, care au implicații socio-medice grave.

## 8. Bibliografie selectivă

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome - a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.
2. Amunts K, Zilles K. Architectonic mapping of the human brain beyond Brodmann. *Neuron*. 2015; 88: 1086–1107.
3. Coteanu A, Gusti S, Coteanu C. The value of Doppler cerebral parameters to assess a group of patients with multiple sclerosis. *Curr Health Sci J*. 2013; 39(1): 31-34.
4. Coteanu C, Gusti S, Coteanu A. Association of inflammatory markers and intima - Media thickness in Mild Cognitive Impairment. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2013; 48(2): 192-195.
5. Coteanu C, Gusti A, Coteanu MF, Gusti S. Relationship between individual components of metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in mild cognitive impairment. *Physiology*. 2015; Supp , 36-37.
6. Coteanu C, Gusti A, Coteanu MF, Gusti S. Association of Some Components of the Metabolic Syndrome with the Subtype of Mild Cognitive Impairment. *Curr Health Sci J*. 2017; 43(4): 351-354.
7. Gaziano TA, Galea G, Reddy KS. Scaling up interventions for chronic disease prevention: the evidence. *Lancet*. 2007; 370: 1939–1946.
8. Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science (New York, N.y)*. 2011; 333 (6046): 1109-1112.
9. Gusti S, Coteanu M, Gusti A. Study of the cerebral vascular Doppler velocimetry and EEG in a group of 18 cases of Alzheimer's disease. *Rom J Physiol*. 2004; 41 (1-2): 91-97.
10. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovascular Research*. 2017; 113(9): 1009-1023.
11. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. Emerging Risk Factors Collaboration, C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9709): 132–140.
12. Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution?. *International Journal of Experimental Pathology*. 2007; 88: 85–94.
13. Libby P. History of discovery: inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2045–2051.
14. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment". *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53 (4): 695–699.
15. Nematy M, Ahmadpour F, Rassouli ZB, Ardabili HM, Azimi-Nezhad M. A Review on Underlying Differences in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the Middle East, Europe and North America. *J Mol Genet Med*. 2014; S1: 019.
16. Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: An overview. *CNS Spectr*. 2008; 13: 45–53.
17. Poo MM, Pignatelli M, Ryan TJ, Tonegawa S, Bonhoeffer T, Martin KC, Rudenko A, Tsai LH, Tsien RW, Fishell G, Mullins C, Gonçalves JT, Shtrahman M, Johnston ST, Gage FH, Dan Y, Long J, Buzsáki G, Stevens C. The present state of the engram. *BMC Biol*. 2016; 14: 40.
18. Pusswald G, Moser D, Gleiß A, Janzek-Hawlat S, Auff E, Dal-Bianco P, Lehrner J. Prevalence of mild cognitive impairment subtypes in patients attending a memory outpatient clinic—Comparison of two modes of mild cognitive impairment classification. Results of the Vienna Conversion to Dementia Study. *Alzheimer's Dement*. 2013; 9: 366–376.
19. Roberts RO, Geda Y E, Knopman DS, Cha R H, Boeve BF, Ivnik R J, Pankratz VS, Tangalos EG, Petersen R C. Metabolic Syndrome, Inflammation, and Non-Amnesic Mild \*\*Cognitive Impairment in Older Persons: A Population-Based Study. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2010; 24 (1): 11-18.
20. Russo I. The Prothrombotic Tendency in Metabolic Syndrome: Focus on the Potential Mechanisms Involved in Impaired Haemostasis and Fibrinolytic Balance. *Scientifica*. 2012;;2012: 525374.
21. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev*. 2011; 10 (3): 319–329.
22. Stančáková A, Laakso M. Genetics of metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Dec; 15(4): 243-252.
23. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J. Intern. Med*. 2004; 256: 240–246.