

**UNIVERSITATEA DE VEST „VASILE GOLDIȘ” DIN ARAD
FACULTATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE ȘI MEDICINĂ
DENTARĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

**Coordonator științific:
PROF. DR. MARIA PUȘCHIȚĂ**

**Doctorand:
GLIGOR I. RAMONA**

**ARAD
2012**

**UNIVERSITATEA DE VEST „VASILE GOLDIȘ” DIN ARAD
FACULTATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE ȘI MEDICINĂ
DENTARĂ**

**BIOMOLECULE ADIPOCITARE –
LEGĂTURA ÎNTRE DIABET
ZAHARAT, OBEZITATE ȘI BOLI
CARDIOVASCULARE**

Coordonator științific:

PROF. DR. MARIA PUȘCHIȚĂ

Doctorand:

GLIGOR I. RAMONA

ARAD

2012

CUPRINS

INTRODUCERE	4
CAPITOLUL I. OBEZITATEA CA FACTOR DE RISC	6
I.1.NOȚIUNI DE DEFINIRE ȘI CLASIFICARE A OBEZITĂȚII	6
I.2. FACTORI ETIOPATOGENETICI AI OBEZITĂȚII	7
I.3 FACTORI DE RISC ASOCIAȚI OBEZITĂȚII	8
I.4. COMPLICAȚIILE OBEZITĂȚII	8
CAPITOLUL II. BIOMOLECULE ADIPOCITARE ȘI IMPORTANȚA LOR	10
II.1.STRUCTURA ȚESUTULUI ADIPOS	10
II.2. FUNCȚIILE ȚESUTULUI ADIPOS	9
CAPITOLUL III. CERCETARE PERSONALĂ	12
III.1. OBIECTIVE	12
III.2. MATERIAL ȘI METODE	12
III.3. REZULTATE	13
<i>III.3.1. Aspecte clinico-hemodinamice și factori de risc la loturile de studiu</i>	13
<i>III.3.2. Aspecte ale indicilor biochimici la pacienții din loturile studiate.</i>	13
<i>III.3.3. Aspecte ale adipocitokinelor la loturile studiate.</i>	15
<i>III.3.4. Aspecte ale markerilor de adeziune la loturile studiate</i>	19
III.4. DISCUȚII	20
CONCLUZII	23
NOUȚĂȚI PE CARE LE ADUCE ACEASTĂ TEZĂ	25
RECOMANDĂRI PRACTICE	26
BIBLIOGRAFIE	30

INTRODUCERE

Obezitatea este cea mai întâlnită dereglare nutrițională în țările dezvoltate și este asociată cu o mortalitate și morbiditate cardiovasculară crescută. [18].

Obezitatea este o asociere multifactorială și o dezordine nutrițională rezultată printr-o balanță pozitivă, datorată unei componente genetice și o multitudine de factori de mediu.[1]. Observația clinică a sesizat asocierea obezității cu hipertensiunea arterială (HTA), dislipidemia, diabetul zaharat (DZ) și arteroscleroza [13]. Obezitatea este o problemă de sănătate publică datorită prevalenței crescute și asocierii cu riscul crescut pentru dezvoltarea diabetului zaharat tip 2, precum a bolilor cardiovasculare, ambele boli prezentând o incidență crescută în țările dezvoltate [11].

Diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia și ateroscleroza au fost definite ca boli ale unui stil de viață specific. O trăsătură comună a acestor boli este supraalimentația și consecința sa, obezitatea. Cercetările din biologia țesutului adipos au arătat că țesutul adipos nu este doar un organ de stocare energetică ci și un organ de secreție endocrină [2,18]. În acest sens există dovezi care arată rolul important al adipocitelor ca organ endocrin activ al căror produși secretați (hormoni, prohormoni, citokine și enzime) joacă un rol major în metabolismul organismului. [2]. Adipokinele produse de țesutul adipos includ adiponectina, leptina, factorul de necroză tumorală alfa (TNF α), interleukina 6 (IL-6), inhibitorul de activare al plasminogenului 1 (PAI-1), visfatina, resistina și altele. După o apreciere recentă, numărul lor ar depăși 100 [7]

Descoperirea adipocitokinelor a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenetice între bolile creditate a face parte din sindromul metabolic, respectiv: obezitate, hipertensiune, diabet zaharat și modificările metabolismului lipidic. Cercetările recente nu au reușit să dea verdict în ceea ce privește participarea adipokinelor în patogenia acestor boli, existând chiar lucrări contradictorii privind modificările acestora în bolile amintite.

Pentru incertitudinile legate de rolul adipokinelor în patologia metabolică, am considerat că un studiu paralel al unora dintre ele poate contribui la înțelegerea interrelațiilor existente între diferitele fenotipuri metabolice, în care obezitatea se

regăsește aproape constant. Pentru aceste toate teorii am considerat că orice studiu științific în acest domeniu poate fi de mare folos.

În lucrarea de față am urmărit comportamentul adiponectinei și visfatinei în cazul pacienților obezi, pacienților cu boli cardiovasculare și a celor cu diabet, precum și legătura acestor adipocitokine cu markeri de inflamație (proteina C reactivă, fibrinogen) și cu markeri de adeziune vasculară și celulară (molecula de adeziune intracelulară ICAM-1, și molecula de adeziune celulară vasculară VCAM-1).

CAPITOLUL I

OBEZITATEA CA FACTOR DE RISC

I.1 NOȚIUNI DE DEFINIRE ȘI CLASIFICARE A OBEZITĂȚII

Obezitatea reprezintă o afecțiune cronică cauzată de o tulburare de reglare a greutateii corporale, caracterizată prin acumularea în exces de țesut adipos [8]. Obezitatea reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale (HTA), a diabetului zaharat (DZ) și a bolilor cardiovasculare (BCV). Creșterea prevalenței obezității și asocierea sa cu creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare, fac din obezitate o prioritate de sănătate publică.

Obezitatea este o afecțiune multifactorială, rezultatul dintre interacțiunea factorilor genetici, a multiplilor factori de mediu și a factorilor comportamentali.[1]. Sedentarismul și dezechilibrul alimentar prin exces de grăsimi saturate sunt principalele cauze care duc la obezitate. Obezitatea afectează toate categoriile de vârstă (copii, adolescenți, adulți), indiferent de sex, rasă, stare economică și socială.

Pentru evaluarea obezității se utilizează indicele de masă corporală (IMC), care se corelează cu cantitatea de țesut adipos la majoritatea indivizilor (excepție fac atleții care au masă musculară dezvoltată) [8]. Este considerată obeză acea persoană a cărei IMC depășește $30\text{Kg}/\text{m}^2$.

Indicele de masă corporală se calculează după formula:

$$\text{IMC} = \text{greutate (kg)} / \text{înălțimea}^2 \text{ (m)}.$$

Astfel, OMS, precum și NCEP și ADA, clasifică subiecții în funcție de IMC, și rasă.

Circumferința abdominală. Măsurarea circumferinței abdominale este importantă pentru evaluarea riscului cauzat de greutatea corporală excesivă. Măsurarea circumferinței abdominale este un bun indicator al cantității de grăsime abdominală, considerat un factor de risc important pentru apariția bolilor cardiovasculare și a diabetului zaharat. Adipozitatea viscerală este definită ca acumularea de grăsime în jurul și interiorul organelor solide intraabdominale. [2] Circumferința abdominală se măsoară

cu ajutorul unei panglici metrice la nivelul abdomenului (în dreptul ombilicului) având valori normale până la 90cm de la bărbați și până la 80 cm la femei [25,38].

Raportul talie șold este considerat de unii experți ca fiind un factor predictiv mai sigur decât IMC-ul pentru infarctul miocardic.

Indicele abdomenofesier (IAF) este un alt indice pentru aprecierea greutateii corporale, care se calculează după formula $IAF = \frac{\text{circumferința abdominală}}{\text{circumferința fesieră}}$. Indicele IAF clasifică obezitatea în obezitate androidă și obezitate ginoidă. Aceasta este considerată de tip abdominal (androidă), dacă IAF este mai mare de 0,85, la femei și mai mare de 0,90, la bărbați.[41] Obezitatea de tip android se caracterizează prin acumularea țesutului adipos în jumătatea superioară a corpului, în special abdominal, frecventă la bărbați. Obezitatea de tip ginoid se caracterizează prin acumularea celulelor adipoase în regiunea fesieră și la nivelul coapselor femeilor. [28]. În anul 1947, Jean Vague, a demonstrat că gravitatea obezității este mult mai crescută în cazul obezității androide (abdominale). Obezitatea de tip ginoid (feminină), are o semnificație metabolică mai redusă.

I.2.FACTORI ETIOPATOGENETICI AI OBEZITĂȚII

Obezitatea, mai poate fi definită ca o boală cronică, multifactorială, apărută prin interacțiunea mai multor factori: sociali, fiziologici, metabolici, celulari și genetici.[1].

Factorii etiopatogenici sunt multipli,(fig.1) și se împart în:

- Factori individuali, care sunt factori genetici
- Factori de mediu, care sunt economici, profesionali și sociali.

Dezvoltarea mediului sociocultural caracterizat prin mecanizare, stil de viață sedentar, și accesul din abundență la alimente a dus la creșterea obezității.

- **Factorii genetici.**
- **Supraalimentarea.**
- **Sedentarismul.**
- **Factorii de mediu.**

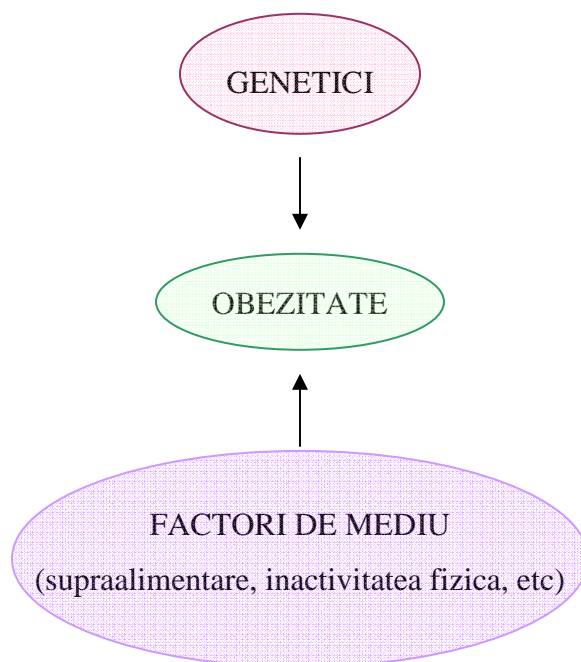


Figura I.1. Factori care influențează dezvoltarea obezității (după Kopelman, 2000)

I.3 FACTORI DE RISC ASOCIAȚI OBEZITĂȚII

- **Sistemul cardiovascular.**
- **Dislipidemia.**
- **Diabetul zaharat.**
- **Sindromul metabolic.**
- **Cancerul.**
- **Funcția pulmonară.**
- **Afecțiunile vezicii biliare.**

I.4. COMPLICAȚIILE OBEZITĂȚII

Din punct de vedere fiziopatologic, complicațiile obezității pot fi grupate în două mari clase: [4]

- boli datorate efectelor de creștere în dimensiune și greutate a masei adipoase: modificări în mecanica osteoarticulară și apneea de somn;
- boli datorate tulburărilor metabolice induse de țesutul adipos; în această categorie se pot produce alte două tipuri de modificări:

- induse de secreția țesutului adipos
 - induse de unitatea hormon – receptor, cea mai cunoscută fiind rezistența la insulină.
- **Bolile coronariene.**
 - **Ateroscleroza.**
 - **Hipertensiunea arterială.**
 - **Diabetul zaharat tip 2.**

CAPITOLUL II

BIOMOLECULE ADIPOCITARE ȘI IMPORTANȚA LOR

II.1. STRUCTURA ȚESUTULUI ADIPOS

Țesutul adipos este un tip special de țesut conjunctiv în care predomină celulele adipoase – adipocite. Țesutul adipos este distribuit în tot organismul și poate fi considerat unul dintre cele mai mari organe ale corpului, reprezentând 15-20% din greutatea corpului la bărbați și 20-25% la femei [26]. Există două tipuri de țesut adipos, acestea deosebindu-se prin localizare, structură și caracteristici patologice.

II.2. FUNCȚIILE ȚESUTULUI ADIPOS

Țesutul adipos reprezintă cel mai mare depozit de energie (sub formă de trigliceride) al organismului. Stocarea grăsimilor la nivelul țesutului adipos reprezintă o formă eficientă de stocare a energiei (9,3 kcal/g - trigliceride față de 4,1 kcal/g - glucide).

Datorită faptului că conduce foarte puțin căldura, țesutul adipos are rol în izolarea termică a organismului. Principala funcție a țesutului adipos brun este aceea de a produce căldură (termogeneza), fiziologia țesutului adipos brun fiind elucidată prin studii pe animalele care hibernează. [40]

Recent, s-a descoperit că țesutul adipos nu are doar rol energetic ci și rol secretor, producând o serie de substanțe bioactive, care sunt transportate pe cale sanguină și influențează diferite organe [18, 26]. Țesutul adipos alb este astfel, văzut ca un organ endocrin care secretă mai mulți factori solubili, denumiți adipocitokine sau adipokine, cum ar fi: acizi grași, citokine (TNF- α , interleukina-6 (IL-6)), adipocitokine (adiponectina, leptina, rezistina, și mai recent visfatina) [2, 17, 18, 30].(fig. II.1) Aceste particule ar putea explica legătura dintre obezitate, insulino-rezistență, disfuncția celulelor β pancreatice și ateroscleroză.

Adiponectina. Este o proteină plasmatică derivată din adipocit. A fost descoperită în 1995 și este compusă din 244 resturi de aminoacizi, cu o structură omoloagă cu cea a colagenului VII și X (domeniul N-terminal) și a complementului Cq1 (domeniul

globular).[32,39] Adiponectina este exprimată în special de țesutul adipos alb, secreția ei fiind modulată de către insulină, existând posibilitatea ca expresia ei să fie reglată de stare nutrițională. [22,28]. De asemenea, studii recente arată că adiponectina poate fi produsă și de către alte organe decât țesutul adipos, cum ar fi măduva osoasă [42], miocite, cardiomiocite [33] și celulele epiteliale ale glandelor salivare [27]. În circulație se găsește sub formă de oligomer sau multimer, forma majoră se consideră a fi cea de multimer [30].

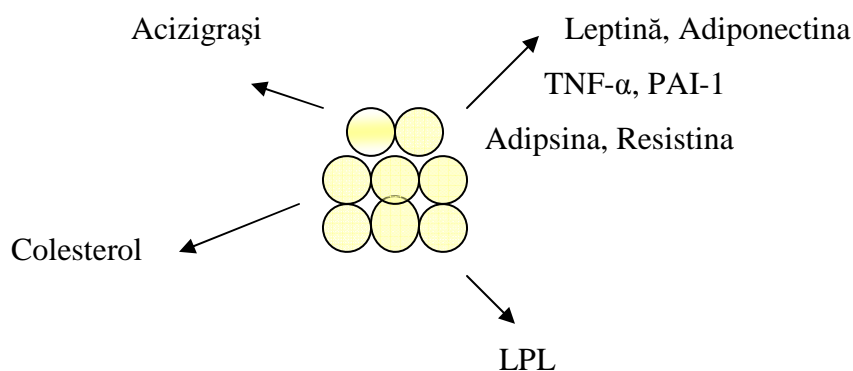


Figura II.1. Substanțe secretate de țesutul adipos (după Trayhurn, 2001)

Concentrația plasmatică a adiponectinei este cuprinsă între 3-30 μ g/ml, fiind cea mai abundentă proteină plasmatică sintetizată în adipocite [10, 15]. Concentrația plasmatică a adiponectinei este scăzută la pacienții obezi, la cei cu diabet zaharat tip 2, la persoanele cu rezistență la insulină și la cei cu dislipidemie și hipertensiune arterială [15].

Visfatina. Este o adipocitokină identificată în 2005 [20, 35], numele sugerând ideea că este produsă predominant de grăsimea viscerală. Are o greutate moleculară de 52kDa și are în structura sa 491 de resturi de aminoacizi. Este identică cu PBEF, descrisă în 1994 ca o citokină produsă de limfocite [36]. Visfatina are expresie în hepatocite și musculatură [12,21] precum și în adipocite, rinichi și inimă, la animale [34]. Numeroase publicații au raportat efecte variate și corelații variate ale visfatinei cu diferite afecțiuni medicale [3,9,14,16,19,20,21,23,24]. Astfel, creșteri ale nivelului de visfatina au loc în ateroscleroză [14], în disfuncția endotelială [37], în sindromul metabolic [43], în insuficiența renală [37], obezitate [3,31]. Relația cu diabetul zaharat [16,29,37] și grăsimea viscerală [3, 16,20, 37] este controversată.

CAPITOLUL III

CERCETARE PERSONALĂ

III.1. OBIECTIVE.

1. Evaluarea relației între obezitate, diabet zaharat tip 2 și patologia cardiovasculară.
2. Importanța adipocitokinelor în relația dintre obezitate, diabet zaharat și bolile cardiovasculare
3. Importanța moleculelor de adeziune în relația obezitate, diabet zaharat și boala cardiovasculară.
4. Corelații ale adipocitokinelor (adiponectină și visfatină) cu factori de risc pentru diabet zaharat și bolicardiovasculare
5. Corelații ale adipocitokinelor cu markeri de adeziune în obezitate, diabet zaharat și boli cardiovasculare.
6. Nivelul HbA1c la persoanele nediabetice

III.2. MATERIAL ȘI METODE.

Caracteristica lotului de studiu.

Am luat în studiu un număr total de 130 de subiecții. Aceștia au fost împărțiți în trei loturi în funcție de afecțiunea de bază, astfel: lotul I – a fost compus din 60 de pacienți cu diabet zaharat tip 2, lotul II – a cuprins 40 de pacienți cu boli cardiovasculare iar lotul III – a cuprins 30 de subiecți obezi. Lotul martor a fost compus din 20 de subiecți, practic sănătoși, normoponderali. (tabel III.1.)

Metode de laborator.

Determinarea indicilor spectrului lipidic.

Determinarea indicilor spectrului glucidic.

Determinarea adipocitokinelor

Determinarea markerilor de adeziune

Tabel III.1. Caracteristici clinice și factori de risc la loturile studiate

	LOT I (diabet zaharat tip 2)	LOT II (boli cardiovasculare)	LOT III (obezitate)	LOT MARTOR
Sex (B/F)	22/38	18/22	12/18	10/10
Vârsta (ani)	60,7±11,55	59,8±12	42±3,64	41±11,17
Fumat (%**)	33,3	37,5	63,3	0
Alcool (%**)	22,2	15	30	0
IMC (kg/m ²)	29,03±4,3	26,11±5,02	37,84±3,95	23,91±3,44
IAF (%**)				
TAS (mmHg)	141,5±6,53	148,6±6,70	131,9±5,58	116±4,02
TAD (mmHg)	90,7±2,11	94,8±2,74	81,9±3,9	70,3±5,9
Alimentație bogată în grăsimi saturate* (%**)	85	65	100	50

*(>10% in aportul caloric total)

** (procent din numărul total e pacienți din lotul respectiv)

III.3. REZULTATE

III.3.1. Aspecte clinico-hemodinamice și factori de risc la loturile de studiu.

Așa cum s-a enunțat anterior am luat trei loturi de studiu: lotul I cu pacienți cu diabet zaharat – pa de pacienți, lotul II – pacienți cu HTA și boli cardiovasculare – 45 de pacienți și lotul III – lotul pacienților obezi – 30 de pacienți.

În ceea ce privește factori de risc, au fost incluși mai mulți factori de risc: inactivitatea fizică, dieta, fumat, antecedente heredocolaterale, în special pentru HTA și DZ 2, fumat, alcool, prezenta dislipidemieii.

III.3.2. Aspecte ale indicilor biochimici la pacienții din loturile studiate.

Tabel III.2. Caracteristicile metabolismului lipidic la loturile studiate.

Indici	LOT I (DZ 2) (n=60)	LOT II (BCV) (n=40)	LOT III (obezi) (n=30)	LOT MARTOR (n=20)
Colesterol (mmol/l)	5,53±0,97	4,81±0,53	5,48±0,44	4,13±0,35
LDL-colesterol (mmol/l)	3,62±0,81	2,93±0,69	3,63±0,48	2,17±0,42
HDL-colesterol (mmol/l)	1,02±0,44	1,25±0,34	0,99±0,26	1,51±0,22
Trigliceride (mmol/l)	1,94±0,96	1,47±0,54	1,87±0,47	0,92 ± 0,31
Colesterol/HDL	6,1±2,11	4,12±1,16	5,78±1,52	2,78±0,49
LDL/HDL	4,05±1,65	2,55±1,0	3,92±1,19	1,48±0,43

La lotul I, care a cuprins pacienți cu diabet zaharat tip 2, media valorilor colesterolului total au fost de 5,53±0,97mmol/l, față de 4,13±0,35mmol/l la lotul martor ($p < 0,0001$); media valorilor LDLc 3,62±0,81mmol/l, față de 2,17±0,42 la lotul martor ($t = 7.46$, $p < 0,0001$) semnificativ statistic; media valorilor pentru HDLc a fost de 1,02±0,44mmol/l, față de 1,51±0,22 raportat la lotul martor, valoare semnificativ statistic ($t=4,72$, $p < 0,0001$) iar media pentru trigliceridele serice a fost 1,94±0,96mmol/l față de 0,92 ± 0,31 mmol/l la lotul martor, valori semnificativ statistic ($t=4,62$, $p < 0,0001$). Valorile medii ale raporturilor CT/HDL a fost 6,10±2,11, iar a LDL/HDL a fost 4,05±1,65; semnificativ statistice față de lotul martor ($t=6,92$, $p < 0,0001$, respectiv $t=6,84$, $p < 0,0001$).

La pacienții lotului II, care cuprinde pacienți cu boli cardiovasculare, media valorilor colesterolului total a fost 4,81±0,53mmol/l față de 4,13±0,35mmol/l valoarea semnificativ statistică ($t=5,11$, $p < 0,0001$); valoarea LDLc a fost 2,93±0,69mmol/l, pentru HDLc 1,25±0,34mmol/l, iar pentru trigliceride 1,47±0,54. ($p < 0,0001$; $p=0,0025$; respectiv $p < 0,0001$). Valorile medii ale raporturilor CT/HDL și LDL/HDL au fost 4,12±1,16, respectiv 2,55±1,0, semnificativ statistic ($p < 0,0001$).

Comparând valorile metabolismului lipidic ale pacienților cu diabet zaharat tip 2 (lot I) și a celor cu boli cardiovasculare (lot II) am obținut date semnificativ statistice în ceea ce privește valorile colesterolului ($t=4,10$, $p<0,0001$) și a trigliceridelor ($t=2,83$, $p=0,005$), valorile LDLc ($t=4,51$, $p<0,0001$) și ale HDLc ($p=0,08$).

La pacienții lotului III, pacienți obezi valorile medii ale colesterolului au fost de $5,48\pm 0,44$ mmol/l, ale LDLc au fost de $3,63\pm 0,48$ mmol/l, ale HDLc au fost de $0,99\pm 0,26$ mmol/l, iar ale trigliceridelor au fost de $1,87\pm 0,47$ mmol/l. În ceea ce privește raportul CT/HDL acesta a avut o valoare medie de $5,78\pm 1,52$, iar raportul LDL/HDL a avut o valoare medie de $3,92\pm 1,19$ (toate variabilele au fost semnificativ statistic modificate raportat la lotul martor $p< 0,0001$).

În ceea ce privește evaluarea metabolismului glucidic (tabel III.3.) am obținut următoarele date: la lotul I valoarea glucozei serice a fost $8,71\pm 2,22$ mmol/l, iar la hemoglobina glicozilată au fost de $9,25\pm 2,22\%$; la pacienții lotului II valorile au fost pentru glucoza serică $4,82\pm 0,93$ mmol/l și pentru hemoglobina glicozilată valoarea medie a fost $5,49\pm 0,68\%$, la lotul III valoarea medie a glucozei serice a fost de $5,01\pm 0,52$ mmol/l și pentru hemoglobină glicozilată $5,79\pm 0,54\%$.

Tabel. III.3. Caracteristicile metabolismului glucidic la loturile studiate

	Glicemia (mmol/l)	p	HbA1c(%)	p
LOT I (DZ 2)	$8,71 \pm 2,22$	$p<0,0001$	$9,25 \pm 2,22$	$p<0,0001$
LOT II (BCV)	$4,82 \pm 0,93$	NS	$5,49 \pm 0,68$	$p=0,0004$
LOT III (Obezi)	$5,01 \pm 0,52$	$p=0,03$	$5,79 \pm 0,54$	$p<0,0001$
LOT MARTOR	$4,70 \pm 0,5$		$4,86 \pm 0,41$	

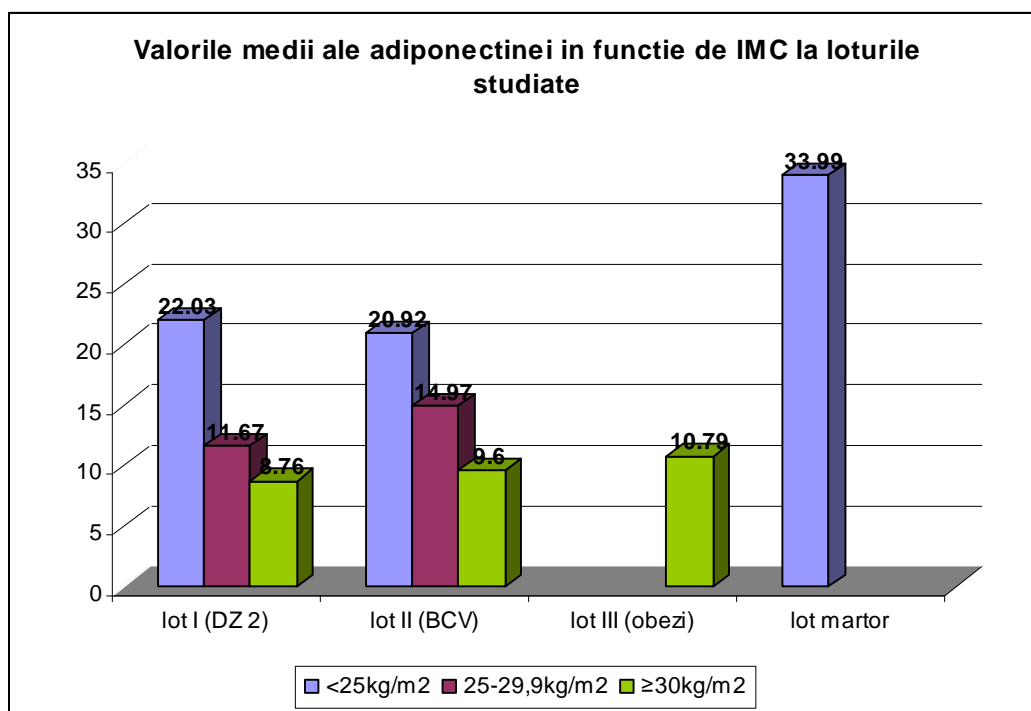
NS – ne semnificativ statistic. Semnificatie statistică la $p < 0,05$. Comparații cu lotul martor.

Comparativ cu lotul martor pacienții diabetici au avut valori semnificativ mai mari ($t=7,96$, $p < 0,0001$), dar pentru pacienții din lotul II valorile nu au fost semnificativ statistic modificate ($t=0,54$, $p=0,59$). La pacienții lotului III valorile glicemiei au fost considerate semnificative statistic ($t= 2,11$ $p<0,03$) crescute față de lotul martor

III.3.3. Aspecte ale adipocitokinelor la loturile studiate.

La toate cele trei loturi, inclusiv la lotul martor am determinat adiponectina, o adipocitokină cu proprietăți antiinflamatorii. La 25 dintre pacienții cu diabet zaharat, 25 din pacienții cu boli cardiovasculare, 15 dintre subiecții obezi și la tot lotul martor am determinat o adipocitokină, mai recent studiată, cu proprietăți proinflamatorii – visfatina.

III.3.3.1 Relația cu adiponectina



Grafic nr. 1 Valorile adiponectinei în funcție de IMC la loturile studiate

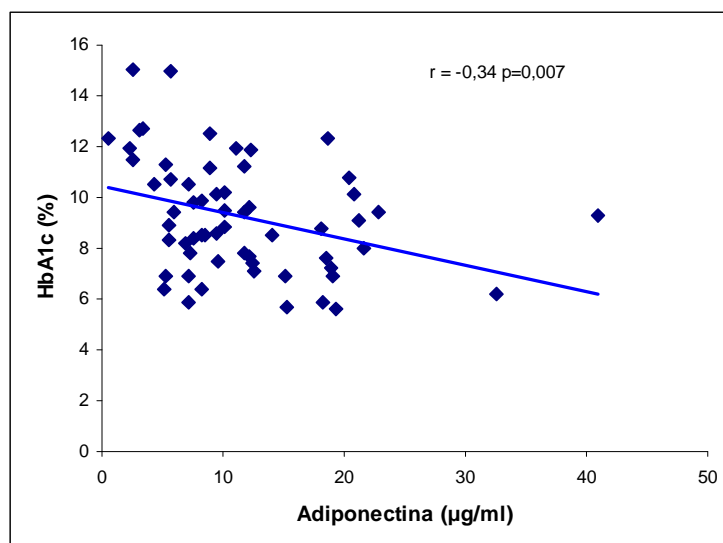
Comparând valorile medii ale adiponectinei la pacienții diabetici cu valorile medii ale adiponectinei la lotul martor, acestea au fost semnificativ statistic mai mici la lotul pacienților diabetici ($t = 9,56$, $p < 0,0001$). (grafic nr. 1) De asemenea, atât la pacienții lotului II, cât și la pacienții lotului III valorile adiponectinei au fost semnificativ mai mici comparativ cu lotul martor, $t = 6,99$; $p < 0,0001$, respectiv $t = 9,13$; $p < 0,0001$. (Grafic nr.1)

În ceea ce privește semnificația statistică între loturile de pacienții luate în studiu am obținut următoarele: între lotul I și lotul II valorile adiponectinei au fost statistic mai crescute la pacienții cu boli cardiovasculare ($t = 2,79$, $p < 0,006$).

Comparând lotul I și lotul III nu s-au găsit diferențe semnificative statistice ($t=0,28$, $p=0,77$); iar între lotul II și lotul III diferențele au fost semnificativ statistice ($t=2,67$, $p=0,009$).

De asemenea, am efectuat comparații ale modificărilor survenite în metabolismul glucidic cu concentrațiile serice ale adiponectinei.

Comparând valorile adiponectinei cu hemoglobina glicozilată am obținut la lotul I aceasta este slab corelată negativ și semnificativ statistic ($r= -0,34$; $p=0,007$) (grafic nr. 2)

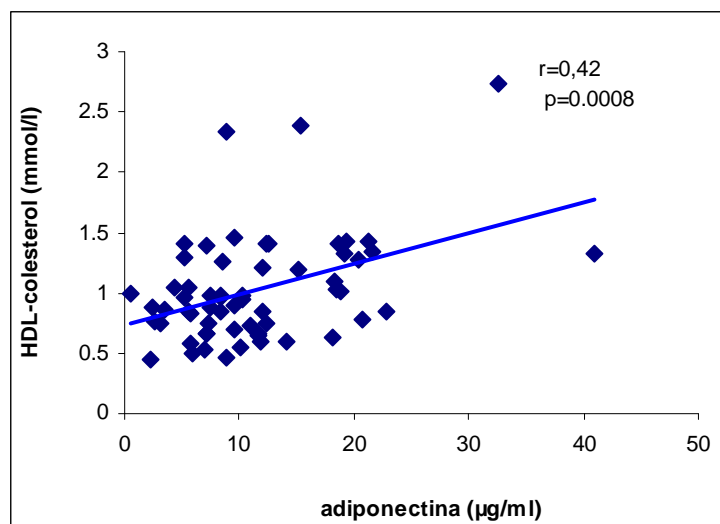


Grafic nr. 2 Distribuția liniară a valorilor adiponectinei în funcție de HbA1c la lotul I (diabet zaharat).

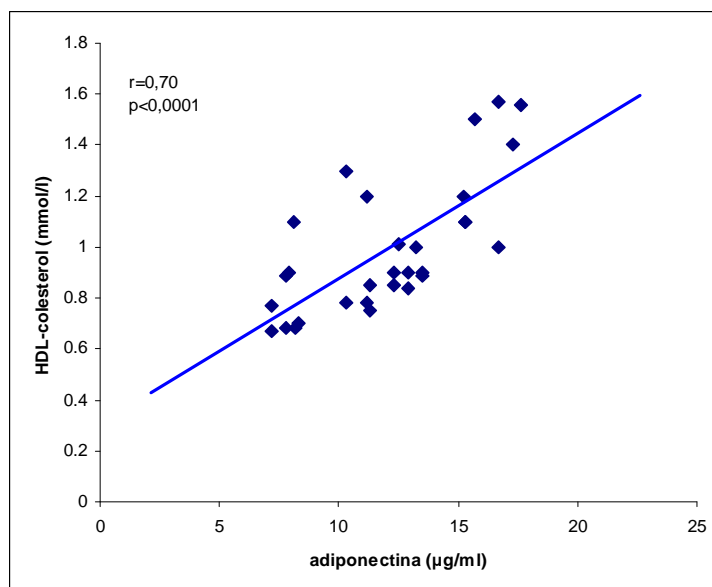
În ceea ce privește constantele metabolismului lipidic corelate cu adiponectina, am obținut următoarele date la lotul pacienților diabetici: adiponectină vs. colesterol total, ($r=-0,009$, $p=0,94$); adiponectina vs. HDL-colesterol ($r= 0,42$, $p=0,0008$) (grafic nr.3); adiponectina vs.LDL-colesterol ($r=-0,20$, $p=0,12$); adiponectina vs. trigliceride ($r=,012$, $p=0,36$). Corelații negative, semnificativ statistice am obținut între adiponectină cu raportul CT/HDL ($r=-0,40$, $p =0,001$) și LDL/HDL ($r=-0,41$, $p=0,001$).

Urmărind aceleași comparații ale adiponectinei cu constantele metabolismului lipidic la pacienții lotului III, lotul de obezi, am obținut următoarele: adiponectină vs HDL-colesterol am obținut corelație liniară pozitivă, semnificativă statistic ($r=0,70$, $p<0,0001$) (grafic nr 4); adiponectină vs trigliceride nu există corelație liniară ($r=-0,30$, $p = 0,10$); adiponectină vs LDL-colesterol de asemenea nu există corelație liniară($r=0,30$,

p=0,10); adiponectină colesterol total nu există nici o corelație liniară($r=0,08$, $p=0,67$); adiponectină vs CT/HDL corelație negativă semnificativă statistic($r=-0,67$ $p<0,0001$); iar adiponectină vs LDL/HDL ($r= -0,65$, $p<0,0001$) corelată liniar negativă și semnificativă statistic.



Grafic nr.3 Distribuția adiponectinei comparativ cu HDL-colesterol la lotul pacienților diabetici.

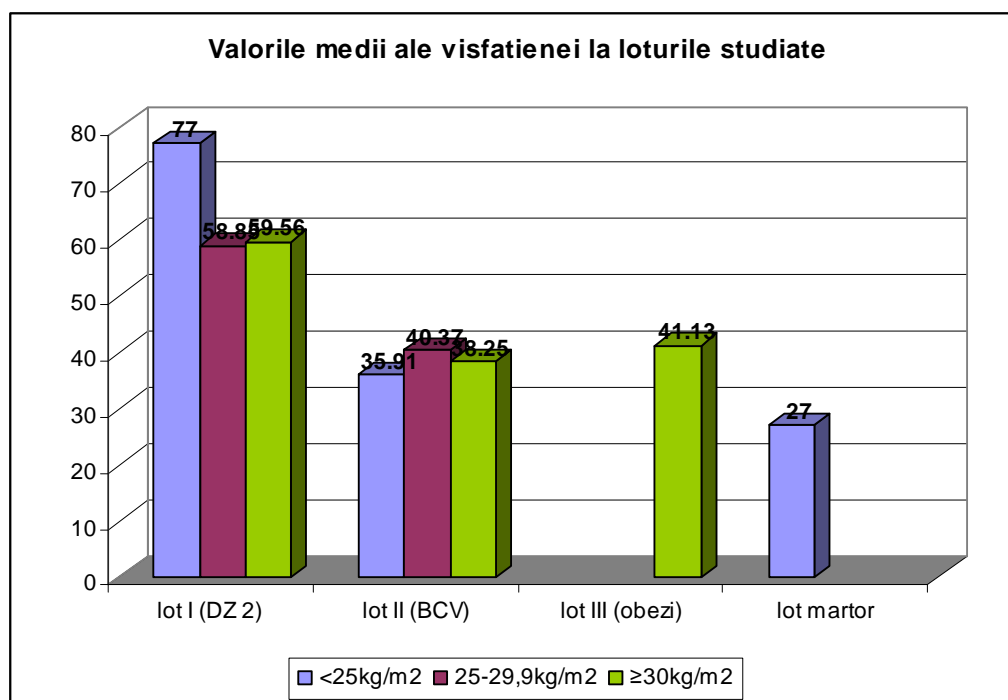


Grafic nr.4 Distribuția adiponectinei comparativ cu HDL-colesterol la pacienții obezi

III.3.3.2. Relația cu visfatina

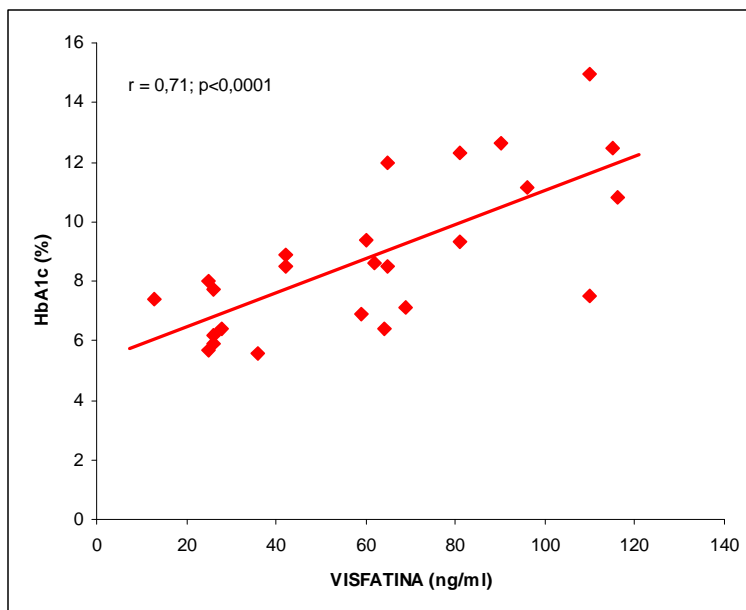
Valorile visfatinei la lotul I al pacienților diabetici, tot în funcție de IMC s-au prezentat astfel: $IMC < 25\text{kg/m}^2$, valoarea medie a fost de $77 \pm 6,93\text{ng/ml}$, la cei cu IMC între $25 - 29,9\text{kg/m}^2$ a avut valoarea medie de $58,85 \pm 31,0\text{ ng/ml}$, iar la cei cu obezitate valoarea a fost de $59,56 \pm 39,13\text{ ng/ml}$.

Valorile nu au fost semnificativ statistice în cadrul lotului în funcție de IMC (normoponderal vs supraponderal $t=0,98$; $p=0,32$; normoponderal vs obezi $t=0,74$; $p=0,47$; supraponderal vs obezi $t=0,04$; $p=0,96$). De asemenea nu am găsit corelații ale visfatinei cu IMC-ul la pacienții diabetici ($r=0,10$, $p=0,63$) (grafic nr. 5)

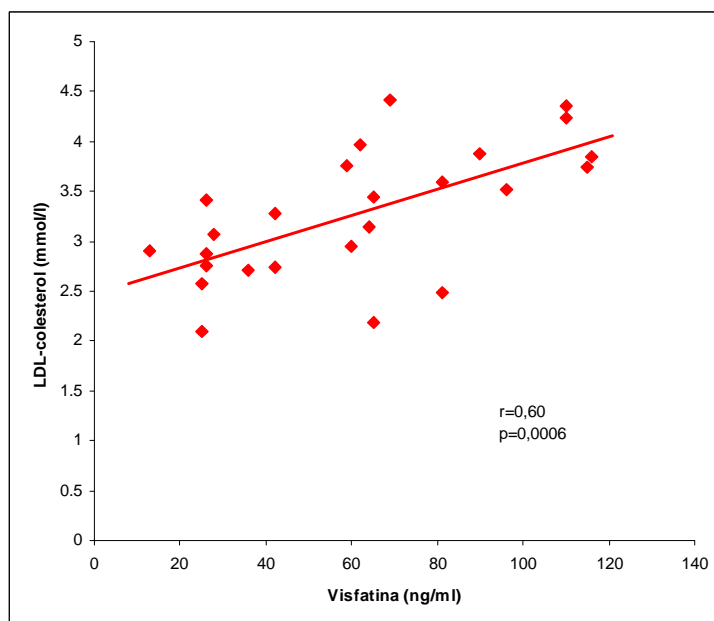


Grafic nr.5 Valorile medii ale visfatinei în funcție de IMC la loturile studiate.

Raportând visfatina la HbA1c se observă, că doar la pacienții diabetici există o corelație puternic pozitivă între cele două variabile (grafic nr.6), restul loturilor nu prezintă corelație liniară și nici semnificație statistică. În ceea ce privește raportarea la valoarea glicemiei serice ușoară corelație am întâlnit la lotul pacienților diabetici și la lotul martor.



Grafic nr. 6. Distribuția visfatinei comparativ cu HbA1c la lotul pacienților diabetici



Grafic nr. 7 Distribuția visfatinei comparativ cu LDL-colesterol la lotul pacienților diabetici

În ceea ce privește distribuția visfatinei raportată la constantele metabolismului lipidic la pacienții diabetici, am obținut corelații pozitive cu LDL-colesterol ($r=0,64$, $p=0,0006$) (grafic nr. 7), și cu raportul LDL/HDL ($r= 0,50$, $p<0,01$), iar corelații negative

am obținut cu raportul CT/HDL ($r=0,43$, $p=0,03$). Prin compararea dintre visfatină și constantele metabolismului lipidic, la lotul pacienților cu boli cardiovasculare nu am obținut corelații liniare. În ceea ce privește distribuția visfatinei comparativ cu constantele metabolismului lipidic la pacienții lotului III, s-a găsit corelație liniară slab negativă la visfatina vs HDL-colesterol $r= -0,45$, $p=0,09$.

În ceea ce privește valorile visfatinei, la lotul martor, există corelație liniară slabă cu: HDL-colesterol ($r=0,45$, $p=0,04$), LDL-colesterol ($r=-0,45$, $p=0,04$) (grafic nr.56) și cu raporturile CT/HDL ($r=-0,43$, $p=0,05$), LDL/HDL ($r=-0,44$, $p=0,05$).

Nu s-a găsit o corelație liniară și rezultatele nu sunt semnificativ statistice comparând visfatina cu markerii de inflamație, la nici unul dinre loturi.

III.3.4. Aspecte ale markerilor de adeziune la loturile studiate.

La toate cele trei loturi luate în studiu am determinat 2 molecule de adeziune, respectiv VCAM (vascular cell adhesion molecule 1) și sICAM (inter-celular adhesion molecule 1), molecule cu importanță în dezvoltarea aterosclerozei. (tabel III. 4)

Tabel III.4. Valorile medii ale markerilor de adeziune la loturile studiate.

	VCAM (ng/ml)	ICAM(ng/ml)	p
Lot I (n=60)	1214,39±571,11	179,49±121,02	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
Lot II (n=40)	1285,49±680,3	182,97±132,60	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
Lot III (n=30)	607,26 ±115,68	68,23±12,91	$p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,004$
Lot martor (n=20)	404,01±119,99	58,73±7,24	

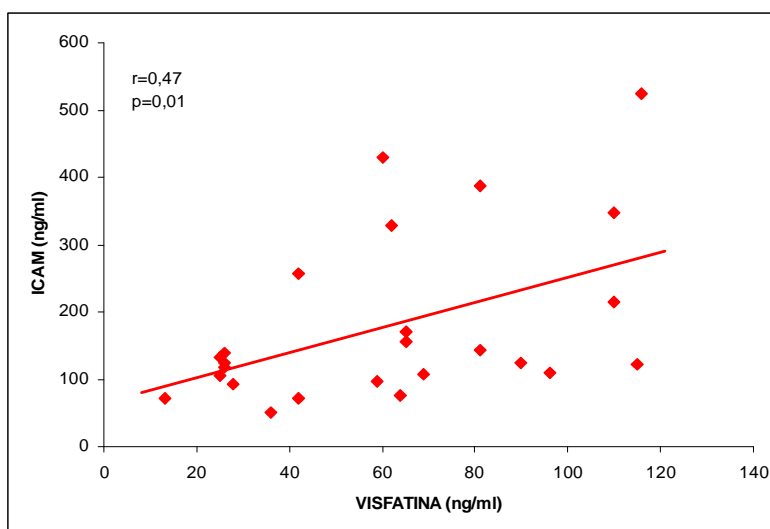
p_1 – pentru VCAM, p_2 – pentru ICAM, comparativ cu martor

La pacienții lotul II dispersia liniară a ICAM are un traiect ascendent raportată la CRP, ușor corelată liniar, semnificativ statistică iar dispersia liniară a VCAM are tot un traiect ascendent, ușor corelată liniar și semnificativ statistică.

La pacienții lotului III, de subiecții obezi, dispersia valorilor ICAM și VCAM este slab corelată pozitiv raportată la valorile CRP și aproape semnificativă statistic ($r=0,36$, $p=0,05$; respectiv $r=0,35$, $p=0,058$)

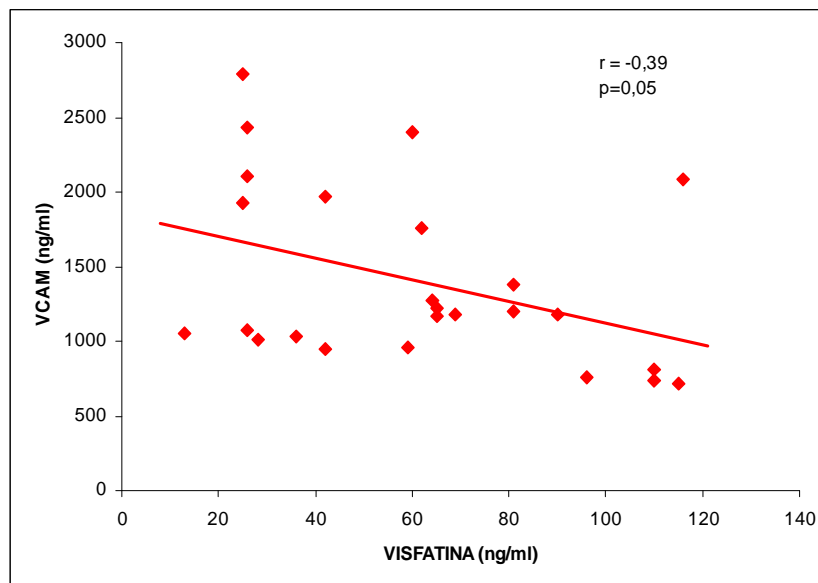
De asemenea am căutat corelații privind moleculele de adeziune și moleculele adipocitare, astfel am găsit corelații slab pozitive între ICAM și visfatină la lotul pacienților diabetici ($r=0,47$, $p=0,01$) (grafic nr. 8); ICAM și visfatină la pacienții lotului II (boli cardiovasculare) ($r=0,39$, $p=0,05$).

La pacienții lotul II dispersia liniară a ICAM are un traiect ascendent raportată la CRP, ușor corelată liniar, semnificativ statistică iar dispersia liniară a VCAM are tot un traiect ascendent, ușor corelată liniar și semnificativ statistică.



Grafic nr.8. Distribuția visfatinei comparativ cu ICAM la pacienții lotului I

Corelații slab negative am întâlnit între VCAM și visfatină la lotul pacienților diabetici ($r=-0,39$, $p=0,05$) (grafic nr.9) și între VCAM, ICAM și adiponectină la pacienții obezi ($r=-0,33$, $p=0,07$, respectiv $r=-0,31$, $p=0,09$), și la ICAM și VCAM cu adiponectină la lotul martor ($r=-0,51$, $p=0,002$, respectiv $r=-0,45$, $p=0,04$).



Grafic nr. 9 Distribuția visfatinei compartiv cu VCAM la diabetici

III.4. Discuții.

În acest studiu am analizat corelația unor adipocitokine cu markeri de adeziune și markeri de inflamație la pacienții cu diabet zaharat tip 2, boli cardiovasculare și obezitate. De asemenea am urmărit relația dintre cele trei entități prin prisma adipocitokinelor.

Preocupările existente privind aspectele metabolice ale acestor boli, ne-a determinat să analizăm spectrul lipidic pentru fiecare fracțiune lipoproteică luată separat. Colesterolul total determinat la lotul I format din bolnavi cu diabet zaharat a prezentat valori mai mari de 4,5mmol/l, iar la 15 pacienții din lotul II format din pacienții cu HTA și BCV a prezentat valori mai mari de 4,5 mmol/l. Lotul III format din bolvani obezi au prezentat aceiași creștere a colesterolului la 28 de persoane.

La lotul I valorilor colesterolului au fost semnificativ crescute față de martor ($p < 0,0001$), de asemenea LDL ($p < 0,001$), HDL ($p < 0,0001$) și trigliceridele ($p < 0,0001$) au fost semnificative statistic. Alte studii făcute asupra metabolismului lipidic au relatat aceleași date [5,6]. Raporturile CT/HDL și LDL/HDL au prezentat semnificație statistică față de martor ($p < 0,0001$).

La pacienții cu boli cardiovasculare parametrii metabolismului lipidic au fost semnificativi statistic mai mari decât la lotul martor (colesterol $p < 0,0001$, LDLc

$p < 0,0001$, HDLc=0,0025, trigliceride $p < 0,0001$). De asemenea semnificație statistică au arătat și valorile medii ale raporturilor CT/HDL și LDL/HDL ($p < 0,0001$).

La lotul pacienților obezi, toți parametrii metabolismului lipidic au fost semnificativi statistic modificate raportat la lotul martor ($p < 0,0001$).

Bolnavii cu diabet zaharat tip 2 (lot I) au prezentat modificări semnificative față de bolnavii lotului II, cu boli cardiovasculare, referitor la parametrii metabolismului lipidic. În schimb lotul cu DZ 2 nu au prezentat modificări semnificative față de pacienții lotului III (obezii). Între pacienții lotului de obezi și pacienții lotului II, cu boli cardiovasculare am obținut valori statistic mai mari la pacienții obezi. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că toți pacienții din lotul II erau în tratament cu statine.

Descoperirile recente sugerează că nivelul adiponectinei ar putea ajuta la evaluarea riscului de boală coronariană, s-a descris faptul că adiponectina ca o proteină de legătură a factorului de creștere derivat din trombocit și inhibă proliferarea și migrarea celulelor musculare netede vasculare.[60]. Concentrațiile plasmatice ale adiponectinei au fost direct proporționale cu HDLc. Toate acestea sugerează că adiponectina are un efect protector asupra sistemului vascular. De asemenea s-a demonstrat recent că nivelele crescute de adiponectină suprimă dezvoltarea aterosclerozei la șoarecii cu deficit de apoE. Mecanismul prin care hiperlipidemia și nivelele scăzute de adiponectină plasmatică au efecte cumulate în dezvoltarea patologiei cardiovasculare nu este pe deplin elucidat. [60].

În studiul nostru adiponectina am găsit-o corelată negativ și semnificativ statistic cu IMC la pacienții diabetici, indiferent de sex. La fel s-a observat aceleași corelații și în cazul pacienții lotului II. (boli cardiovasculare) și III (obezii). Acest rezultate evidențiază efectul cantității de grăsime corporală asupra valorilor adiponectinei serice. Cu cât greutatea corporală este mai mare cu atât valorile serice ale adiponectinei sunt mai mici.

În ceea ce privește parametrii metabolismului glucidic cercetați, adică, glicemia și HbA1c, am obținut corelații liniare negative, semnificative statistic, doar la pacienții lotul I (diabet zaharat) cu HbA1c. Acest rezultat demonstrează că HbA1c este cel mai fidel marker al dezechilibrului metabolismului glucidic din diabetul zaharat. De asemenea, putem afirma că adiponectina poate fi folosită ca un marker fidel pentru

controlul tratamentului antidiabetic, valorile adiponectinei fiind mai crescute la pacienții diabetici cu valori ale HbA1c mai apropiate de normal.

Urmărind comportamentul adiponectinei față de constantele metabolismului lipidic, la pacienții diabetici am obținut o puternică corelație pozitivă, semnificativ statistică, între adiponectină și HDLc ($r=0,42$, $p=0,0008$), fapt care atestă rolul protector al aceste molecule adipocitare. Corelații liniare puternic pozitive am obținut și la lotul de subiecți obezi, în relația dintre adiponectină și HDLc ($r=0,70$, $p<0,0001$), și corelații puternic negative cu CT/HDL ($r=-0,67$, $p<0,001$) și LDL/HDL ($r=-0,65$, $p<0,0001$), corelații fiind semnificative statistic. La pacienții lotului II (boli cardiovasculare) am obținut corelații negative ale adiponectinei cu trigliceride ($r=-0,34$, $p=0,03$).

Visfatina a fost descoperită recent studiind diferențiat genele exprimate de țesutul adipos visceral între normal și obezi.[50]

În studiul nostru s-au observat modificări semnificative ale visfatinei la subiecții diabetici față de lotul martor ($p=0,0002$). De asemenea, am avut valori semnificative statistic cu lotul de pacienți obezi ($p=0,002$), dar la pacienții lotului II (cu boli cardiovasculare) nu am obținut diferențe semnificative statistic ($p=0,1$).

Urmărind comportamentul visfatinei în raport cu IMC nu am obținut corelații între cei doi parametri, la lotul pacienților cu diabet zaharat, la lotul pacienților cu boli cardiovasculare și la lotul martor. În schimb, la lotul pacienților obezi am obținut corelație liniară pozitivă, nesemnificativă statistic ($r=0,43$, $p=0,08$), cu cât greutatea corporală este mai mare cu atât valorile serice ale visfatinei sunt mai crescute.

Făcând comparații ale visfatinei cu parametri metabolismului glucidic cercetați, glicemie și HbA1c, am obținut corelații liniare slab pozitive ale visfatinei cu glicemia ($r=0,37$, $p=0,06$) și puternic pozitive cu HbA1c ($r=0,71$, $p<0,0001$) la lotul pacienților diabetici. La lotul pacienților cu boli cardiovasculare și la lotul subiecților obezi nu am obținut corelații liniare ale visfatinei cu cei doi parametri studiați. În cazul lotului martor am obținut o slabă corelație liniară a visfatinei cu glicemia. Datorită faptului că visfatina a fost puternic corelată cu HbA1c la pacienții diabetici putem afirma că visfatina poate fi folosită ca marker inflamator la pacienții cu diabet.

Comparând visfatina cu constantele metabolismului lipidic, la pacienții diabetici am obținut corelații puternic pozitive, semnificative statistic cu LDLc ($r=0,60$, $p=0,0006$),

precum și cu raporturile CT/HDL ($r=0,43$, $p=0,03$) și LDL/HDL ($p=0,50$, $p=0,01$). În urma acestor rezultate putem afirma că visfatina poate fi folosită ca marker pentru evaluarea riscului de boală cardiovasculară la pacienții diabetici. La lotul II nu am obținut corelații ale visfatinei cu parametrii metabolismului lipidic. La lotul subiecților obezi am obținut corelații negative ale visfatinei comparativ cu HDLc ($r=-0,45$, $p=0,09$), fapt care arată caracterul proinflamator al visfatinei.

La lotul martor, în ceea ce privește comportamentul visfatinei față de parametrii metabolismului lipidic am obținut corelații pozitive cu HDLc și negative cu LDLc și raporturile CT/HDL și LDL/HDL. Poate avea visfatina și caracter antiinflamator? S-au datorită faptului că lotul martor, era format din subiecții normoponderali, fără modificări patologice clinice și biologice, visfatina nu își manifestă caracterul proinflamator.

Urmărind comportamentul CRP față de moleculele adipocitare, la pacienții lotului cu diabet zaharat nu am găsit corelații liniare între parametri cercetați. La lotul II (boli cardiovasculare) am obținut o corelație slab negativă între CRP și adiponectină și nu am găsit corelații ale CRP cu visfatina. La lotul de subiecții obezi (lotul III) am obținut tot o relație negativă cu adiponectina. La lotul martor nu am obținut corelații ale adiponectinei și visfatinei cu CRP, dar am obținut corelație negativă a adiponectinei cu fibrinogenul.

În studiul nostru valoarea VCAM-1 și ICAM a fost crescută la pacienții diabetici, la cei cu boli cardiovasculare și la lotul de obezi față de martor. Acest lucru arată riscul crescut al pacienților diabetici de a dezvolta ateroscleroză și boli cardiovasculare, precum și predispoziția mai mare a obezilor la bolile cardiovasculare, probabil explicată și prin riscul mai mare a apariției tulburărilor metabolismului lipidic la acești subiecți.

Comparând relația dintre CRP și moleculele de adeziune (ICAM și VCAM) am obținut corelații pozitive la lotul pacienților cu boli cardiovasculare (ICAM vs CRP $r=0,33$, $p=0,03$; VCAM vs CRP $r=0,31$, $p=0,05$) și la lotul pacienților obezi (ICAM vs CRP $r=0,36$, $p=0,05$; VCAM vs CRP $r=0,35$, $p=0,05$). La pacienții diabetici și la subiecții martor nu am obținut corelații între acești parametri.

La toate loturile am urmărit comportamentul moleculelor adipocitare față de moleculele de adeziune. Astfel, la pacienții diabetici, am obținut corelații pozitive, semnificative statistic ale ICAM față de visfatină ($r=0,47$, $p=0,01$) și corelații negative ale VCAM față de visfatină ($r=-0,39$, $p=0,05$). La pacienții lotului II, cu boli cardiovasculare

am obținut corelații pozitive ale ICAM cu visfatina ($r=0,39$, $p=0,05$). Caracterul proinflamator al visfatinei, este scos în evidență și prin creșterea în paralel a visfatină cu ICAM, la pacienții diabetici și la cei cu boli cardiovasculare, argumentând participarea lor la procesul de aterogeneză.

La pacienții obezi și la lotul martor nu am obținut corelații ale moleculelor de adeziune cu visfatina. În schimb, la acești subiecți, obezi și martor, am obținut corelații negative ale moleculelor de adeziune cu adiponectina arătând încă o dată caracterul protectiv și antiinflamator al acestei molecule adipocitare în instalarea și dezvoltarea aterogenezei.

CONCLUZII

1. O dată cu dezvoltarea industrială și cu creșterea nivelului de trai și a stresului, obezitatea a devenit o problemă de sănătate publică pentru toate țările din lume, având un caracter pandemic. Îngrijorător este faptul că creșterea obezității se manifestă mult mai frecvent la copii și la adulții tineri.. Asocierea obezității cu hipertensiunea arterială și cu diabetul zaharat a dus la o creștere semnificativă a mortalității și mortalității prin boli cardiovasculare.

2. În ultimele decenii s-a dat o importanță deosebită funcției endocrine a țesutului adipos, producerea de adipocitokine, precum și rolul acestui țesut în reacția inflamatorie, care se adaugă la funcția sa metabolică.

3. La toți pacienții au fost analizați factorii de risc, precum parametrii biologici, reprezentați de către colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, glicemie, HbA1c, și două adipocitokine, respectiv adiponectina și visfatina. Am mai determinat două molecule de adeziune respectiv VCAM și ICAM, precum și doi markeri de inflamație CRP și fibrinogen.

4. Adiponectina a prezentat scăderi la toate loturile de studiu, fiind considerată un important factor antiinflamator. Cea mai pronunțată scădere a adiponectinei a fost găsită la diabeticii obezi, urmată de cei cu boli cardiovasculare și obezitate și apoi la lotul pacienților obezi, fapt care certifică implicarea obezității în etiopatogenia celor două afecțiuni.

5. Efectul protector cardiovascular al adiponectinei este demonstrat prin relația pozitivă dintre aceasta cu HDLc la pacienții diabetici, la subiecții obezi și la martor, HDLc fiind recunoscut ca protector cardiovascular.

6. Adiponectina poate fi folosită ca un marker fidel pentru controlul tratamentului antidiabetic, valorile adiponectinei fiind mai crescute la pacienții diabetici cu valori ale HbA1c mai apropiate de normal.

7. Visfatina un important factor proinflamator a prezentat cele mai importante creșteri la lotul pacienților obezi, apoi la pacienții diabetici, și apoi la cei cu boli cardiovasculare.

8. Markerii de adeziune vasculară (VCAM) și intercelulară (ICAM) prezintă valori crescute semnificativ la toate loturile comparativ cu lotul martor, demonstrând participarea obezității în procesul inflamator și în dezvoltarea aterosclerozei.

9. Se preconizează ca în viitor să se aplice tratamente cu adiponectină pentru efectele ei antiaterosclerotice.

10. Studiile în acest domeniu, care au amploare deosebită în ultimele decenii, vor duce la elucidarea relațiilor dintre bolile cuprinse sub denumirea de sindrom metabolic.

NOUȚĂȚILE PE CARE LE ADUCE ACEASTĂ TEZĂ

1. Relația adiponectinei și visfatinei cu HbA1c, care este prezentă nu numai la lotul cuprinzând pacienții diabetici, dar și la cei cu boli cardiovasculare sau obezitate.
2. Relația pozitivă între adiponectină și HDL colesterol: cu cât adiponectina este mai mică, nivelul HDL colesterolului este și el mai mic și invers, cu cât adiponectina este mai mare, cu atât proporțional este mai crescut și HDL colesterolul. Acest aspect merita să fie investigat mai atent pe un lot mai mare de pacienții, în viitor.
3. Relația opusă adiponectinei pe care visfatina o are cu HDL colesterolul, subliniind că, în timp ce adiponectina este o adipokină cu efecte pozitive, visfatina are efecte negative, putând fi inclusă printre adipokinele inflamatorii.
4. Relația pozitivă între adiponectină și HDL colesterolul la persoanele obeze.
5. Identificarea relației negative între adiponectină cu raportul colesterol total/HDL colesterol sau LDL colesterol/HDL colesterol.
6. Stabilirea relației negative între adiponectină și trigliceridele plasmatice: cu cât trigliceridele sunt mai mari cu atât adiponectina este mai mică.
7. Relația negativă între HDL colesterol și visfatină sugerează că HDL scăzut și o visfatină crescută are un efect patogen aditiv.
8. creșterea factorilor de adeziune vasculară ar putea fi interpretați ca fiind asociate cu reacția proinflamatorie, la rândul ei secundară excesului ponderal, întâlnit atât în diabetul zaharat tip 2, cât și în obezitate.
9. Întrucât factorii de adeziune sunt crescuți semnificativ la pacienții diabetici și la cei cu boală cardiovasculară, susțin ideea că, într-adevăr, diabetul zaharat este o boală cardiovasculară.

RECOMANDĂRI PRACTICE

La pacienții cu obezitate ar fi util de apreciat nivelul adiponectinei din serul sanguin. Hipoadiponectemia poate induce sau crește gradul de insulinorezistență la acești pacienți.

La pacienții cu diabet zaharat, este important de urmărit nivelul trigliceridelor serice, precum și relația lor cu adiponectina.

Introducerea dozărilor adiponectinei serice, ca analiză de uz curent, în practica clinică pentru pacienții obezi, și urmărirea ei în dinamică, pentru aprecierea posibilei declanșări a unui diabet zaharat tip 2.

Elaborarea unui nou diagnostic și a unui nou tratament pentru diabet zaharat prin prisma comportării adiponectinei la pacienții obezi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** National Heart, Lung and Blood Institute in cooperation with The national Institute of diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of overweight and obesity in Adults, the evidence report, NIH publication 1998, september No. 98-4083.
2. Beaser RS, and the Staff of Joslin Diabetes Centes, Joslin's Diabetes Deskbook, a guide for primary care providers, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007
3. Berndt J, Kloting N, Kralisch S et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expressions in humans. *Diabetes* 2005, 54(10): 2911-2916
4. Bray GA, Medical consequences of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 89,6:2583-2589
5. Bullo M, Salas-Salvado J, Garcia-Lorda P., Adiponectin expression and adipose tissue lipolytic activity in lean and obese women. *Obesity Surgery* 2005;15:382-386
6. Cannon B and Nedergaard J. Brown Adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84:277-359
7. Chaldakov GN. Fiore M. Tonchev AB. Aloe L. Neuroadipology: a novel component of neuroendocrinology. *Cell biology international* 2010;34(10):1051-3.
8. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR, *Biochimie*, ediția a 4-a, Editura Medicală Callisto, București, 2010
9. Chang Y, Chang T, Lee W, Chuang L. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metab Clin Exp* 2010 59(1): 93-9
10. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D et al. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2397-2402

11. Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis*, 2007 10:149-166
12. Cosford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, et al. Skeletal muscle NAMPT is induced by exercise in humans *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010 98:E117-E126
13. Cucuianu M, Brudașcă I. Contribuții ale medicinei clujene la studiul unor mecanisme implicate în patogeneza sindromului metabolic. *Clujul medical* 2008 vol. LXXXI Nr. 1, 7-17
14. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007, 115: 972-980
15. De Oliviera C, de Mattos ABM, Biz C et al. High-fat diet and glucocorticoid treatment cause hyperglycemia associated with adiponectin receptor alterations. *Lipids in Health Disease* 2011;10:11-24
16. Dogru T, Sonmez A, Tasci I et al Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes res Clin Pract* 2007, 76 (1):24-29
17. Dray C, Valet P, Castan-Laurell I. Adipokines: quelles nouvelles. *Obes* 2008;3:33-41
18. Fortuño A, Rodriguez A, Gómez-Ambrosi J, et al. Adipose tissue as an endocrine organ: role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J. Physiol. Biochem.* 2003;59(1):51-60
19. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, et colab. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphorybosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia* DOI 10 1007/s00125-010-2042-z
20. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307,426
21. Garten A, Petzold S, Barnikol-Oettler A, Körner A et al . Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/PBEF-visfatin) is constitutively released from human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 391(1):376-81

22. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6) 2563-2568
23. Gürsoy G, Akçayöz ŞS, Acar Y, Demirbaş B. Visfatin in hyperlipidemic female patients. *Journal of Medicine and Medical Science* 2010 vol 1(4) pp. 120-125
24. Ingelsson E, Larson MG, Fox Cs et al. Clinical correlated of circulating visfatin levels in a community-based sample. *Diabetes Care* 2007, May, vol 30 No 5: 1278-1280
25. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of Metabolic Syndrome 2006. Accessed February 14, 2011
26. Junqueira LC, Carneiro J., *Histologie, tratat și atlas*, ediția a 11-a, Ed Medicală Callisto, București, 2008
27. Katsiogiannis S, Kapsogeorgou EK, Manoussakis MN, Skopouli FN. Salivary gland epithelial cells: a new source of the immunoregulatory hormone adiponectin. *Arthritis Rheum* 2006, 54:2295-2299
28. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L and Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983; 72:1150-1162
29. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balselles M et al. Serum visfatin increases with progressive β /cell deterioration. *Diabetes* 2006, 55(10): 2871-2875
30. Lu J-Y, Huang K-C, Chang L-C et colab. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci* 2008;15:565-576
31. Moreno-Aliaga MJ, Lorente-Cebrián S, Pérez-Echarri N, Hernández JAM. Visfatina, apelina și noută moléculă del síndrome metabólico. *Revista Española de Obesidad* 2008 vol. 6 Num 4 Julio-agosto (205-214)
32. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I., Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol* 2007; 40:55-67
33. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R et al Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005, 579:5163-5169

34. Revollo JR, Korner A, Mills KF et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 2007 6(5):363/375
35. Saddi-Rosa P, Oliveira CSV, Giuffrida FMA, Reis AF. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010;2:21
36. Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994 14(2):1431-1437
37. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, et al Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007, 56(4):451-458
38. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III), final report, National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health, NIH Publication No. 02-5215, September, 2002
39. Trayhurn P and Wood IS., Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemica Society Transactions* 2005 vol 33, part 5:1078-1081
40. Wassermann F, McDonald TF., Electron microscopic study of adipose tissue (fat organs) with special reference to the transport of lipids between blood and fat cells. *Zeitschrift für Zellforschung* 1963;59:326-357.
41. World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (PDF) 1999. Accessed January 26,2011
42. Yokota T, Meka CS, Medina KL et al Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins *J Clin Invest* 2002, 109:1303-1310

43. Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, Zhang Y, Zhang W. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. Clin Endocrinol (Oxf) 200; 69(6):878-84

Lucrări publicate din teză

1. **Gligor Ramona**, Crîsnic I., Pușchița Maria, Zdremțan Dana - Relation between adiponectin and the total cholesterol/HDL-cholesterol ratio in diabetic patients. – Annals of RSCB. 2011, vol XVI. Issue 1, 144-149.
2. **Gligor Ramona**, Crisnic Ioan, Talpes Simona, Pilat Luminita, Ghinga Simona, Maris Lavinia - Relationship between glycosylated hemoglobin and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes - Studia Universitatis “Vasile Goldiș” seria Științele Vieții” 2001; 21, 2: 313-318.