

**МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ И КОГНИТИВНА ДИСФУНКЦИЯ: НОВИ
ПЕРСПЕКТИВИ ЗА РАННА ДИАГНОСТИКА**

**М. Цекова^{1,2}, П. Костадинова³, П. Лалева³, И. Велева⁴, К. Костов^{1,2},
М. Стоименова⁴, П. Чумпалова⁴, А. Антимова⁵, И. Исмаил⁶,
Г. Цветанова⁷**

¹*Втора клиника по кардиология, Катедра по кардиология, ендокринология и
пулмология, Медицински университет, Плевен*

²*Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински университет, Плевен*

³*Факултет по фармация, Медицински университет, Плевен*

⁴*Катедра по психиатрия, Медицински университет, Плевен*

⁵*Индивидуална практика по неврология, Плевен*

⁶*УСБАЛК, Плевен*

⁷*Студентка, Медицински университет, Плевен*

Медицински университет, 5800 Плевен, България, iveleva@abv.bg

**METABOLITE SYNDROME AND COGNITIVE DECLINE:
NEW PERSPECTIVES FOR EARLY DIAGNOSTICATION**

**M. Tzekova^{1,2}, P. Kostadinova³, P. Laleva³, I. Veleva⁴, K. Kostov^{1,2},
M. Stoimenova⁴, P. Chumpalova⁴, A. Antimova⁵, I. Ismail⁶,
G. Tsvetanova⁷**

¹*Second Clinic of Cardiology, Department of Cardiology, Endocrinology and Pulmonology,
Medical University, Pleven*

²*Department of Internal Medicine, Medical University, Pleven*

³*Faculty of Pharmacology, Medical University, Pleven*

⁴*Department of Psychiatry Disease, Medical University, Pleven*

⁵*Private Neurology Practice, Pleven*

⁶*USHATC, Pleven*

⁷*Student, Medical University, Pleven*

Abstract:

Early diagnostication of cerebrovascular pathology can prevent and delay progression of some pathological disorders such as vascular cognitive impairment. The objective of the study was to investigate new methods for detection of Metabolic Syndrome (MetS) and cognitive decline. A cardiological and neuropsychological study was conducted among 75 Bulgarian participants. Beta amyloid in blood, procalcitonin (PCT), NT-proBNP as predictors of cognitive impairment in patients with metabolic syndrome were identified. In the present study, plasma levels of A β 42 and A β 40 were found to be reduced in MetS participants. An inverse relation between NT-proBNP and diastolic blood pressure, waist circumference, triglycerides, HDL- and LDL cholesterol was found. There was a positive association between PCT levels, decreased levels of A β 42 and A β 40, as well as elevated NT-proBNP and cognitive impairment in people with MetC.

Key words: *metabolic syndrome, cognitive decline, biomarkers.*

ВЪВЕДЕНИЕ

Метаболитният синдром (МетС) е многофакторно заболяване, което включва в своята патогенеза висцерално затлъстяване и развиваща се инсулинова резистентност (ИР), водещи до хиперинсулинемия, дислипидемия, адипоцитна и ендотелна дисфункция, хронично съдово и тъканно възпаление и протромботично състояние (1).

През последните години МетС се очертава като клиничен и обществено-здравен проблем (2). Концепцията за МетС насочва клиницистите към рисковите фактори и

скрининга при индивиди с налични рискови фактори за сърдечносъдови заболявания и захарен диабет тип 2 (2). Учените в световен план продължават изследванията за асоциирането на MetC с различни заболявания, както и търсенето на нови методи за идентифициране на това състояние и свързаните с него усложнения. Установена беше асоциация между съотношението аполипопротеин В/ аполипопротеин А1, пулсовото налягане и MetC (3, 5). Индикатор за MetC се оказва и LDL/HDL холестерол (4). Високосензитивният С- реактивен протеин също може да се използва като маркер за MetC (6, 7). Редица автори съобщават за ефекта на MetC върху когницията. В публикувано лонгитудинално проспективно проучване през 2000 г. се установява значима корелация между MetC при включването (когато пациентите са на възраст 55.8 ± 4.7 год.) и изявата на деменция 25 години по-късно (при средна възраст 77.8 ± 4.6 год.) (8). Последващи проучвания показват, че възрастни лица с диагностициран MetC имат по-тежки когнитивни нарушения, оценявани с MMSE, сравнени с лицата без MetC (9, 10, 11).

В настоящето проучване беше анализирано значението на бета амилоид в кръвта, прокалцитонина и N терминалния фрагмент на В-тип натриуретичния пептид (NT-proBNP), като нови биомаркери за ранна диагностика на MetC и когнитивната дисфункция като негово усложнение (12).

ЦЕЛ

Целта на нашето проучване е да се изследват бета амилоид, прокалцитонин, NT-pro BNP в кръвта, като предиктори на когнитивни нарушения у пациенти с MetC.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Изследвани и анализирани бяха антропометричните параметри (ръст, тегло, обиколка на талия, BMI) и биохимичните показатели за възрастовата група от 35 до 45 и от 46 до 55 години, съответно за двата пола сред 75 участници от Плевенска област, а 35 бяха контролна група. Бяха селектирани хората с MetC, според общоприетата дефиниция и консенсуса, приет през 2005 г. от Международната диабетна федерация (IDF). Беше проведено физикално изследване с измерване на артериално налягане и определяне на сърдечната честота. Бяха анализирани ЕКГ, 2РЕхоКг, ЕЕГ и Mini-Mental State Examination Test (MMSE) на участниците. Беше взета 5 мл венозна кръв за биохимични изследвания (бета амилоид, прокалцитонин, NT-proBNP, HDL- и LDL-холестерол, триглицериди, кръвна захар на гладно). Получените резултати бяха обработени статистически. Извърши се вариационен анализ на бета амилоид в кръвта, прокалцитонин, NT-proBNP и MetC.

Стандартно ЕКГ изследване се проведе на участниците в проучването, като се отчетоха: ритъмни нарушения (предсърдно мъждене), левокамерна хипертрофия, сигнификантни ST и T промени, Q зъбци, десен бедрен блок и ляв бедрен блок. Левокамерната хипертрофия (OR 11.74, 85% CI 3.15–43.71) и ST/T промените (OR 3.06, 95% CI 1.06–8.85) бяха асоциирани с когнитивни нарушения.

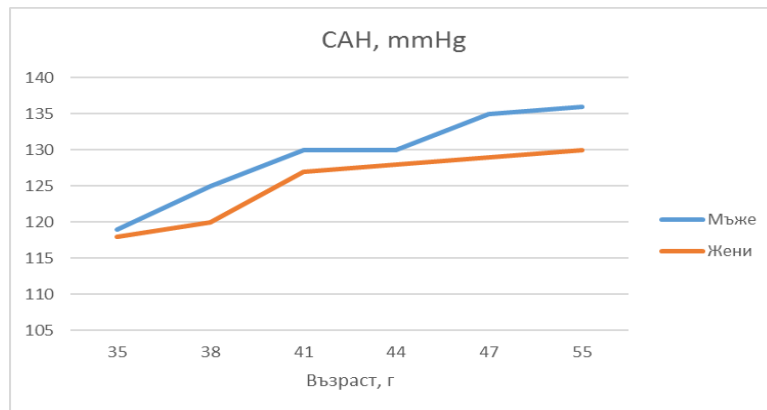
Статистически методи за обработката на данните

Данните бяха обработени статистически с вариационен и регресионен анализ. Оценката на статистическата достоверност в проучваните групи беше осъществена посредством стойността на p за намереното значение на хи-квадрат, като за значими бяха приети разликите при ниво на значимост $p < 0.05$. Логистичен регресионен анализ беше приложен за описание на зависимостта между една зависима променлива и една или повече независими променливи. Отношението на шансовете беше използвано, като

приблизителна мярка на рисковото отношение за изход от заболяването в зависимост от определен рисков фактор или определена група рискови фактори.

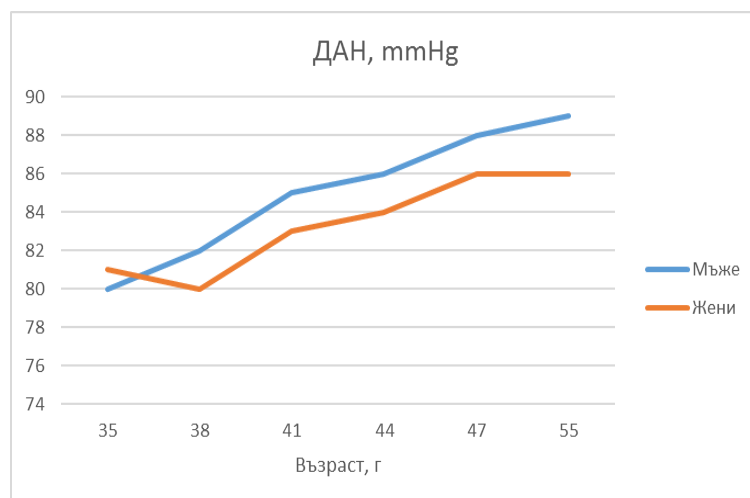
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ:

За определяне на изменението на рисковите фактори за различната възраст е направен анализ на стойностите на показателите. Резултатите са показани в графичен вид от фиг. 1 до фиг. 6 На фигура 1 е показано разпределението на стойностите на систолното артериално налягане (САН) в зависимост от възрастта. Общата средна стойност на САН за жените от всички възрасти е 126,6 mm Hg със средно квадратично отклонение $\pm 1,8$ mm Hmg. Общата средна стойност на САН за мъжете от всички възрасти е 128,2 mm Hmg със средно квадратично отклонение $\pm 2,6$ mm Hg.



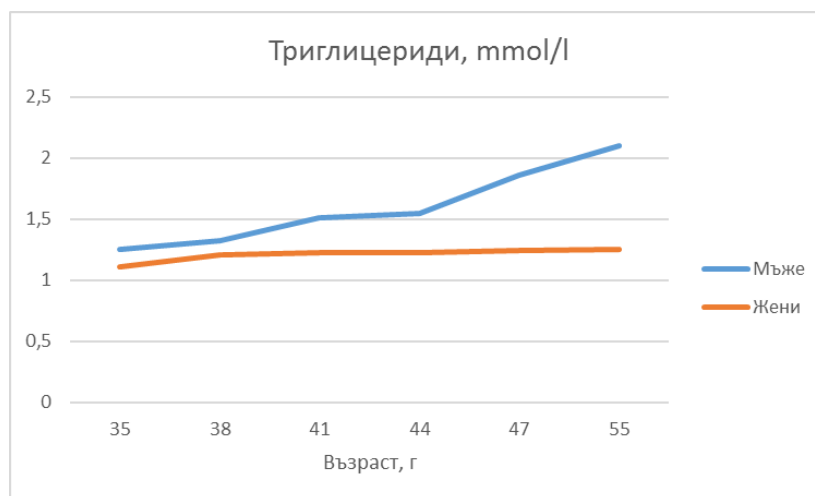
Фиг.1 Разпределение по възраст на САН.

На фигура 1 се наблюдава устойчива тенденция за нарастване стойностите на САН с нарастване на възрастта при жените. При мъжете и жените се наблюдава нарастване на САН по възраст, като при мъжете САН е по-голямо от това при жените. На фигура 2 е показано изменението на стойностите на диастолното артериално налягане (ДАН) от възрастта. Общата средна стойност на ДАН за жените от всички възрасти е 83,8 mm Hg със средно квадратично отклонение $\pm 1,8$ mm Hg. При мъжете общата средна стойност на ДАН от всички възрасти е 84,1 mm Hg със средно квадратично отклонение $\pm 1,2$ mm Hg.



Фиг. 2 Разпределение по възраст на ДАН.

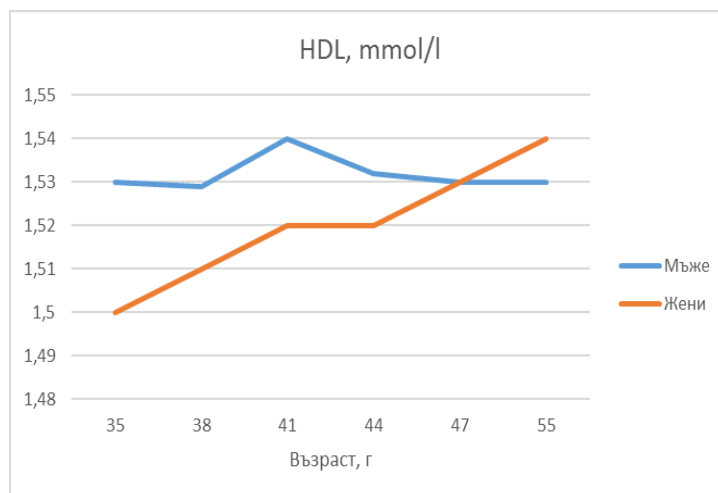
На фигура 3 е показано разпределението на стойностите на триглицеридите по възраст. Общата им средна стойност за жените от всички възрасти е 1,83 mmol/l, а при мъжете тя е 1,96 mmol/l. Съответните средно квадратични отклонения са $\pm 0,96$ mmol/l и $\pm 1,08$ mmol/l.



Фиг. 3 Разпределение по възраст на триглицеридите.

От фигурата се вижда, че стойностите при мъжете са по- високи в сравнение с тези при жените, особено изразено за възраст над 45 г.

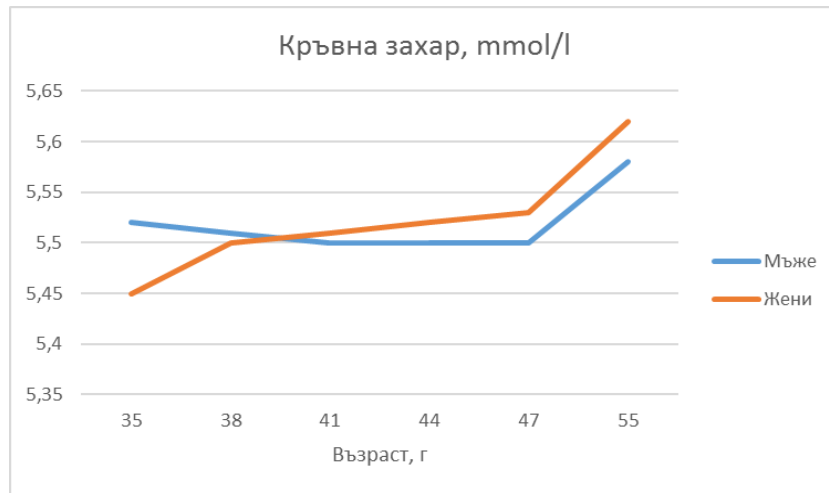
На фигура 4 е показано разпределението на стойностите на HDL холестерол по възраст.



Фиг. 4 Разпределение по възраст на HDL- холестерола.

Стойностите на HDL- холестерола при жените значително се влияе от изменението на възрастта за разлика от мъжете. Правят впечатление, че стойностите на HDL- холестерола са по малки от тези на мъжете до 47 г. възраст.

На фигура 5 е показано разпределението на стойностите на кръвната захар по възраст.



Фиг. 5 Разпределение по възраст на кръвната захар.

От фигурата се вижда, че над 39 годишна възраст, стойностите на кръвната захар при жените е по-голяма от тази при мъжете.

На фигура 6 е показано разпределението на стойностите на талията по възраст.



Фиг. 6 Разпределение по възраст на талията.

От фигурата се вижда, че има тенденции за нарастване на талията по възраст и при двата пола. Стойностите на талията са по-високи за мъжете.

Сравнителният анализ на сърдечносъдовите рискови фактори в Плевенския регион с тези в други български области, както и с тези в останалите страни на ЕС показва, че количествените показатели на тези фактори са съпоставими.

Средното САН за изследваната група е $138,93 \pm 21,0$ mm Hg, а ДАН е $85,72 \pm 11,9$ mm Hg, което е съпоставимо с данните от „Sofia Heart Study- 1999 г. (със стойности на САН 133,3 mm Hg и на ДАН 84,7 mm Hg) и проучването СИНДИ за България, 1996 г. Делът на хората с различна степен на наднормено тегло ($BMI \geq 25$ kg/m²) е около две трети от всички участници, като намерените резултати са напълно съпоставими с резултати от други български изследвания („Sofia Heart Study 1994, 1999 – 58,8% са с наднормено тегло).

Направен е ANOVA анализ на различни фактори чрез разделяне на различни групи на участниците. Първо те са разделени на две групи- в едната са тези с MetC, а в

другата без MetC. След това е направен анализ, като участниците са разделени на четири групи – мъже с MetC, мъже без MetC, жени с MetC, жени без MetC. Селектирането на лицата с метаболитен синдром се извършва според дефиницията на National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III).

Направеният ANOVA анализ показва, че:

1. За талията F-статистиката е над 34, а p-стойността е по-малка от 0,05. Анализът показва, че талията е по-значим компонент на MetC при изследваните мъже, отколкото при жените.

2. За САН, стойността на F-статистиката е над 38, а p-стойността е многократно по-малка от 0,05, което е признак, че може да бъде отхвърлена хипотезата за еднаквост на средните стойности на САН в отделните групи мъже, жени. направеният анализ потвърждава, че САН е съществен компонент за метаболитния синдром и за двата пола;

3. за ДАН, p- е по-малка от 0,05 и хипотезата за еднаквост на средните стойности на ДАН в двете групи може да бъде отхвърлена. Получената разлика в средните стойности на двете групи от многокомпонентния анализ е 10,25 mm Hg.

4. За кръвната захар от получените стойности за F-статистиката (F=13,5) и p-стойността (p=0,0004) може да се отхвърли хипотезата за еднаквост на средните стойности на двете групи. Разликата в средните нивата на кръвната захар между жени с и без MetC (1,2 mmol/l) е над два пъти по-голяма от съответната разлика при мъжете (0,52 mmol/l). Следователно кръвната захар е по-силен индикатор за MetC при жените, отколкото при мъжете.

5. За HDL-холестерола с достатъчна статистическа достоверност може да бъде отхвърлена хипотезата за еднаквост на средните стойности на HDL-холестерола в двете групи (F=9,84; p=0,002). Анализът на данните потвърждава значението на HDL-холестерола като компонент на MetC.

6. За триглицеридите анализа показва, че хипотезата за еднаквост на средните нива на триглицериди в групите може да бъде отхвърлена с достатъчна статистическа достоверност (p=0,002). Чрез многокомпонентен анализ е намерена разлика в средните нивата между групите от 1,53 mmol/l с доверителен интервал 0,578454 - 2,487229 mmol/l.

8. За BMI с достатъчна статистическа достоверност може да бъде отхвърлена хипотезата за еднаквост на средните стойности на BMI в двете групи (F=26,73643; p=1,14x10⁻⁶). Анализът на получените резултати показва, че BMI е индикатор за наличие на MetC при жените.

В проучването се установи, че плазмените нива на Aβ42 и Aβ40 са намалени при участниците с MetC в сравнение със здравите лица. Концентрацията на прокалцитонина е значително по-висока при мъжете, отколкото при жените. Бяха определени бета амилоид в кръвта, прокалцитонин, NT-proBNP като предиктори на кардиоваскуларен риск. Установена беше обратна корелация между PCT, HDL холестерола и тютюнопушенето. NT-proBNP нараства като стойност с увеличаване на възрастта (p < 0.001). Нивата на NT-proBNP бяха сигнификантно по- високи при жените в сравнение с мъжете (p < 0.001). Регресионният анализ показва положителна връзка между нивата на NT-proBNP и систолното артериално налягане (p < 0,001) и кръвната глюкоза на гладно (p < 0,05). Беше намерена обратно пропорционална връзка между NT-proBNP и диастолното артериално налягане, обиколката на талията, триглицеридите, HDL- и LDL холестерола. Логистичният регресионен анализ демонстрира тясна връзка между NT-proBNP и систолното артериално налягане и кръвната глюкоза на гладно . В групата с BNP ≥ 60 pg / ml, стойностите на коефициента (OR) са съответно 1.80, 1.56 и 1.54 (при жените) и 3.74, 1.59 и 1.51 (при мъжете). В

групата $BNP \geq 80$ pg / ml, стойностите на OR бяха 2,45, 1,65 и 1,84 (жени) и 4,61, 1,66 и 1,75 (мъже). Намерена бе асоциация между понижените нива на NT-proBNP и MetC.

Сравниха се ехокардиографските параметри между хора с и без MetC, като средната LVEF беше в норма и беше подобна и при двете групи. Обаче скоростта на E вълната беше по-ниска, а скоростта на A беше по-висока при хората с MetC. E/A беше по-ниско при хората с MC.

Установи се зависимост между MetC и психомоторната скорост, както и при оценка на паметта. В групата на участниците с MetC се установи нарушение на вниманието и когнитивната подвижност в сравнение с контролите. Не се намери разлика в общото когнитивно представяне, оценявано с MMSE.

От направеното проучване могат да се направят следните изводи:

Определи се позитивна асоциация между нивата на PCT, намалените нива на A β 42 и A β 40, както и повишените стойности на NT-proBNP и когнитивните нарушения при хората с MetC. Наблюдава се обратна връзка между NT-proBNP и триглицеридите. Доказана беше независима асоциация между NT-proBNP, САН и кръвната захар.

Концентрация на NT-proBNP от 60 pg/ml или по-голяма от тази стойност би могла да бъде индикатор за метаболитни и ранни когнитивни нарушения.

При използвания метод за анализ всички компоненти на MetC, определени съгласно приетата методика, показват голяма статистическа значимост, което е признак за адекватността на избрания метод на изследване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посочените метаболитни нарушения и съпътстващият ги когнитивен дефицит са относително чести и оказват значимо влияние върху активността и функционалната независимост на пациентите. Идентификацията на лицата в риск от съдово когнитивно нарушение може да бъде надежден фактор за отсрочване или дори предотвратяване на деменцията и тежките ѝ последствия, както и за намаляване разходите за обществено здравеопазване. Проведените изследвания ще допринесат за детайлно проучване и изучаване връзката между локализацията, тежестта и степента на съдовата мозъчна увреда и развитите се когнитивни нарушения, като успоредно с това се отчитат наличните заболявания и когнитивният резерв. Когнитивните функции са важен предиктор на заболяемостта и смъртността, особено при по-възрастното население, но те обичайно не се включват в клиничната практика като част от глобалния сърдечно-съдов риск и оценката на поразяване на таргетните органи. Тези данни подчертават значимостта за изясняване на рисковите фактори, свързани с развитието на съдово когнитивно нарушение, както и дават основание да се акцентира върху първичната и вторична профилактика на съдовите заболявания и предизвикания от тях когнитивен спад.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kern W, Benedict C, Schultes B, et al. Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia* 2006;49:2790-2792. [pmid:16951936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16951936/) CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

2. Христов В., Гочева Н., Петкова, М., Захаријева С., Танкова Ц., Орбецова М., Кътова Ц., Георгиев Б.,” Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром” за поведение при метаболитен синдром”. *Наука Ендокринология* 2 (Февруари): 53-70, 2010.

https://publishing.arbilis.com/wpcontent/uploads/2013/09/NE_2010_2_2.pdf

3. Atanasova G, "Mean arterial pressure as a component of metabolic syndrome". Journal of Clinical&Experimental Cardiology, <http://cardiology.conferenceseries.com/abstract/2015/mean-arterial-pressure-as-a-component-of-metabolic-syndrome>.
4. Atanasova G., „Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 (APO B/APO A1) and LDL/HDLCholesterol Ratios - Indicators of Metabolic Syndrome". Journal of Hypertension: Open Access, 2:2, Volume 2 Issue 2.2: 119. doi:10.4172/2167-1095.1000119, 2013.
5. Atanasova G, Marinov M, Atanasov M, „Pulse pressure and apolipoprotein ts". Journal of Clinical&Experimental Cardiology, 5:3, 2014. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9880.S1.019>.
6. Atanasova G, Marinov M, Atanasov M., „The relationship between apolipoprotein B/ apolipoprotein A1 ratio, high sensitivity C - reactive protein and some components of metabolic syndrome in Bulgarian population". Artery Research, December 2014, (Volume 8, Issue 4), Page 145.
7. Atanasova G, Atanasova A, Tzveova R, Borisova M, N Basha, „Relationship of Serum High Sensitivity C-reactive protein to Metabolic Syndrome-Bulgarian Prospective Study", J HK Coll Cardiol, Vol 20 (Suppl 2), December, 2012.
8. Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H, „Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment". Am J Psychiatry 1983;140:734–739pmid:6846631CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
9. Ekblad LL, Rinne JO, Puukka PJ, et al., „Insulin resistance is associated with poorer verbal fluency performance in women". Diabetologia 2015;58:2545–2553pmid:26276262PubMedGoogle Scholar
10. Ye F, Luo Y-J, Xiao J, Yu N-W, Yi G.,"Impact of insulin sensitizers on the incidence of dementia: a meta-analysis". Dement Geriatr Cogn Disord 2016;41:251–260pmid:27250528CrossRefPubMedGoogle Scholar
11. Han W-N, Hölscher C, Yuan L, et al.,"Liraglutide protects against amyloid- β protein-induced impairment of spatial learning and memory in rats". Neurobiol Aging 2013;34:576–588pmid:22592020PubMedGoogle Scholar
12. Kim B, Feldman EL., "Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome". Exp Mol Med 2015;47:e149pmid:25766618CrossRefPubMedGoogle Scholar