

MIRELA ELENA ALEXANDRU

AMELIA MARIA GĂMAN

**INTERRELAȚIA ANEMIE – STATUS INFLAMATOR CRONIC
– STRES OXIDATIV ÎN OBEZITATE**

© **Mirela Elena Alexandru, Amelia Maria Găman**

Coperta si machetarea grafică: Mihai Băileșteanu

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
ALEXANDRU, MIRELA-ELENA

**Interrelația anemie - status inflamator cronic - stres oxidativ
în obezitate** / Mirela Elena Alexandru, Amelia Maria Găman. -
Craiova : Editura M.J.M., 2025

Conține bibliografie

ISBN 978-973-680-656-8

I. Găman, Amelia-Maria

61



Editura Autograf MJM Craiova

Str. Felix Aderca, Nr. 9, Bl. 7, parter, 200410 - Craiova, Dolj

Tel. : 0786 035 472

www.autografmjm.ro / email: office@autografmjm.ro

Mirela Elena ALEXANDRU

Amelia Maria GĂMAN

**INTERRELAȚIA ANEMIE –
STATUS INFLAMATOR CRONIC
– STRES OXIDATIV ÎN
OBEZITATE**



REFERAT

asupra cartii intitulate

Interrelatia anemie – inflamatie cronica – stres oxidativ in obezitate

Cartea intitulată *Interrelatia anemie – inflamatie cronica – stres oxidativ in obezitate* reunește mai multe zone de interes și anume: obezitatea, cu o prevalență în continuă creștere la nivel național și global, sindromul anemic, inflamația cronică și stresul oxidativ, îmbinand în mod armonios notiuni de fiziopatologie, hematologie, patologii metabolice. Lucrarea prezintă într-un stil sistematic și actualizat legătura dintre țesutul adipos visceral în exces asociat cu eliberarea de adipokine și inflamația cronică (însoțită de eliberarea de citokine proinflamatorii), stresul oxidativ, (caracterizat printr-o supraproducție de specii reactive de oxigen și scăderea nivelului enzimelor antioxidante) și anemia inflamatorie cronică, susținând necesitatea abordării multidisciplinare a acestei teme de interes.

Lucrarea asociază într-un mod original notiuni fundamentale și ultimele noutăți în domeniul geneticii și epigeneticii, microbiotei intestinale, patologiei metabolice și hematologice asociate obezității, oferind informații actualizate, sintetice, echilibrate și comprehensibile. Prezentarea este fluentă, fiind însoțită de figuri, scheme și tabele, care ușurează înțelegerea notiunilor oferite.

Modelul adoptat în redactare conferă lucrării o mare adresabilitate, fiind utilă medicilor de diverse specialități care vor găsi în ea explicații utile pentru practica medicală.

Octombrie 2025

Prof.univ.Dr.Manuela Ciocoiu

Prefață

Obezitatea reprezintă o problemă de sănătate publică, prevalența ei fiind în creștere atât la adulți cât și la copii. Se asociază cu o creștere a nivelului de stres oxidativ și un status inflamator cronic persistent de mică intensitate, implicate atât în patogenia bolii cât și a complicațiilor care o însoțesc. Obezitatea se caracterizează prin acumularea excesivă de țesut adipos, un organ endocrin activ care secretă citokine proinflamatorii TNF- α , IL-1 β și IL-6 ce activează enzimele NOX și generează anioni superoxid. Speciile reactive de oxigen declanșează un răspuns proinflamator determinând eliberarea de și mai multe citokine proinflamatorii, contribuind astfel la menținerea unui status inflamator cronic de intensitate redusă și la creșterea nivelului de stres oxidativ asociat cu scăderea enzimelor antioxidante, în strânsă corelație cu indicele de masă corporală.

Cartea se adresează medicilor de diverse specializari interesati de cunoasterea mecanismelor implicate in aparitia complicatiilor hematologice si metabolice din obezitate, a interrelatiei dintre acestea, statusul inflamator cronic si stresul oxidativ prezente in obezitate.

Autorii

Obezitatea- generalități

Obezitatea este o boala cronică metabolică multifactorială caracterizată prin acumularea excesivă de țesut adipos determinată de un dezechilibru persistent între aportul caloric și consumul de energie[1].

Organizația Mondială a Sănătății definește *supraponderea* pentru un indice de masă corporală (IMC) cuprins între 25-29,9kg/m² și *obezitatea* pentru un IMC ≥ 30 kg/m²[2]. În funcție de distribuția țesutului adipos deosebim obezitate centrală (abdominală sau viscerală) și obezitate periferică (subcutanată, dispusă în regiunea femuro-gluteală)[1]. *ABCD* (adiposity based chronic disease) este un termen nou care ia în considerare pe lângă IMC și greutatea corporală, distribuția și funcția secretorie a țesutului adipos[3].

Epidemiologie

Obezitatea este o boală cronică metabolică care reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial, afectând toate grupele de vârstă, cu o prevalență în creștere atât în țările industrializate din Europa, Statele Unite, Canada cât și în țările în curs de dezvoltare, cu excepția celor din Africa sub-sahariană [4-7]. International Obesity Task Force (IOTF) consideră obezitatea ca fiind “ boala mileniului”[8]. Studiul MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in

Cardiovascular Disease) a arătat că obezitatea afectează 22% dintre femeile și 15% dintre bărbații din Europa[9].

Conform unui studiu realizat de Organizația Mondială a Sănătății în 2016 prevalența obezității în România a fost estimată la 23,4% [10]. În același an, studiul PREDATORR, realizat pe un lot semnificativ statistic de adulți din România, care a evaluat prevalența diabetului zaharat, prediabetului, excesului ponderal, obezității, dislipidemie, hiperuricemiei și a bolii cronice de rinichi, a evidențiat o creștere a prevalenței obezității, 31,4% dintre adulții cu vârste cuprinse între 20-79 ani fiind afectați (21,5% prezentând obezitate de gradul I, 7,2% obezitate de gradul II și 2,7% obezitate de gradul III), cu o incidență de 73% a obezității abdominale [11]. Supraponderea a fost întâlnită la 34,6% din cei studiați. Distribuția abdominală a țesutului adipos și depunerea viscerală a acestuia reprezintă factori de risc pentru complicațiile metabolice și cardiovasculare ale obezității, riscul de a dezvolta diabet zaharat tip 2 fiind de 42% pentru femeile cu IMC > 35 kg/m² vs. cele cu un IMC < 22 kg/m² și pentru bărbații cu un IMC > 35 kg/m² vs. cei cu valori ale IMC < 23 kg/m² [11,12]. Obezitatea este în creștere și la copii, studii internaționale arătând că rata obezității infantile la nivel mondial a crescut de zece ori în ultimii 40 de ani, în România 1 din 4 copii având exces ponderal sau obezitate. Federația Mondială a Obezității estimează că, în absența unor măsuri energice de prevenție și tratament, până în anul 2030, aproximativ 500.000 de copii cu vârste cuprinse între 5 și 19 ani vor suferi de obezitate în România [7].

Etiopatogenia obezității

Etiologia obezității este în marea majoritate a cazurilor multifactorială, reunind factori genetici, epigenetici și de mediu, cu pondere variabilă. Uneori poate fi secundară unei alte afecțiuni sau administrării unor medicamente [13].

Obezitatea poate fi exogenă, indusă de o alimentație excesivă, sau endogenă, determinată de tulburări endocrine sau ale centrilor nervoși hipotalamici.

Cauza principală a obezității este reprezentată de balanța energetică pozitivă indusă de dezechilibrul cronic între aportul crescut de calorii și consumul energetic redus prin activitate fizică, care survine pe o predispoziție genetică modulată de factori epigenetici. Creierul este organul central care controlează această balanță, prin comunicarea permanentă cu structurile periferice implicate în acest proces (ficat, țesut adipos, mușchi, pancreas, cord, rinichi) prin stimuli nervoși, hormonal, metabolici [48-50]. Reglarea comportamentului alimentar se află sub controlul sistemului nervos central, prin intermediul hipotalamusului, la care se adaugă mai mulți hormoni secretați de tractul gastrointestinal, țesutul adipos, ficat și pancreas, miokine produse de mușchii scheletici și microbiota intestinală. Stimularea neuronilor POMC (proopiomelanocortina) de la nivelul nucleului arcuat hipotalamic și activarea receptorilor MC4R (receptorul melanocortin 4) induc semnalele anorexigene și inhibă apetitul, iar activarea AgRP (peptidul legat de Agouti), principalul antagonist endogen al MC4R, determină reducerea activității sistemului nervos simpatic și creșterea semnalelor orexigene, cu stimularea apetitului. Creșterea NPY (neuropeptidul Y) având acțiune antagonică POMC-MC4R determină activarea semnalelor anorexigene și scăderea apetitului[51].

Obezitatea și inflamația cronică

Țesutul adipos, adipokinele și statusul inflamator cronic

Țesutul adipos uman cuprinde țesutul adipos alb, responsabil pentru stocarea energiei sub forma de lipide, și țesutul adipos brun, care conține adipocite multiloculare bogate în mitocondrii implicate în termogeneză (activitate metabolică stimulată de acțiunea centrală a leptinei). S-a observat că irisina, o miokină, poate converti țesutul adipos alb în țesut brun[47]. La ora actuală, țesutul adipos este considerat un țesut activ, un adevărat organ endocrin, care intervine în homeostazia energetică a organismului, răspunsul imun și inflamator, adipogeneză și sensibilitatea la insulină[2]. 80% din țesutul adipos este localizat subcutanat și 20% la nivel visceral. Acest organ endocrin și țesutul stromal vascular secretă molecule biologice active denumite adipokine (leptina, ghrelina, adiponectina, rezistina, visfatina, omentina, RB4B, orexina, adiposina, F-GF21, chemerina, DB4P), citokine (IL-1 β , IL6, TNFa), angiotensinogen, factori protrombotici (PAI-1), care influențează comportamentul alimentar, distribuția grăsimii, inflamația, endoteliul vascular, hemostaza[53-55]. Nivelul acestor adipokine, cu excepția adiponectinei, este crescut în obezitate.

Leptina este un polipeptid de 16kDa, având 167 aminoacizi, produsul genei Ob, secretată în principal în adipocite și în stomac, care

acționează pe receptori situați în hipotalamus, pe adipocite, ficat, celule β -pancreatice, ovare, endometru. Intervine în homeostazia energetică prin reglarea senzației de foame și sațietate, secreția de insulină, inflamație, funcția imună[56,57]. Leptina reglează apetitul prin mecanism central, via nucleul arcuat hipotalamic, care primește informații de la centrul foamei și centrul sațietății. La nivelul nucleului arcuat există două grupe de neuroni reglați de leptină: NPY/AgRP pe care îi inhibă și POMC/CART(transcriptul reglat de cocaină și amfetamină) pe care îi stimulează. Leptina controlează apetitul pe termen lung fiind eliberată din țesutul adipos când cresc rezervele de grăsime. Creșterea concentrației de leptină în condițiile existenței unui exces de energie stimulează centrul sațietății pentru a reduce apetitul. Deficitul de leptină din starea de foame sau rezistența la leptină stimulează apetitul și induce alimentația excesivă[58,59]. Concentrația plasmatică de leptină se corelează pozitiv cu valoarea IMC, la supraponderali și obezi existând o aparentă rezistență la leptină, concentrația sa crescută având un efect redus asupra centrului sațietății[60].

Ghrelină este un neuropeptid, având 28 de aminoacizi, produs de celulele endocrine de la nivelul tractului intestinal când stomacul este gol. Este un hormon orexigen care controlează apetitul pe termen scurt. Stimulează secreția hormonului de creștere, regiunile dopaminergice din sistemul limbic, cortexul frontal și amigdala, regiuni cerebrale care controlează comportamentul alimentar. Stimulează, direct sau prin intermediul nervului vag, nucleul arcuat hipotalamic care secretă NPY și AgRP și inhibă neuronii anorexigeni POMC și hormonul stimulator α -melanocitar. Crește secreția gastrică și motilitatea. Creșterea secreției de ghrelină se asociază cu scăderea ponderală[57].

Adiponectina este o proteină de 30 kDa alcătuită din 247 aminoacizi, secretată exclusiv de către adipocite, având receptori pe celulele adipoase, endoteliale, musculare, monocite, macrofage, hepatocite. [62]. Are efecte autocrine și paracrine la nivel local, în

adipocite, precum și efecte endocrine. Intervine în reglarea supraviețuirii, creșterii celulare și apoptozei, metabolismul glucidic și lipidic la nivelul structurilor periferice (ficat, mușchi scheletici). Crește beta-oxidarea AGL și utilizarea glucozei plasmatice prin activarea AMPK (proteinkinaza AMP-activată) în ficat și mușchi, crește sensibilitatea la insulină, activează lipoproteinlipaza și scade nivelul trigliceridelor plasmatice[63]. Are efecte antiinflamatoare local (prin inhibarea secreției de IL6, IL8, MCP-1, MIF, TNF α .) și efecte antiaterogene. Valorile scăzute de adiponectină se asociază cu scăderea HDL, fiind un factor de risc cardiovascular, pentru insulinorezistență, instalarea sindromului metabolic[62,64]. Creșterea IMC se însoțește de scăderea nivelului de adiponectină în adipocitele din țesutul adipos visceral versus țesutul adipos subcutanat. În obezitate valorile serice ale adiponectinei scad, fiind invers corelate cu concentrațiile markerilor inflamatorii [65].

Adipsina este o serinprotează produsă de țesutul adipos având rol în homeostazia energetică, metabolismul glucidic și lipidic. Reglează rata cu care acizii grași sunt captați în adipociteși metabolizați în trigliceride, fiind implicată în adipozitate, insulinorezistență, dislipidemie, boli cardiovasculare[12].

Rezistina este o adipocitokină eliberată din macrofagele din țesutul adipos care intervine în exprimarea genelor SOCS3 și instalarea insulinorezistenței. Are rol și în inflamație, disfuncția endotelială, disfuncția celulelor musculare netede, angiogeneză, tromboză, ateroscleroză, fiind implicată în diabetul zaharat tip 2, afecțiuni cardiovasculare, hepatosteatoza non-alcoolică, boli inflamatorii intestinale, boli autoimune, neoplazii[66-68]. Rezultatele privind implicarea rezistinei în obezitate sunt controversate[69-71].

Visfatina sau nicotinamida-fosforibosiltransferaza este o proteină secretată în țesutul adipos visceral, mușchii scheletici, ficat, cord, sistemul nervos central și periferic, având rol în biosinteza nicotinamideadeninucleotide, fiind un factor de stimulare a

celulelor pre-B. Visfatina are rol de mediator proinflamator și de adipokină insulinomimetică, modulează și stimulează proteinele matricei extracelulare (osteopontina, colagenul de tip VI) la nivelul celulelor adipoase, intervenind în fibroza țesutului adipos [71-74]. Deși studiile au evidențiat implicarea visfatinei în diabetul zaharat tip 2 și bolile inflamatorii, rolul ei în obezitate este controversat[75,76].

Omentina este o adipocitokină produsă în țesutul adipos visceral dar nu și în cel subcutanat. Are 2 izoforme: omentina 1 (exprimată mai mult la femei vs. bărbați, concentrația ei plasmatică fiind invers corelată cu IMC, circumferința taliei, concentrația de leptină și rezistența la insulină) și omentina 2, fiind posibili markeri predictivi pentru complicațiile metabolice ale obezității[77,78].

Retinol binding protein-4 (RBP4) este o proteină transportoare pentru vitamina A de la ficat spre structurile periferice, secretată predominant la nivel hepatic, dar și în plămâni, adipocite, rinichi, testicul, creier, retină, care la nivel vascular se leagă de transtiretină (TTR), formând complexul TTR-RBP4-retinol[79,80]. La nivel periferic, RBP4 se leagă de receptorii celulelor țintă/acidul retinoic și apoi de receptorii acidului retinoic STRA6, activează calea de semnalizare JAK2, care activează STAT5 și via SOCS3 inhibă calea de semnalizare a insulinei favorizând acumularea de lipide intracelular, lipoliza, insulinorezistența. RBP4 stimulează gluconeogeneza hepatică, activarea macrofagelor adipocitare și eliberarea de citokine proinflamatorii, favorizând instalarea diabetului zaharat tip 2, a sindromului metabolic și aterosclerozei[81,82].

O serie de alte adipokine sunt încă în curs de evaluare: vaspina, chemerina, factorul de creștere al fibroblastelor 21 (FGF21), proteina de legare adipocitară a acizilor grași (A-FABP), dipeptidil peptidaza 4 (DPP4) [83].

În condițiile unei balanțe energetice pozitive, în vederea stocării energiei în exces sub formă de trigliceride, țesutul adipos se adaptează

prin hipertrofie și hiperplazie, suferă un proces de remodelare structurală în care menținerea matricei extracelulare bogate în fibrile de colagen și fibronectină este esențială pentru păstrarea integrității celulelor adipoase și diferențierea preadipocitelor[84]. Hipertrofia marcată a adipocitelor inițiază exprimarea factorului de transcriere indus de hipoxie (HIF-1 α), care reglează remodelarea matricei extracelulare și dezvoltarea fibrozei în țesutul adipos extracelular, ca răspuns la hipoxie[85]. În țesutul adipos hipoxia locală și hipertrofia adipocitelor acționează ca triggeri inflamatori. Hipoxia se corelează cu infiltrarea cu macrofage a țesutului adipos și cu eliberarea de citokine proinflamatorii de către macrofagele activate: TNF α , IL-1 β , IL6, proteina-1 chemoattractantă a monocitelor (MCP-1), factorul de inhibare a migrării macrofagelor (MIF), inhibitorul activatorului plasminogenului tip 1 (PAI-1), factori de creștere vasculară și endotelială, având efecte pe diferite organe (creier, ficat, mușchi scheletici, sistem imun) și de reducerea nivelului citokinelor antiinflamatorii IL10, IL4, adiponectină[86,87]. La persoanele obeze, suprarexpresia citokinelor proinflamatorii este generată și de activarea c-Jun-N-terminal kinazei. Ca urmare a stimulării antigenice persistente a sistemului imun, eliberării de citokine cu efect proinflamator și scăderii celor cu efect antiinflamator, în țesutul adipos se dezvoltă o inflamație cronică de intensitate redusă, *low-grade*, care contribuie la dezvoltarea complicațiilor cardio-metabolice ale obezității[89]. Lipotoxicitatea indusă de conținutul crescut de AGL în sânge, insulinorezistența și glucotoxicitatea declanșează procesul inflamator la nivelul țesutului adipos și la nivelul pancreasului. Țesutul adipos secretă și substanțe chemoattractante pentru macrofage care întrețin procesul inflamator. Cele mai importante ***citokine proinflamatorii*** implicate în obezitate sunt IL-1 β , TNF α , IL6[90].

Interleukina-1 β (IL-1 β) își exercită efectul proinflamator prin legarea de receptorul pentru IL1 și activarea, via MyD88, a receptorilor IRAK1-4 care vor activa mai multe proteinkinaze: JNK (mitogen-

activatedproteinkinase 8), ERK (mitogen-activatedproteinkinase 1), p38MAPK (mitogen-activatedproteinkinases) și IKK (inhibitor of kappaB kinase) care vor activa factorii de transcripție NF-kB (nuclear factor kB) și proteina activatoare 1 (AP1) să stimuleze expresia genelor inflamatorii[88]. Interleukina-1 β este activată de inflamason, un sensor celular al imunității înnăscute activat de speciile reactive de oxigen (SRO), hiperglicemie, lipopolizaharide, acid uric, care inițiază răspunsul inflamator prin activarea receptorului NOD-like (NLRP3) și determină activarea în țesutul adipos a celulelor T prin mecanisme mediate de macrofage [88,89]. Celulele T CD8+ reprezintă celulele cheie în inițierea și propagarea inflamației via adipocitele hipertrofiate dințesutul adipos[90,91]. La rândul lor, aceste celule recrutează și activează macrofagele, conținutul în macrofage al țesutul adipos fiind direct proporțional cu gradul de hipertrofie al adipocitelor și cu IMC. Creșterea concentrației macrofagelor în țesutul adipos visceral se însoțește de schimbarea fenotipului acestora, de la M2 antiinflamator la M1 proinflamator, iar scăderea ponderală de reducerea inflamației, via diminuarea infiltrării cu macrofage a țesutului adipos[92].

Factorul de necroză tumoral alfa(TNF α) este o citokină proinflamatorie eliberată în principal din macrofage și mai puțin din adipocite; se leagă de receptori specifici și este implicat în imunitate, apoptoza adipocitelor, metabolismul lipidic, semnalizarea prin insulină, creșterea producerii de SRO prin stimularea semnalizării prin NF-kB[90,93]. Creșterea masei de țesut adipos se însoțește de creșterea MCP-1, migrarea macrofagelor în țesutul adipos și sinteza de TNF α care scade secreția de adiponectină, activitatea lipoproteinlipazei, expresia transportorului de glucoză GLUT4, induce dislipidemie proaterogenăși insulinorezistență[94]. Totodată, creșterea TNF α în țesutul adipos determină creșterea nivelului plasmatic și adipocitar al leptinei, care mărește exprimarea genelor proinflamatorii.

Interleukina 6 (IL6) este o citokină proinflamatorie eliberată din macrofage și mai puțin din țesutul adipos visceral, având un rol important în tranziția de la un proces inflamator acut la un status inflamator cronic în obezitate[1]. Există o corelație pozitivă între hiperglicemie și concentrația IL6 plasmatică, dar nu și între aceasta și insulinoresistență, posibil din cauza faptului că IL6 are efecte diferite la nivelul țesutului adipos și mușchiului scheletic. IL6 intervine și în hematopoieza, metabolismul osos, progresia malignă [86,87].

Pe lângă inițierea și promovarea statusului inflamator cronic de intensitate redusă, alterarea secreției de adipokine în obezitate se însoțește de perturbarea sensibilității la insulină, insulinoresistență și eliberare crescută de acizi grași liberi în circulație. În prezența unui exces caloric persistent, stocarea energiei la nivelul țesutului adipos este depășită, organismul depozitând trigliceride în regiuni ectopice, la nivel hepatic, muscular, pancreatic, proces favorizat de insulinoresistență și inflamația cronică[1,4]. La nivelul pancreasului, unde în insulele Langerhans, pe lângă celulele endocrine există și celule imune, inflamația se însoțește de disfuncția celulelor β -pancreatice (care exprimă chemokine, citokine și receptori ai răspunsului imun înăscut) și alterarea secreției de insulină[91]. La nivelul cordului cresc depozitele de grăsime epicardică și miocardică. La nivelul rinichiului activarea SRAA se însoțește de creșterea reabsorbției tubulare de sare și facultativ de apă contribuind la apariția hipertensiunii arteriale[99].

Rolul microbiotei intestinale in obezitate

Aportul excesiv de calorii din obezitate poate fi rezultatul perturbării axei creier-intestin-microbiotă. Există o semnalizare bidirecțională la nivelul acestei axe prin mecanism nervos central (semnalizarea dopaminergică) și intestinal (mediată prin aferențe vagale, mecanisme metabolice, activarea sistemului imun, modificări ale

microbiotei intestinale) [100-103]. Creierul influențează prin intermediul sistemului nervos autonom și a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene o multitudine de procese gastrointestinale: motilitatea și tranzitul intestinal, secreția de mucus și fluide, activarea imună, permeabilitatea intestinală, abundența și componența microbiotei intestinale, expresia genică pentru micoorganismele intestinale. La nivel periferic intestinul generează și trimite pe cale vagală semnale orexigene/anorexigene către nucleii specifici hipotalamici care reglează aportul alimentar. Alimentele interacționează cu microorganismele intestinale, influențând compoziția și funcția microbiotei intestinale, iar metaboliții microbieni intestinali modulează eliberarea de peptide orexigene/anorexigene la nivelul celulelor enteroendocrine și enterocromafine din porțiunea distală a intestinului subțire, trimițând semnale anorexigene/orexigene spre hipotalamus și activând sistemul imun, via interacțiunea cu celulele imune intestinale locale[103-105]. Microorganismele intestinale la rândul lor trimit semnale către creier prin intermediul mediatorilor proinflamatori (lipopolizaharide) și metaboliților neuroactivi (metaboliții triptofanului). Acizii grași cu lanțuri scurte, principalii produși rezultați în urma fermentației microbiene a fibrelor din dietă, reprezintă mediatori cheie ai axei creier-intestin-microbiotă, influențând sistemul nervos central pe căi imune, endocrine,vagale[106,107]. Mai mulți factori pre- și postnatali influențează microbiota intestinală și favorizează instalarea obezității.

Factori prenatali: Expunerea la diferite microorganisme, antibiotice, alimente, stres în perioada prenatalăși primii trei ani de viață influențează esențial dezvoltarea microbiotei intestinale, a sistemului imun asociat intestinului și axei creier-intestin-microbiotă, studii pe animal evidențiind faptul ca microbiomul din primele momente de viață influențează dezvoltarea și mielinizarea cortexului prefrontal[108,109]. Microorganismele comensale pot influența favorabil răspunsul la stress al axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene,în timp ce excesul de

cortizol dereglează această axă favorizând adipogeneza[111]. Dieta maternă prenatală influențează microbiomul intestinal prenatal fie direct, fie prin intermediul modificării compoziției laptelui matern. Studii efectuate pe 145 de copii ai căror mame au consumat cantități mari de lapte în timpul sarcinii au evidențiat o asociere pozitivă cu specii din genul *Clostridium* în microbiomul fecal, iar copiii ai căror mame au consumat o dietă bogată în grăsimi au prezentat o scădere a genului *Bacteroides* în microbiomul neonatal intestinal, care a persistat în primele 4-6 săptămâni de viață[112-114]. Stresul maternal psihosocial și consumul de antibiotice în timpul ultimelor două trimestre de sarcina s-au asociat, via modificarea microbiomului vaginal, cu modificarea microbiomului și un risc crescut de obezitate la copil [115,116].

Factori postnatali: Dieta inițială cu lapte de sân uman (care conține peste 200 de oligozaharide, prebiotice care nu pot fi degradate de hidrolazele glicozide sau absorbite prin intermediul transportorilor membranari intestinali) a sugarului este esențială în dezvoltarea microbiotei intestinale [117]. Mai multe studii au arătat că la sugarii hrăniți cu lapte de sân uman minimum 6 luni microbiota intestinală conținea mai multe specii de *Bifidobacterium* având rol protectiv împotriva infecțiilor intestinale, ca urmare a dezvoltării sistemului imun, și un risc redus pentru obezitate, comparativ cu sugarii care au primit diverse formule de lapte [118-121]. Datele legate de microbiota sugarilor hrăniți combinat cu lapte de sân și formule de lapte sunt limitate[122]. Profilul microbiotei sugarului la 3 luni alcătuit în principal din specii de *Bacteroidaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae*, este un predictor mai bun al riscului de a dezvolta exces ponderal sau obezitate decât profilul microbiotei la 12 luni[100]. Mai multe studii au evidențiat că un consum de alimente înalt procesate, cu un conținut crescut de sare, zahăr, grăsimi, aditivi și administrarea excesivă de antibiotice la copii, se însoțește de o microbiotă mai puțin diversificată, afectarea

metabolismului energetic, sistemului imunși un risc crescut de obezitate[123-125].Utilizarea de prebiotice și probiotice ameliorează modificările metabolice[125]. Evenimentele psihoemoționale cu impact negativ în copilărie (moartea, boala sau divorțul părinților, abuzul fizic sau emoțional, dezastrele naturale) predispun la adicție alimentarăși dezvoltarea obezității la adult, prin mecanisme asociind stressul, inflamația, alterarea microbiotei intestinale, alterări metabolice (în special în metabolismul triptofanului)și endotoxemie metabolică,alterări emoționale și ale axei creier-intestin-microbiotă[126-129].Se pare că sexul feminin este mai predispus la dezvoltarea adicției alimentare și obezității în special prin alterarea metabolismului triptofanuluiși stimularea centrului recompensei din creier (amigdala) [130,131]. S-a observat ca obezii prezintă o reducere a diversității microbiotei [110]. Alterarea compoziției și funcției microbiotei intestinale este implicatăîn patogenia obezității și diabetului zaharat și prin modificările epigenetice de tipul metilării ADN-ului, modificării histonelor, reglării ARNsnoncodant,modificări ce pot fi la rândul lor influențate de către produși de metabolism rezultați la nivelul microbiotei intestinale: acizi grași cu lanțuri scurte, folați, biotină, trimetilamina-N-oxid [132].

Evaluarea obezității presupune evaluarea *parametrilor antropometrici* (indicele de masă corporală, determinarea circumferinței taliei, grosimea pliurilor cutanate, raportul circumferința taliei-înălțime), evaluarea *compoziției corporale* (bioimpedanta electrica, evaluare imagistica), evaluarea *parametrilor de laborator* (glicemiei, insulinei, profilului lipidic, acidului uric seric.).

Strategii terapeutice în obezitate

Prevenția obezității ar trebui începută încă înainte de naștere prin consilierea femeilor însărcinate cu privire la factorii de risc pre- și

postnatale care pot contribui la instalarea obezității la copil, cu sublinierea importanței alimentației la sân în primele 6 luni de viață. Scăderea ponderală este recomandată tuturor pacienților cu obezitate și $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ sau $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ în prezența complicațiilor obezității, în vederea scăderii riscului cardiometabolic și ameliorării comorbidităților. Obiectivul inițial este reducerea greutateii corporale cu 5-10% în primele 6 luni și apoi menținerea unei greutate corporale optime pe termen lung[143,144].

Conduita terapeutică în obezitate presupune: schimbarea stilului de viață, psihoterapia și terapia comportamentală cognitivă, farmacoterapia, chirurgia bariatrică, terapii orientate asupra microbiotei intestinale, reducerea inflamației cronice și stresului oxidativ.

Obezitatea și stresul oxidativ

Stresul oxidativ este definit ca perturbarea homeostaziei redox indusă de un dezechilibru între producția de specii reactive de oxigen sau de azot și capacitatea de apărare antioxidantă a organismului[148].

Speciile reactive de oxigen (SRO) endogene sunt produse permanent în organism în cursul metabolismului celular. Sunt reprezentate de radicalii liberi de oxigen (RLDO) molecule care au un electron nepereche, ceea ce îi face să fie foarte reactivi (superoxid, hidroxil, peroxil, hidroperoxil, alcoxil, oxid de azot) și derivații non-radicalici (oxigen singlet, peroxid de hidrogen, acid hipocloros, peroxinitrit, ozon) care generează radicali liberi în cursul diverselor reacții chimice[158].

În cursul metabolismului aerob celular sunt produși permanent RLDO și specii reactive la nivelul mitocondriei, peroxizomilor, citocromului P₄₅₀, precum și la nivelul celulelor inflamatorii activate (neutrofile, eozinofile, macrofage)[159,160]. Producerea diferiților radicali se realizează prin reacții chimice în lanț sau enzimatice. SRO exogene apar în condițiile expunerii la radiații, ozon, hipoxie, fum de țigară, factori de creștere celulari sau citokine, chimioterapie, mecanismele de producere fiind diverse: activarea neutrofilelor și macrofagelor, interacțiunea cu metale de tranziție, deficitul sistemelor antioxidante[162].

În concentrații scăzute SRO intervin în activarea enzimatică, activitatea proteinkinazelor, apărarea antimicrobiană, apoptoză, expresia genelor, semnalizarea celulară, activarea factorilor de transcripție redox-sensibili, etc. SRO în exces au efecte toxice asupra celulelor, determinând leziuni și mutații la nivelul ADN-ului, ARN-ului, peroxidarea lipidelor, oxidarea proteinelor[152].

Sistemele antioxidante

Pentru a preveni acumularea excesivă de SRO produse în cursul metabolismului celular și efectele nocive induse de acestea, organismul și-a dezvoltat sisteme antioxidante care neutralizează excesul de SRO. În funcție de mecanismul de acțiune, sistemele antioxidante sunt enzimatic și non-enzimatic, aflate în strânsă interdependență.

Sistemele enzimatic (superoxiddismutaze, catalaze, peroxidaze, transferază, diaforază) sunt considerate antioxidanți primari care acționează ca inhibitori preventivi ai formării de radicali liberi, determinând degradarea hidroperoxidilor în produși inactivi.

Sistemele non-enzimatic sunt antioxidanți cu acțiune directă (epuratori, substanțe care determină fragmentarea lanțului RL, întrerupând autooxidarea - acidul ascorbic, acidul lipoic, polifenolii și carotenozii) și antioxidanți cu acțiune indirectă (agenții chelatori care leagă metalele cu potențial redox pentru a preveni generarea de noi RL). Sunt reprezentate de vitaminele E, A, C, coenzima Q, glutation.

Mecanismele de apărare antioxidante sunt reprezentate de: prevenirea formării SRO, compartimentarea substanțelor nocive, detoxifierea moleculelor peroxid, repararea moleculară și proliferarea celulară în zonele lezate[167].

Deficitul sistemelor antioxidante induce acumularea spontană de SRO în celulă. Creșterea moderată și tranzitorie a SRO nu este letală, detoxifierea fiind posibilă în câteva ore. Afectarea persistentă a

statusului redox celular intervine în inflamația cronică, obezitate, ateroscleroză, diabet zaharat, carcinogeneza, etc.

Interrelația obezitate - stres oxidativ- inflamație cronică

Există mai multe mecanisme prin care obezitatea induce stres oxidativ: oxidarea peroxisomală și mitocondrială a acizilor grași, fosforilarea oxidativă mitocondrială, autooxidarea gliceraldehidei, activarea proteinkinazei C, căilor polioli și hexoaminelor, diminuarea semnificativă a enzimelor antioxidante (SOD, CAT, GPx) și creșterea activității NADPH oxidazelor cu generarea de superoxid, inflamația cronică, hiperleptinemia, generarea postprandială de SRO în dietele bogate în lipide prin alterarea metabolismului oxigenului, disfuncția endotelială (indusă de creșterea SRO și scăderea capacității antioxidante) însoțită de scăderea substanțelor vasodilatatoare (oxid nitric) și creșterea celor vasoconstrictoare (EDCF) favorizând aterogeneza [12, 147].

Cercetări recente evidențiază că disfuncția țesutului adipos în obezitate implică interacțiunea între *semnalizarea prin SRO și inflamație*. Țesutul adipos prin secreția de adipokine (leptina, adiponectina, adiposina, resistina, visfatin, omentin, apelin), citokine (IL6, TNF α , IL1 β), PAI-1, MCP-1, contribuie la apariția unui status inflamator cronic de intensitate redusă, *low grade*, și la creșterea nivelului de SRO, concomitent cu scăderea enzimelor antioxidante (SOD, CAT, GPx), în strânsă corelație cu indexul de masă corporală [4, 21, 168]. Atât TNF α cât și IL6 cresc activitatea enzimelor NOX și producerea de anion superoxid. Acizii grași, microhipoxia din țesutul adipos, SRO inițiază un răspuns proinflamator prin activarea căilor de semnalizare JNK/AP1 și IKK/NF-kB, iar creșterea IL6, TNF α , IL1 β , MIF, MCP-1, leptina, resistina, RPB4, modulează semnalizarea prin insulină și sensibilitatea la insulină în special la nivelul ficatului și mușchilor scheletici [1].

Implicarea stresului oxidativ în complicațiile asociate obezității

Obezitatea se însoțește de o multitudine de complicații: metabolice (insulinorezistență, diabet zaharat tip 2, sindrom metabolic, dislipidemie, hiperuricemie), ateroscleroză, complicații cardiovasculare (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă, vene varicoase, boală coronariană), complicații respiratorii (dispnee, astm bronșic, apnee în somn, sindrom Pickwick), complicații ale aparatului locomotor (reumatism cronic degenerativ, gută, osteoartrită) și cutanate (lipoatrofie, acanthosis nigricans), complicații hepatobiliare (ficatul gras non-alcoolic, litiaza biliară), complicații endocrinologice (scăderea secreției hormonului de creștere, pubertate precoce la fete și întârziată la băieți, sindromul ovarelor polichistice, infertilitate, hipotiroidism), complicații psihologice (depresie, stigmatizare socială), complicații ginecologice și obstetricale (amenoree, infertilitate), complicații oncologice (cancer de colon, ovarian, de endometru, sân)[147].

Obezitatea se asociază frecvent cu *diabetul zaharat tip 2*, afecțiune metabolică caracterizată prin hiperglicemie determinată de producerea hepatică excesivă de glucoză, alterarea secreției de insulină, insulinorezistență și metabolismul anormal al țesutului adipos, în patogenia căreia intervin în strânsă legătură inflamația și stresul oxidativ[185].

Insulinorezistența se însoțește de creșterea producției endogene de glucoză, utilizarea redusă a glucozei la nivel muscular, stocarea ei la nivel hepatic, intensificarea lipolizei. Intensificarea lipolizei și alterarea depozitării trigliceridelor determină creșterea AGL în circulație, urmată de creșterea depozitelor de grăsime ectopică la nivel hepatic și muscular[101]. Reducerea numărului de receptori insulinici și a activității tirozinkinazei, dar mai ales afectarea postreceptor în fosforilarea/defosforilarea modulate de insulină, alterarea beta-oxidării

acizilor grași și acumularea de lipide în miocitele scheletice cu generarea de SRO, alterarea fosforilării oxidative mitocondriale și scăderea producerii de ATP sunt elemente esențiale în instalarea insulinorezistenței. AGL stimulează proteinkinaza C, via acil-CoA și DAG, și prin activarea căilor de semnalizare MAPK, ERK și NF-κB contribuie la instalarea insulinorezistenței[96]. DAG activează TNFα întreținând procesul inflamator iar lipoliza se însoțește derecruțarea de noi macrofage în țesutul adipos, intensificând inflamația, eliberarea de citokine proinflamatorii (IL6, TNFα) și reducerea celor antiinflamatorii (adiponectina).

Hiperglicemia cronică stimulează fosforilarea oxidativă și eliberarea unor cantități crescute de anion superoxid O_2^- la nivelul lanțului transportor de electroni. În cadrul ciclului pentozofosfat în care glucoza este convertită la pentoză, NOX produc NADPH cu eliberarea de H_2O_2 în celulele β-pancreatice și scăderea producerii de ATP, alterarea ADN-ului și generarea de produși finali de glicare avansată. Astfel hiperglicemia determină stres oxidativ, iar inflamația induce schimbări în expresia genelor responsabile de alterarea secreției de insulină și apoptoză[47]. AGL saturați sunt preluați și metabolizați la nivelul țesuturilor periferice în detrimentul glucozei, inducând glucotoxicitate și lipotoxicitate asupra celulelor β-pancreatice. Secreția de insulină stimulată de glucoză este exacerbată de expunerea de scurtă durată la AGL și valori mari ale IMC, contribuind la depozitarea grăsimilor și obezitate. Hiperglicemia cronică determină disfuncția și pierderea celulelor β-pancreatice scăzând sinteza de insulină, în timp ce expunerea cronică la AGL interferează cu canalele de Ca^{2+} , determinând creșterea depozitelor de grăsime la nivelul insulelor pancreatice, afectarea celulelor β-pancreatice, apoptoza acestora și instalarea insulinorezistenței[147].

Creșterea nivelului de glucoză intracelular la nivelul celulelor endoteliale, unde glucoza pătrunde independent de insulină, determină o supraproducție de O_2^- la nivel mitocondrial care depășește capacitatea de

neutralizare a sistemelor antioxidante (MnSOD) și reduce activitatea gliceraldehid-3-fosfatdehidrogenazei (GAPDH), inducând intensificarea metabolismului glucozei prin glicoliză, intensificarea căilor polioli și hexozaminelor, activarea proteinkinazei C, creșterea produșilor de glicare avansată[187]. Excesul de sorbitol generat astfel determină leziuni celulare și activarea căilor inflamatorii p38MAPK și JNK, iar creșterea N-acetilglucozaminei modifică activitatea factorilor de transcripție determinând creșterea PAI-1[4]. Activarea căii AGE determină alterări celulare, fixarea pe receptorii RAGE de la nivelul macrofagelor și celulelor mezangiale determinând eliberarea de factori de creștere și citokine proinflamatorii cu efecte negative asupra endoteliului vascular[186]. Hiperglicemia determină creșterea SRO și în adipocite și eliberarea de citokine proinflamatorii de tipul IL-1 β și PAI-1. Excesul de AGL prezent în obezitate crește stresul oxidativ prin creșterea beta-oxidării acizilor grași cu lanț lungși prin activarea NADPH-oxidazei dependentă de proteinkinaza C, determinând creșterea peroxidării lipidelor și carbonilarea proteinelor. Nivelurile crescute de leptinăși angiotensină II secretate de adipocite generează SRO promovând peroxidarea lipidicăși inflamația[145]. Stresul oxidativ intervine astfel și în apariția complicațiilor diabetului zaharat la pacienții obezi prin disfuncție vasculară, inflamație, tromboză, ateroscleroză.

Sindromul dislipidemic - obezitatea centrală se însoțește de un status inflamator cronic subclinic asociat cu o eliberare crescută de citokine proinflamatorii, TNF α și IL6, care intensifică lipoliza și scad activitatea lipoproteinlipazei, favorizând creșterea nivelului de AGL și sinteza hepatică de trigliceride[192]. Inflamația cronică din obezitate determină scăderea concentrației și a calității HDL, iar creșterea infiltrării cu macrofage a țesutului adipos se însoțește de scăderea nivelului HDL, astfel încât sindromul dislipidemic din obezitate asociază nivele scăzute de HDL și crescute de trigliceride[195]. AGL în exces stimulează sinteza de DAG, activează proteinkinaza C și NADPH

oxidaza generând o supraproducție de SRO la nivelul adipocitelor care în mod normal este neutralizată de apărarea antioxidantă. La pacienții obezi s-a observat o reducere a exprimării atât a sistemelor antioxidante cât și a celor non-enzimatice, excesul de SRO alături de diminuarea sistemelor antioxidante generând stres oxidativ [4,147, 196].

Sindromul metabolic este caracterizat prin: obezitate centrală (cu circumferința taliei peste 88cm la femei și peste 102cm la bărbați), hipertrigliceridemie (trigliceride peste 150 mg/dL), scăderea HDL-colesterol sub 50 mg/dL la femei și sub 40 mg/dL la bărbați, hipertensiune arterială (peste 130/85mmHg), hiperglicemie (glicemia á jeun \geq 100mg/dL /medicație specifică/diagnostic de diabet zaharat tip 2) [47]. În patogenia lui sunt implicate mai multe mecanisme: rezistența la insulină și leptină, excesul de AGL, stresul oxidativ. La nivelul țesutului adipos, eliberarea crescută de AGL stimulează sinteza de DAG, activează proteinkinaza C și NADPH oxidaza, determinând o supraproducție de SRO asociată cu scăderea enzimelor antioxidante[196]. La nivelul adipocitelor perivascularare se eliberează SRO, via NADPH oxidază, care alterează endoteliul vascular și determină vasoconstricție [197]. Adipocitele conțin angiotensinogen și își exercită acțiunea paracrină prin eliberarea locală de angiotensină II și aldosteron care acționează pe receptori specifici prin activarea SRAA. La insulinorezistență contribuie și statusul inflamator cronic indus de eliberarea de citokine proinflamatorii(IL1,IL6,TNF α) din adipociteși macrofagele activate din țesutul adipos, care alături de alte adipokine stimulează producția hepatică de glucoză, VLDL. AGL și citokinele proinflamatorii stimulează sinteza hepatică de fibrinogen, proteina C reactivă și sinteza de PAI-1 la nivelul țesutului adipos, favorizând o stare protrombotică. La pacienții cu sindrom metabolic s-a observat o alterare a fosforilării oxidative mitocondriale însoțită de creșterea nivelului de SRO și scăderea capacității de apărare antioxidantă[196].

Creșterea eliberării de citokine proinflamatorii și SRO contribuie la disfuncția celulelor β -pancreatice urmată de alterarea secreției de insulină și hiperglicemie [197]. Hiperglicemia avansată determină un exces de NADH și FADH₂ și creșterea gradientului de protoni la nivel mitocondrial care sunt transferați oxigenului ducând la apariția de radicali superoxid. La generarea stresului oxidativ contribuie și autooxidarea glucozei, activarea căii polioliol (via activarea aldoreductazei care intră în competiție cu glutatioreductaza determinând generarea deficitară a glutatiorului), glicarea avansată, activarea proteinkinazei C, alterarea metabolizării acidului arahidonic[1,4,197].

Hiperuricemia contribuie la inflamația cronică adipocitară și favorizează lipogeneza în obezitate. Xantioridoreductaza este responsabilă pentru sinteza de acid uric, care crește depozitele de grăsime în adipocite[199]. În timp ce acidul uric extracelular acționează ca un antioxidant puternic, acidul uric intracelular este un prooxidant ce stimulează NADPHoxidaza crescând stresul oxidativ intracelular, induce disfuncție mitocondrială și reduce nivelul de ATP[200].

Obezitatea influențează major evoluția *bolilor cardiovasculare*, excesul ponderal fiind un predictor de risc cardiovascular. Nivelurile scăzute ale HDL, creșterea LDL și a trigliceridelor determină generarea de SRO la nivel endotelial, iar scăderea paraoxonasei-1 se însoțește de reducerea efectelor antiaterogenice, antioxidante și antiinflamatoare ale HDL. Activarea sistemului NOX, SRAA și stimularea eliberării de citokine proinflamatorii generează SRO care determină apoptoza celulelor endoteliale și scăderea eliberării de oxid nitric, vasoconstricția favorizând instalarea hipertensiunii arteriale[202,203].

Obezitatea este un factor de risc major în declanșarea *carcinogenezei* și progresia tumorală via inflamația cronică (care se însoțește de producerea de radicali liberi și scăderea apărării antioxidante, generând stres oxidativ și creând un micromediu favorabil dezvoltării celulelor maligne), hipoxia locală din țesutul adipos care

favorizează angiogeneza, interacțiunile complexe care se stabilesc între căile de semnalizare ale adipokinelor (leptină, adiponectină), hiperinsulinemia. Cancerul endometrial, adenocarcinomul colorectal, cancerul mamar, pancreatic, prostatic, renal, tiroidian, sunt frecvent întâlnite la pacienții obezi alături de diverse tipuri de leucemii, limfoame maligne non-Hodgkin, mielom multiplu [204-206].

Inflamația cronică a căilor respiratorii este responsabilă de producerea stresului oxidativ la pacienții *astmatici*, fiind implicate dezechilibrul adipokinelor, scăderea apărării antioxidante, *apneea în somn*[207,208].

Obezitatea se însoțește frecvent de afectare hepatică sub forma ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) și a *steatozei hepatice non-alcoolice*(NASH). Disfuncția hepatică, caracterizată prin acumularea de trigliceride intrahepatic, este asociată cu alterarea metabolismului glucozei, acizilor grași, lipoproteinelor și insulinoresistentă, hiperglicemia fiind un factor important care contribuie la acumularea lipidelor intrahepatice. Catabolizarea intensă a acizilor grași în hepatocite induce un flux excesiv de electroni la nivelul lanțului transportor de electroni mitocondrial care depășește capacitatea oxidativă mitocondrială și stimulează oxidarea microsomală și peroxisomală a grăsimilor, determinând o supraproducție de SRO, stres oxidativ și alterări celulare prin scăderea nivelului de ATP, NAD și glutation. Hiperglicemia crește nivelul SRO agravând stresul oxidativ [147,209,210]. Citokinele proinflamatorii (IL6, TNF α), adipokinele (leptina, adiponectina, rezistina), disbiozele intestinale, activarea celulelor stelate și a factorilor profibrotici, contribuie și ele la disfuncția hepatică.

Anemia inflamatorie cronică - obezitatea se însoțește de creșterea nivelului stresului oxidativ și de un status inflamator cronic, care prin intermediul citokinelor proinflamatorii stimulează sinteza de hepcidina la nivelul hepatocitului determinând blocarea fierului în macrofage și inhibarea

absorbției intestinale a fierului, contribuind astfel la apariția unui sindrom anemic de cauza inflamatorie. Mecanismul de producere al anemiei este mixt fiind reprezentat de: alterarea metabolismului intracelular al fierului, via eliberarea citokinelor proinflamatorii în cadrul inflamației cronice (IL1, IL6, TNF α) asociată cu creșterea nivelului de specii reactive de oxigen; scăderea duratei de viață a hematiilor prin creșterea fagocitozei ca urmare a stimulării sistemului macrofagic în inflamația cronică; scăderea producției de eritrocite și un răspuns eritropoietic inadecvat pentru compensarea duratei scăzute de viață a hematiilor (urmare a scăderii secreției de eritropoietină prin acțiunea inhibitorie a citokinelor proinflamatorii IL1, IFN γ , IFN β , TNF α)(17); un grad variabil de hemoliză.

Nivelul crescut de IL6 și creșterea depozitelor de fier la nivel hepatic stimulează producția hepatocitară de hepcidină care se leagă de ferroportină la nivelul suprafeței de absorbție a enterocitelor precum și la nivelul membranei plasmatică a macrofagelor, determinând internalizarea și degradarea ferroportinei. Fierul este depozitat în macrofage sub formă de feritină, iar eritrocitele sunt distruse prematur de către macrofagele activate. Rezultatul intervenției acestor mecanisme este scăderea producției de eritropoietină, reducerea fierului seric și a fierului din precursorii eritrocitari, în prezența unor rezerve crescute de fier, reducerea moderată a duratei de viață a hematiilor (80-90 de zile) în lipsa unei creșteri compensatorii a producției de eritrocite. De multe ori, pacienții cu obezitate asociază și alte comorbidități: boli inflamatorii cronice (colagenoze, boli inflamatorii cronice intestinale, tuberculoza, endocardită subacută, supurații cronice, osteomielită, micoze sistemice), neoplazii (limfoproliferari, carcinoame), diabet zaharat, boala cronică de rinichi, sepsis, care augmentează suplimentar statusul inflamator cronic și creșterea nivelului de stres oxidativ prezente în obezitate. Explorarea biologică evidențiază o anemie moderată, normocromă normocitară în aproximativ două treimi din cazuri, sau hipocromă microcitară în restul cazurilor. Valoarea hemoglobinei, hematocritului și numărul de eritrocite sunt moderat scăzute, indici eritrocitari (VEM, HEM, CHEM) și aspectul frotiului de sânge periferic evidențiază hematii normocrome, normocitare sau hipocrome, microcitare. Sideremia este de obicei scăzută, CTLF normală sau scăzută, coeficientul de saturare a transferinei este sub 20%, feritina serică este normală sau crescută,

receptorii solubili de transferina au un nivel normal sau scazut, reticulocitele sunt scăzute, reactanții de fază acută (fibrinogen, proteina C reactiva, transferina, amiloid seric A) sunt crescuti. Medulograma evidențiază celularitate normală, hiperplazie eritroidă moderată, scăderea sideroblaștilor și creșterea cantității de hemosiderină în macrofage (colorația Perls).

Obezitatea poate induce disfuncție renală, stresul oxidativ fiind corelat cu *glomerulopatia* indusă de obezitate[211].

Creșterea greutateii corporale influențează *fertilitatea* atât la bărbați cât și la femei. Creșterea producției de steroizi în foliculii ovarieni determină creșterea citocromului P450 și a nivelului SRO, stresul oxidativ fiind asociat cu preeclampsia, endometrioza, ovarul polichistic[212]. La bărbați SRO alterează membrana spermatozoizilor reducând mobilitatea acestora și abilitatea de afuziona ovocitul, sau pot altera direct ADN-ul spermatozoizilor compromițând genomul patern ce contribuie la formarea embrionului [147,213].

Studiu personal

Studii recente arată că statusul inflamator cronic persistent de mică intensitate și stresul oxidativ intervin atât în patogenia obezității cât și în alterarea căii de semnalizare insulinice, instalarea insulinorezistenței, a hiperglicemiei cronice, creșterea nivelului de acizi grași liberi și a sintezei hepatice de trigliceride, favorizând instalarea complicațiilor asociate obezității: complicații metabolice (diabet zaharat tip 2, dislipidemie, sindrom metabolic, hiperuricemie), cardiovasculare (ateroscleroză, boală coronariană ischemică, hipertensiune arterială), hepatice, hematologice, etc. [147, 229, 230, 237, 239].

Intr-un *studiu personal* care a inclus 105 pacienți cu diverse grade de obezitate diagnosticați conform criteriilor OMS (consimțământ informat semnat), având avizul Comisiei de Etică și Deontologie Universitară și Științifică a UMF din Craiova nr. 40/27.03.2018, am evaluat posibilele corelații existente între inflamația cronică, stresul oxidativ și complicațiile/comorbiditățile existente la acești pacienți.

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați clinico-biologic prin: anamneză, examen clinic complet pentru evaluarea gradului obezității și a comorbidităților, evaluarea tensiunii arteriale, evaluare aparametrilor antropometrice (înălțime, greutate corporală, indice de masă corporală, circumferința taliei, indicii talie-înălțime) și a condiției fizice, disponibilitatea de a-și schimba stilul de viață și de a participa activ în managementul greutății. Au fost evaluați hematologic, biochimic,

metabolic, hormonal, din punct de vedere al markerilor inflamatori și a nivelului de stres oxidativ (prin determinări FORT și FORD). Am utilizat și un lot martor care a inclus 30 persoane sănătoase cu caracteristici demografice asemănătoare din punct de vedere al vârstei și sexului, fără alte condiții care să modifice statusul redox.

Pacienții au fost repartizați în funcție de vârstă, sex, mediul de proveniență, gradul obezității, comorbidități, complicații metabolice asociate, tipul de tratament administrat (regim igienico-dietetic: alimentație, activitate fizică, tratament medicamentos, tratamentul afecțiunilor asociate/complicațiilor metabolice), evoluția sub tratament.

Diagnosticul de obezitate a fost stabilit conform criteriilor OMS, pe baza indicelui de masă corporală IMC (înălțimea și greutatea corporală fiind măsurate cu o scală standard) calculat ca raport dintre greutatea exprimată în kilograme și pătratul înălțimii calculate în metri.

$$\text{IMC} = \text{greutatea corporală (kg)} / \text{pătratul înălțimii (m}^2\text{)}$$

$$\text{IMC} = 30,0\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2 \text{ obezitate grad I}$$

$$\text{IMC} = 35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2 \text{ obezitate grad II}$$

$$\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2 \text{ obezitate grad III}$$

Pentru evaluarea obezității abdominale (care apreciază indirect adipozitatea viscerală, un predictor de risc cardio-metabolic) a fost determinată circumferința taliei, valorile normale fiind considerate sub 80 cm pentru femei și sub 94 cm pentru bărbați. Valori între 80-88cm pentru sexul feminin și între 94-102cm pentru sexul masculin relevă un risc intermediar, iar peste 88cm la femei și peste 102cm la bărbați atestă un risc cardiovascular crescut.

Evaluarea biologică a constat în:

Evaluarea parametrilor *hematologici*: valoarea hemoglobinei, numărului de hematii, hematocritului, indicilor eritrocitari (MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, RDW-SD), număr de leucocite, formulă leucocitară, număr de trombocite, MPV, PCT, PDW, PLCR. Parametrii hematologici au fost analizați utilizând un analizor SYSMEX XN-450/analizor

automatBM 800,avândla bază valorile normale stabilite și anume: Hb = 13.0-15.5 g/dL, Ht = 38.0 - 48.0%, număr hematii = $4.5-5.5 \times 10^6$ /mmc, MCV = 80.00-95.00 fL, MCH = 28.00-32.00pg, MCHC = 320-360 g/L, RDW-CV = 11.00-16.00%, RDW-SD = 50-100fL, număr de leucocite = $4.0-9.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, NS = 45-75%, E = 0-3%, B = 0-1%, Lf = 20-45%, Mo= 2-8%, număr trombocite = $150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$, MPV = 6.50-12.00 fL, PCT=1.1-4.0%, PDW = 15.00-17.00%, PLCR = 11.0 - 45.0%.

Evaluarea parametrilor *metabolici*: glicemie, HbA1c, profil lipidic (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride), acid uric seric, a avut la bază valorile normale stabilite utilizând un analizor KONELAB 601 și anume: glicemia - valori normale cuprinse între 70-110 mg/dl, colesterol total - valori normale cuprinse între 120-200 mg/dl, HDL-colesterol - valori normale cuprinse între 40-75 mg/dl, trigliceride - valori normale cuprinse între 35-150 mg/dl, acid uric seric - valori normale cuprinse între 3,5-6,7 mg/dl. Hemoglobina glicată (HbA1c) a fost determinată din sânge recoltat pe EDTA prin metoda imunoturbidimetrică, interpretarea rezultatelor conform ADA fiind: normal: 4,8-5,6%; risc crescut pentru diabet: 5,7-6,4%; diabet zaharat \geq 6,5%; ținta terapeutică la pacienții diabetici fiind \leq 7%.

Evaluarea parametrilor *biochimici*: transaminaze (GPT, GOT), bilirubina totală, directă și indirectă, uree serică, creatinina serică,microalbumina urinară, a fost realizată utilizând un analizor spectrofotometric KONELAB 601, valorile normale fiind: GPT = 2-55u/l, GOT = 5-34u/l, BRT = 0,20-1,20 mg/dl, BRD = 0.0-0,5 mg/dl, uree serică = 21-43 mg/dl, creatinina serică = 0,20-1,20mg/dl. Rata filtrării glomerulare a fost estimată (RFGe) utilizând formula MDRD.

Evaluarea *markerilor inflamatori*: proteina C reactivă (ca indicator indirect al IL-6) și feritina serică au fost determinate utilizând un analizor ARCHITECT 4000 valorile normale fiind 0-0,5mg/dL pentru proteina C reactivă, respectiv 10-291 ng/mL pentru feritina serică, iar fibrinogenul a fost determinat utilizând un analizor SYSMEX 2500, valoarea normală

fiind între 170-420 mg/dL. Numărul de leucocite, raportul neutrofile/limfocite NLR, numărul de monocite, raportul monocite/limfocite MLR, raportul trombocite/limfocite PLR, volum mediu plachetar/număr trombocite MPV/PLT au fost determinate pornind de la hemoleucogramă, iar VSH-ul utilizând un stativ gradat, valoarea de referință fiind 4-9mm(1h), respectiv 8-18mm(2h). Systemic Immune-Inflammation Index SII a fost calculat ca produs între NLR și număr trombocite (Neutrofile x Trombocite /Limfocite).

Evaluarea *hormonală* a constat în dozarea valorii insulinei, indicelui HOMA și în cazuri selecționatea nivelul seric al leptinei și adiponectinei. Pentru determinarea insulinei s-a folosit tehnica imunoenzimatică de detecție cantitativă în fază solidă - ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), intervalul biologic de referință fiind între 1,1-17,0 microUI/ml.

Indicele HOMA a fost calculat utilizând formula: glicemie x insulină /405, valorile sub 2 fiind considerate normale, peste 2 posibilă rezistență la insulină, iar peste 2,5 probabilitate crescută de rezistență la insulină.

Leptina și adiponectina au fost determinate din ser prin metoda ELISA. Intervalul de referință pentru leptină în funcție de IMC a fost: <10ng/ml (IMC<19 kg/m²), între 2,1-24,2ng/ml (IMC:19-24,9 kg/m²), între 5,1-50,4ng/ml (IMC:25-29,9 kg/m²), între 10,6-105 ng/ml (IMC: 30-34,9 kg/m²), între 22-141 ng/ml (IMC ≥35 kg/m²), iar pentru adiponectină între 4-19,4μg/ml, în funcție de valorile obținute putând să se evalueze riscul pentru rezistența la insulină și ateroscleroză astfel: peste 10 - risc scăzut, între 7-10 risc intermediar, între 4-7 risc crescut, sub 4- risc foarte mare.

Electrocardiograma a fost efectuată la toți pacienții, iar ecografia abdominală la cazuri selecționate.

Evaluarea *nivelului stresului oxidativ* a fost realizată din sânge capilar utilizând un analizor CR 3000, prin testul FORT

(FreeOxygenRadicalsTesting) pentru determinarea SRO, iar capacitatea antioxidantă totală prin testul FORD (FreeOxygenRadicals Defence). Probele au fost realizate în duplicat, conform protocolului furnizat de către firma producătoare a kiturilor.

Datele obținute au fost prelucrate statistic, nivelul de semnificație statistică fiind prezentat ca valoare P, luând în calcul o valoare $P < 0.05$.

Caracteristici socio-demografice

Lotul de studiu a fost reprezentat de 105 pacienți diagnosticați cu obezitate, repartitia pe decade de vârstă fiind următoarea (Fig.1):

- 1 pacient (0.97%) a fost încadrat în decada de vârstă 20-29 ani
- 2 pacienți (1.90%) au fost încadrați în decada de vârstă 30-39 ani
- 9 pacienți (8.57%) au fost încadrați în decada de vârstă 40-49 ani
- 24 pacienți (22.85%) au fost încadrați în decada de vârstă 50-59 ani
- 47 pacienți (44.76%) au fost încadrați în decada de vârstă 60-69 ani
- 19 pacienți (18.10%) au fost încadrați în decada de vârstă 70-79 ani
- 3 pacienți (2.85%) au fost încadrați în decada de vârstă 80-89 ani

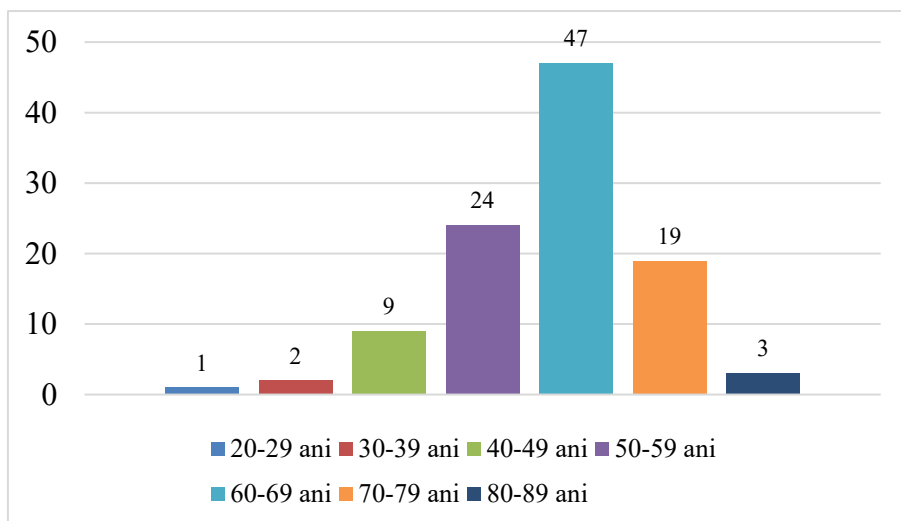


Fig.1 Repartitia pacienților cu obezitate în funcție de grupa de vârstă

Vârsta medie în lotul de studiu a fost de 61.83 ± 10.26 ani, obezitatea afectând însă toate grupele de vârstă, cu limite cuprinse între 24 și 82 de ani. Aproape jumătate dintre pacienți s-au situat în decada de vârstă 60-69 ani, iar aproape un sfert s-au dispus în grupa de vârstă 50-59 ani. Datele noastre sunt concordante cu literatura de specialitate care raportează un peak al obezității între decadele de vârstă 55-69 ani [241].

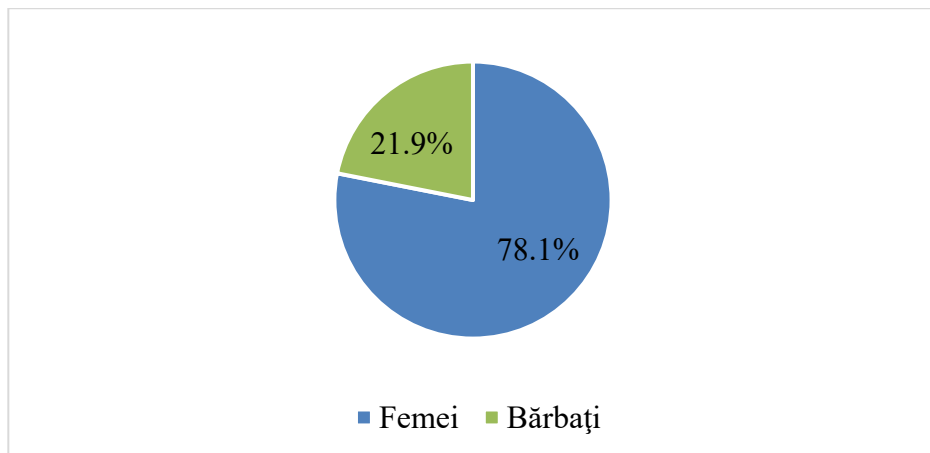


Fig.2. Repartiția pe sexe a pacienților cu obezitate

Excesul ponderal a fost mai frecvent întâlnit la femeii (78,1%) versus bărbați (21,9%), cu un raport F/B de 3.56/1, date care pledează pentru o incidență mai mare a obezității la sexul feminin în țara noastră comparativ cu cele din studiul MONICA care a arătat că obezitatea afectează 22% dintre femeile și 15% dintre bărbații din Europa [9]. Rezultatele noastre sunt concordante cu date din studii de cohortă în care s-a demonstrat o prevalență mai crescută a obezității la femeii versus bărbați [242]. Vârsta medie a pacienților de sex feminin și a celor de sex masculin care au participat la studiu a fost similară. Lotul martor a inclus 30 persoane non-obeze cu o vârstă medie de $44,60 \pm 18,76$ ani, 70% fiind de sex feminin.

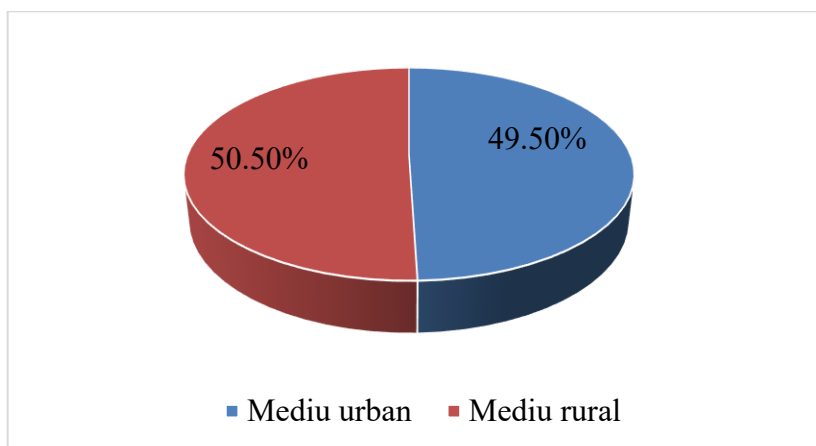


Fig. 2 Repartiția pacienților în funcție de mediul de proveniență

Mediul de proveniență	Femei	Bărbați	Total
Urban	36	16	52
Rural	46	7	53
Total	82	23	105
			P=0.029

Tabel 1. Repartiția femeii vs. bărbat în funcție de mediul de proveniență

Proveniența pacienților obezi a arătat o incidență aproximativ egală în mediul rural comparativ cu mediul urban (50,50% vs. 49,50%), existând o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește repartiția în funcție de mediul de proveniență și gen, femeile cu obezitate provenind mai ales din mediul rural. Rezultatele derivate din studiul NHANES arată că prevalența obezității este mai crescută în zonele non-metropolitane comparativ cu marile metropole (43% vs. 35%)[242].

A existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește repartiția pe mediu de proveniență în funcție de sex, femeile cu obezitate provenind mai ales din mediul rural (P=0.029)(Tabel 1).

Caracteristici antropometrice

Mai mulți parametri și măsurători antropometrice incluzând înălțimea, greutatea corporală, indicele de masă corporală, circumferința taliei, raportul circumferință abdominală/înălțime au fost utilizate pe scară largă pentru evaluarea stării nutriționale și a capacității de predicție a riscului cardio-metabolic

Valoarea medie a IMC în lotul de studiu a fost $35.66 \pm 3.76 \text{ kg/m}^2$. Nu au existat diferențe semnificative statistic între valoarea medie a IMC la femei și bărbați ($P=0.274$)(Tabel 2).

Valoarea IMC	Femei	Bărbați
Medie	35.87	34.89
Deviație standard	3.88	3.26
Eroare standard a mediei	0.42	0.68
Total subiecți	82	23
		P=0.274

Tabel 2. Valoarea IMC la femei vs. bărbați

Distribuția pacienților pe grade de obezitate a fost următoarea (Fig.3):

- 54pacienți(51.40%) au prezentat obezitate grad I
- 35pacienți (33.30%) au prezentat obezitate grad II
- 16 pacienți (15.30%) au prezentat obezitate grad III

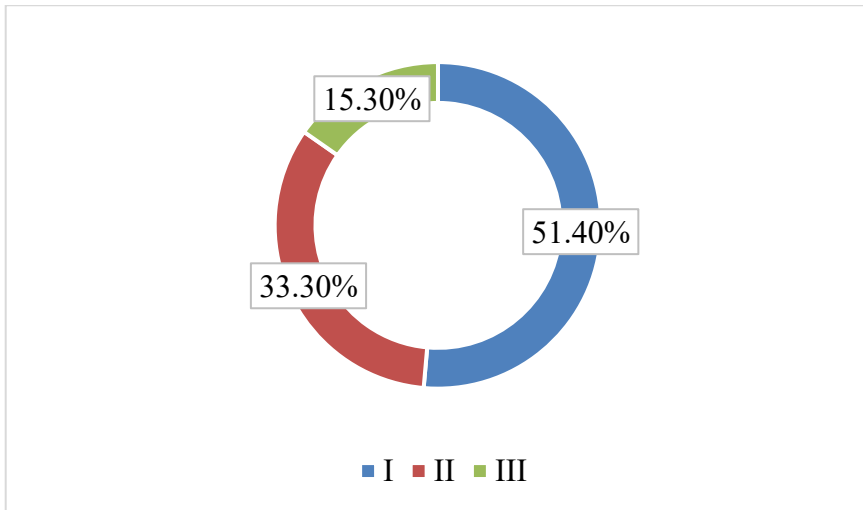


Fig.3 Repartiția pacienților în funcție de gradul obezității

Mai mult de jumătate dintre pacienții incluși în studiu au prezentat obezitate de grad I(51,40%), o treime au avut obezitate de grad II (33.30%), un procent mai redus prezentând obezitate de grad III (15.30%), date concordante cu cele din literatura de specialitate[243], fără a exista diferențe semnificative statistic în ceea ce priveșterepartiția pe grade de obezitate între femeii șibărbați.

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce priveștere partiția pe grade de obezitate între femeii șibărbați (P=0.493)(Tabel 3).

Grad obezitate	Femei	Bărbați	Total
I	40 (42.17) [0.11]	14 (11.83) [0.40]	54
II	28 (27.33) [0.02]	7 (7.67) [0.06]	35
III	14 (12.50) [0.18]	2 (3.50) [0.65]	16
Total	82	23	105
			P=0.493
Tabel. 3 Repartiția pe grade de obezitatefemeii vs. bărbați			

Valoarea medie a circumferinței abdominale a pacienților incluși în analiza statistică a fost de 106.44 ± 13.10 cm. Circumferința abdominală a fost similară între femei și bărbați, neexistând diferențe semnificative statistic în ceea ce privește această variabilă ($P=0.063$)(Tabel 3.3.4).

Valoarea medie a raportului dintre circumferința abdominală și înălțime a fost de 0.65 ± 0.08 .

Circumferință abdominală	Femei	Bărbați
Medie	105.18	110.91
Deviație standard	12.10	15.67
Eroare standard a mediei	1.33	3.26
Total subiecți	82	23
		P=0.063
Tabel 4. Circumferința abdominală în funcție de sex		

În ceea ce privește circumferința abdominală în funcție de gradul de obezitate și sex, nu au existat diferențe semnificative statistic între femei și bărbați între pacienții cu gradul I de obezitate (99.00 ± 5.14 cm versus 101.92 ± 6.21 cm, $P=0.085$) sau cu gradul III de obezitate (123.71 ± 15.24 cm versus 141.50 ± 2.12 cm, $P=0.138$). Am observat o tendință a bărbaților de a avea circumferința abdominală mai crescută în raport cu femeile (Fig.3.3.5).

Am constatat o diferență semnificativă statistic pentru circumferința abdominală pentru gradul II de obezitate, bărbații având o circumferință abdominală mai crescută în comparație cu femeile (120.14 ± 14.71 cm versus 104.75 ± 7.37 cm, $P=0.0004$)(Fig.3.3.6).

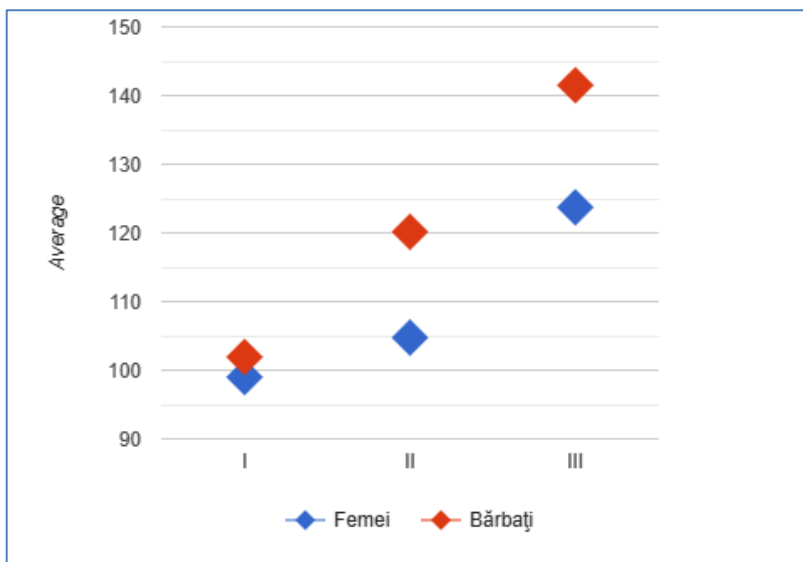


Figura 5. Circumferința abdominală în funcție de sex și gradul de obezitate

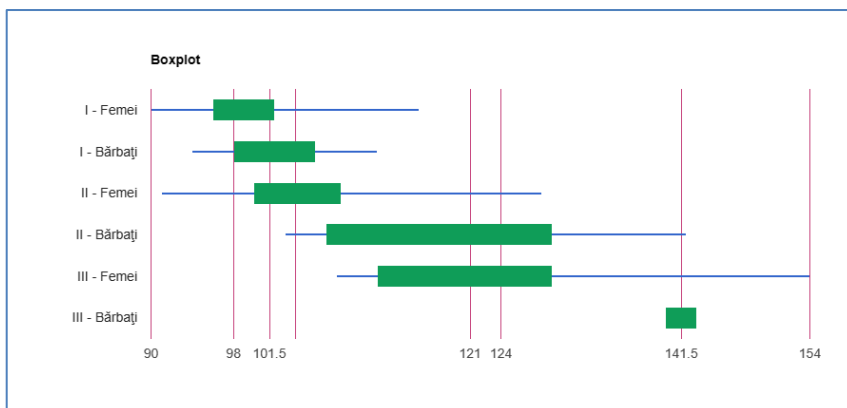


Figura 6. Circumferința abdominală în funcție de gradul de obezitate la femei vs. Bărbați

De asemenea, am observat că raportul între circumferința abdominală și înălțime a fost similar între femei și bărbați, fără a putea pune în evidență diferențe semnificative statistice ($P=0.824$) (Tab.5)

Raport circumferință abdominală/înălțime	Femei	Bărbați
Medie	0.64	0.64
Deviație standard	0.07	0.07
Eroare standard a mediei	0.00	0.01
Total subiecți	82	23
		P=0.824

Tabel 5. Raport circumferință abdominală/înălțime în funcție de sex

Au existat diferențe semnificativ statistice între bărbați și femei în ceea ce privește raportul circumferință abdominală și înălțime în funcție de gradul de obezitate. Astfel, bărbații diagnosticați cu obezitate grad II au avut un raport (circumferință abdominală/înălțime) mai crescut în comparație cu femeile cu același grad de obezitate (0.6914 ± 0.0508 vs. 0.6479 ± 0.0445 , $P=0.038$) (Fig. 7).

Raportul circumferință abdominală/înălțime a fost similar între femei și bărbați pentru gradul I de obezitate (0.6095 ± 0.0352 vs. 0.5993 ± 0.0379 , $P=0.3633$) și pentru gradul III de obezitate (0.7686 ± 0.0993 versus 0.8100 ± 0.0424 , $P=0.5785$) (Fig. 8).

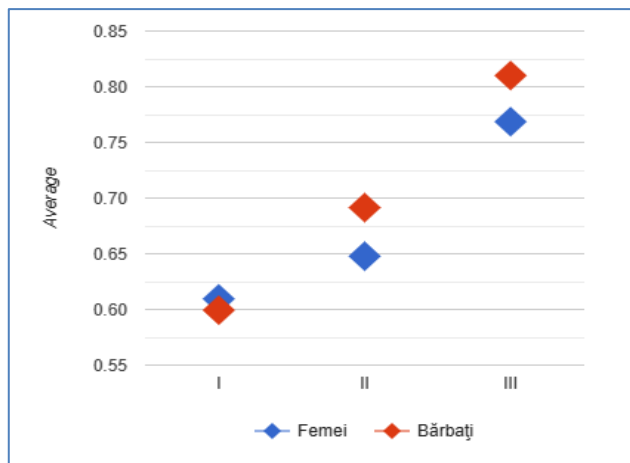


Figura 7. Raport circumferință abdominală/ înălțime în funcție de gradul de obezitate și sex

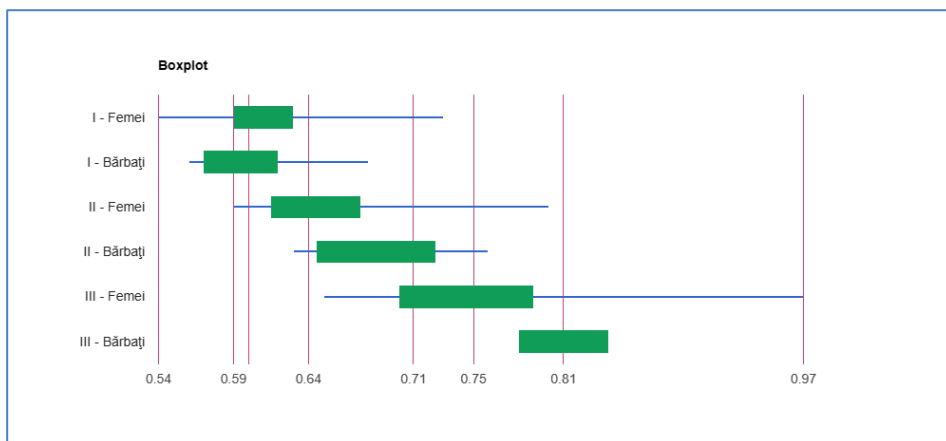


Figura 8. Raport circumferința abdominală / înălțime la femei vs. Bărbați

Analiza parametrilor antropometrici a arătat că pacienții cu obezitate au avut o medie a IMC și o circumferință abdominală mai mari comparativ cu lotul martor, fiind similare pentru bărbați și femei. A existat o tendință ca bărbații să aibă o circumferință abdominală mai mare decât femeile ($P = 0.06$), date concordante cu cele din literatură care arată o prevalență mai crescută a obezității centrale și implicit a circumferinței abdominale la bărbați comparativ cu femeile [244,245]. Pentru a clarifica relația dintre circumferința abdominală și gen am analizat valoarea circumferinței abdominale pe grade de obezitate și am observat că bărbații cu obezitate de gradul II au avut o circumferință abdominală semnificativ mai mare comparativ cu femeile ($P < 0.001$).

Am observat diferențe semnificative statistice între sexul masculin și cel feminin în ceea ce privește raportul circumferință abdominală/înălțime în funcție de gradul de obezitate, bărbații cu obezitate grad II având un raport circumferință abdominală/înălțime mai crescut comparativ cu femeile cu același grad de obezitate ($P = 0.038$), raportul fiind similar între femei și bărbați pentru obezitatea de grad I și III.

Comorbidități/complicații asociate obezității

Obezitatea se asociază frecvent cu comorbidități și complicații. Datele din literatura de specialitate confirmă asocierea obezității cu dislipidemia, diabetul zaharat tip 2, hipertensiunea arterială, boala coronariană ischemică[246]. În lotul nostru de studiu peste trei sferturi dintre pacienții obezi au prezentat sindrom metabolic, peste jumătate - hipertensiune arterială primară, aproape jumătate - anemie, peste o treime - dislipidemieși/sau diabet zaharat tip 2, aproximativ o treime - steatoză hepatică și boală coronariană ischemică, iar un sfert, hiperuricemie. Prevalența sindromului metabolic, dislipidemiei, diabetului zaharat tip 2, bolii coronariene ischemice șihiperuricemiei au fost similare la femei și bărbați. Am înregistrat o prevalență semnificativ mai crescută a anemiei ($P = 0.008$) și steatozei hepatice ($P = 0.001$) la sexul feminin. Frecvența hipertensiunii arteriale primare a fost mai mare la sexul masculin ($P = 0.03$), rezultat confirmat și de un studiu epidemiologic care a evaluat 104 milioane pacienți, cu vârste între 30-79 ani, pe o durată de 30 ani [247].

Un număr semnificativ de pacienți diagnosticați cu obezitate din lotul nostru de studiu a prezentat comorbidități cardiometabolice, dar și alte patologii asociate (Fig.9):

- 82 de pacienți(78.09%) au prezentat sindrom metabolic
- 60 de pacienți(57.14%) au prezentat hipertensiune arterială
- 50 de pacienți (47.61%) au prezentat anemie
- 41 de pacienți (39.04%) au prezentat dislipidemie
- 36 de pacienți (34.28%) au prezentat diabet zaharat de tip 2
- 31 de pacienți (29.52%) au prezentat steatoză hepatică
- 30 de pacienți (28.57%) au prezentat boală coronariană ischemică
- 27 de pacienți (25.71%) au prezentat hiperuricemie

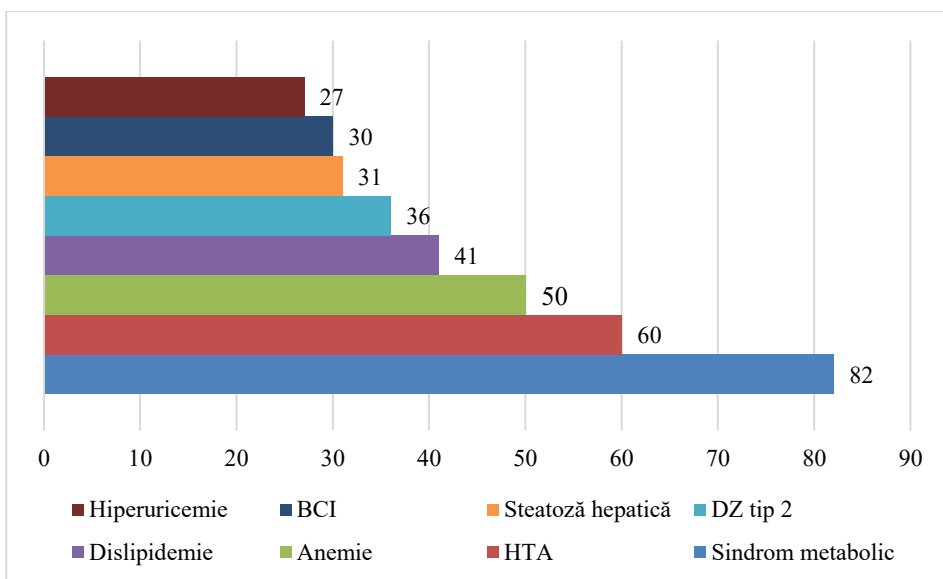


Fig. 9. Repartiția pacienților cu obezitate în funcție de prezența comorbidităților

În ceea ce privește distribuția comorbidităților în funcție de sex, prevalența sindromului metabolic, dislipidemiei, diabetului zaharat de tip 2, bolii coronariene ischemice și hiperuricemiei a fost similară între bărbați și femei (Tabel 6). Sexul feminin a avut o prevalență semnificativ statistic mai crescută a anemiei (54.87% versus 21.74%, $P=0.0084$) și steatozei hepatice (35.36% versus 8.69%, $P=0.0182$) comparativ cu sexul masculin. Sexul masculin a înregistrat o prevalență mai crescută a hipertensiunii arteriale în raport cu sexul feminin (78.26% versus 51.22%, $P=0.0307$).

Comorbidități	Femei		Bărbați		P
	Număr	Procent %	Număr	Procent %	
Sindrom metabolic	66	80.49	16	69.56	0.2671
HTA	42	51.22	18	78.26	0.0307
Anemie	45	54.87	5	21.74	0.0084
Dislipidemie	35	42.68	6	26.08	0.2262
DZ tip 2	30	36.58	6	26.08	0.4582
Steatoză hepatică	29	35.36	2	8.69	0.0182
BCI	25	30.49	5	21.74	0.6020
Hiperuricemie	21	25.61	6	26.08	1.0000
Tabel 6. Repartiția comorbidităților în funcție de sex					

Valoarea medie a tensiunii arteriale sistolice în grupul de studiu a fost de 135.05 ± 11.94 mmHg, iar valoarea medie a tensiunii arteriale diastolice a fost 79.19 ± 7.63 mmHg.

De menționat că aproape jumătate dintre pacienții incluși în studiu erau în tratament cu hipolipemiente, un sfert cu allopurinol, aproximativ 20% cu antidiabetice și 10% cu antihipertensive. În ceea ce privește stilul de viață 80% dintre pacienții obezi au raportat o dietă hipercalorică, 40% hiperlipidică și aproape 20% hiperglucidică; 80% dintre pacienți erau sedentari.

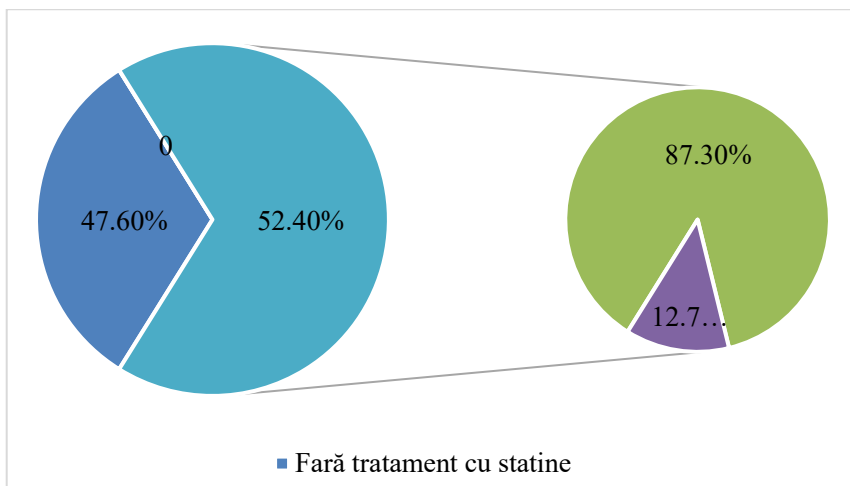


Figura 10. Repartiția pacienților obezi în funcție de tratamentul hipolipemiant administrat

În ceea ce privește tratamentul subiecților cu obezitate și diabet zaharat de tip 2 asociat (n=36), 19 pacienți erau în tratament cu antidiabetice orale ca monoterapie, 1 pacient era în tratament doar cu insulină, 1 pacient avea în schema de tratament insulină și antidiabetice orale, iar restul pacienților urmau doar măsuri igienico-dietetice (Fig.11).

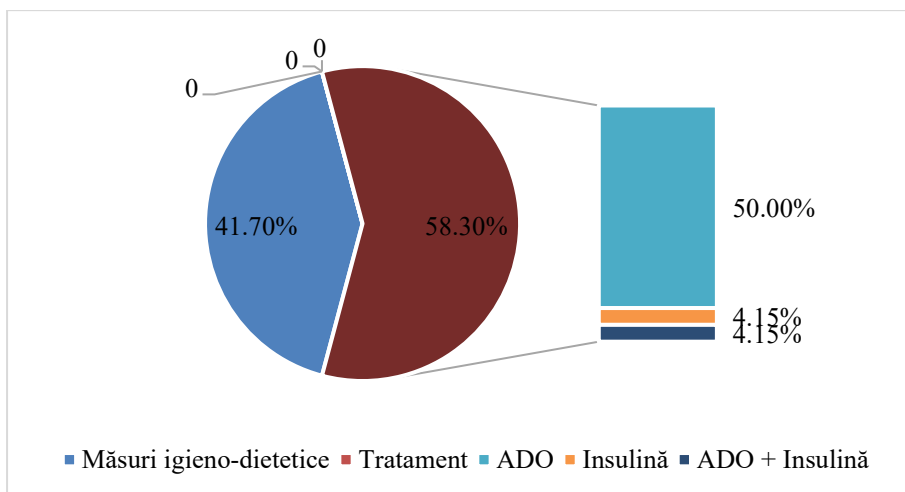


Figura 11. Repartiția pacienților obezi în funcție de tratamentul antidiabetic administrat

Caracteristici socio-demografice și antropometrice

Caracteristicile socio-demografice și antropometrice ale lotului de studiu și ale lotului martor sunt prezentate în Tabelul 7.

Pacienții cu obezitate au fost mai vârstnici decât subiecții înrolați în grupul martor ($P=0.0004$).

Distribuția pe sexe între lotul de pacienți cu obezitate și lotul martor a fost similară, fără a putea fi puse în evidență diferențe semnificative statistic între repartiția pe gen ($P=0.4651$).

Valorile IMC, circumferinței abdominale și raportului circumferință abdominală/înălțime au fost mai crescute în lotul de studiu versus lotul de subiecți sănătoși, existând o diferență înalt semnificativă statistic între cele două grupuri cu privire la aceste variabile ($P<0.0001$).

Variabile	Lot de studiu	Lot martor	P
Vârstă medie (ani)	61.83 ± 10.26	44.60 ± 18.76	0.0004
Sex (M/F)	23/82	9/21	0.4651
IMC (kg/m ²)	35.66 ± 3.76	24.56 ± 1.78	<0.0001
CA (cm)	106.44 ± 13.10	96.38 ± 3.76	<0.0001
Raport CA/înălțime	0.65 ± 0.08	0.57 ± 0.02	<0.0001

Tabel 7. Caracteristici socio-demografice și antropometrice

Caracteristici hematologice și inflamatorii

Parametrii hematologici și inflamatorii sunt prezentați comparativ lot control versus lot martor în Tabelul 8.

Nu au existat diferențe semnificative statistic ($P>0.05$) între lotul de pacienți obezi și lotul de indivizi sănătoși în ceea ce privește variabilele hematologice (leucocite, neutrofile, limfocite, monocite, trombocite) sau inflamatorii derivate din valorile hemogramei (NLR, MLR, PLR, MPV/PLT și SII). Valoarea hemoglobinei a fost, însă, semnificativ mai scăzută la pacienții cu obezitate în raport cu voluntarii sănătoși ($P=0.01$).

Au existat diferențe înalt semnificative statistic în ceea ce privește parametrii inflamatori clasici. În lotul de subiecți cu obezitate, am pus în evidență valori notabil crescute ale VSH la 1h ($P<0.0001$) și VSH la 2h ($P<0.0001$), fibrinogenului ($P<0.0001$), proteinei C-reactive ($P<0.0001$) și feritinei ($P<0.0001$) raportat la grupul de subiecți fără obezitate asociată (Tabel 8):

Variabile	Lot de studiu	Lot martor	P
Leucocite/mm ³	7675.62 ± 5689.99	6930.00±1240.18	0.4783
Neutrofile/mm ³	4999.24±3910.94	4545.30±841.41	0.5298
Limfocite/mm ³	2178.40±2198.82	1942.63±374.01	0.5606
Monocite/mm ³	536.26±354.31	447.60±113.98	0.1801
Hemoglobină (g/dL)	12.42 ± 1.82	13.27 ± 1.01	0.0160
Nr.trombocite/mm ³	276366.67±70188.16	272656.19±111793.16	0.8636
VSH 1h (mm)	32.10 ± 16.91	5.73 ± 1.77	<0.0001
VSH 2h (mm)	57.24 ± 23.58	11.46 ± 3.55	<0.0001
Fibrinogen (mg/dL)	400.06 ± 43.56	267.96 ± 37.26	<0.0001
PCR (mg/dL)	6.56 ± 0.95	3.24 ± 0.59	<0.0001
Feritină (ng/mL)	321.00 ± 42.67	158.60 ± 60.09	<0.0001
NLR	2.58 ± 1.44	2.35±0.22	0.3905
MLR	0.27 ± 0.12	0.23±0.05	0.0829
PLR	154.32 ± 77.07	144.10±32.41	0.4809
MPV/PLT	0.04 ± 0.02	0.03±0.01	0.1333
SII	732.43 ± 580.47	651.37±179.36	0.4529
Tabel 8. Parametrii hematologici și inflamatori			

Valorile parametrilor hematologici au fost similare la pacienții incluși în studiu și subiecții din lotul martor, cu excepția hemoglobinei, hematocritului și numărului de hematii, care au fost mai scăzute la

pacienții obezi ($P = 0.01$). În ceea ce privește markerii inflamatori, am constatat concentrații serice crescute ale fibrinogenului, feritinei serice și proteinei C reactive, precum și valori mai mari ale VSH-ului la 1 și 2 ore ($P < 0.001$) la subiecții cu obezitate versus voluntarii sănătoși, datele noastre fiind în concordanță cu studiile de specialitate care reliefează existența unui status inflamator cronic persistent de joasă intensitate în obezitate și eliberarea de citokine proinflamatorii la nivelul țesutului adipos [87-89].

Gradul de obezitate nu a influențat valorile VSH-ului, dar a influențat concentrația fibrinogenului seric (obezitate grad III vs. grad I, $P = 0.015$), proteinei C - reactive (obezitate grad III vs. grad II, $P < 0.001$; obezitate grad III vs. grad I, $P < 0.001$) și feritinei serice (obezitate grad III vs. grad I, $P = 0.02$).

Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește concentrația fibrinogenului seric în funcție de gradul de obezitate ($P=0.014$). Nivelul fibrinogenului seric a fost similar pentru gradul I de obezitate și gradul II de obezitate (387 mg/dL vs. 412 mg/dL; $P = 0.077$) și pentru gradul II de obezitate versus gradul III de obezitate (412 mg/dL vs. 415 mg/dL; $P=0.973$), însă au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește nivelul fibrinogenului seric între gradul I de obezitate vs. gradul III de obezitate (387 mg/dL vs. 415 mg/dL; $P=0.015$). (Fig.12)

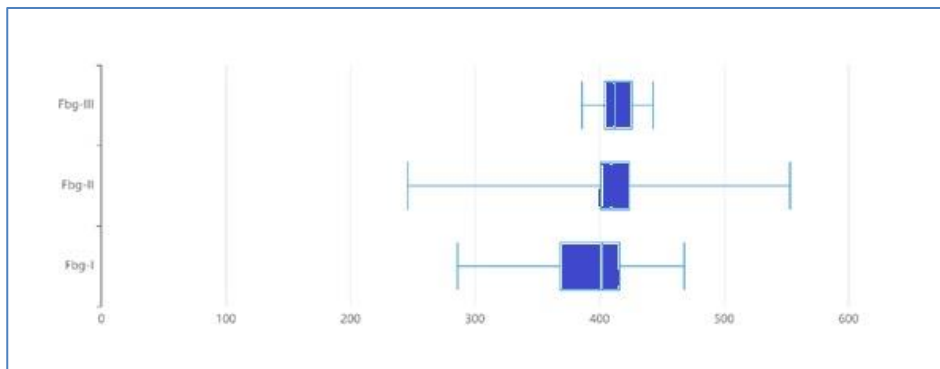


Figura 12. Diagrama de tip boxplot fibrinogen - grad obezitate

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește concentrația proteinei C-reactive între pacienții cu gradul I de obezitate versus gradul II de obezitate (6.22 mg/dL versus 6.65 mg/dL, $P = 0.139$).

Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește nivelul proteinei C-reactive serice între gradul II de obezitate versus gradul III de obezitate (6.65 mg/dL versus 7.56 mg/dL; $P=0.0003$) și gradul I de obezitate versus gradul III de obezitate (6.22 mg/dL versus 7.56 mg/dL; $P= 0.0000$) (Fig.13).

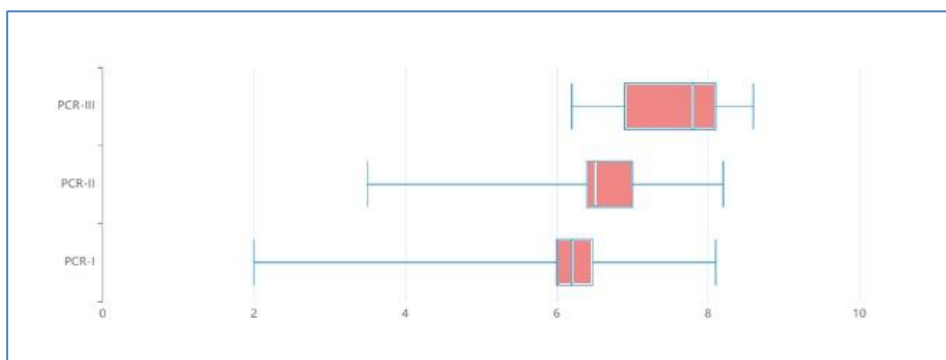


Figura 13. Diagrama de tip boxplot PCR- grad obezitate

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește concentrația feritinei serice în funcție de gradul de obezitate între gradul I de obezitate și gradul II de obezitate (314 mg/dL vs. 327 mg/dL; $P = 0.429$) și gradul II de obezitate versus gradul III de obezitate (327 mg/dL vs 343 mg/dL, $P = 0.307$)(Fig. 14).

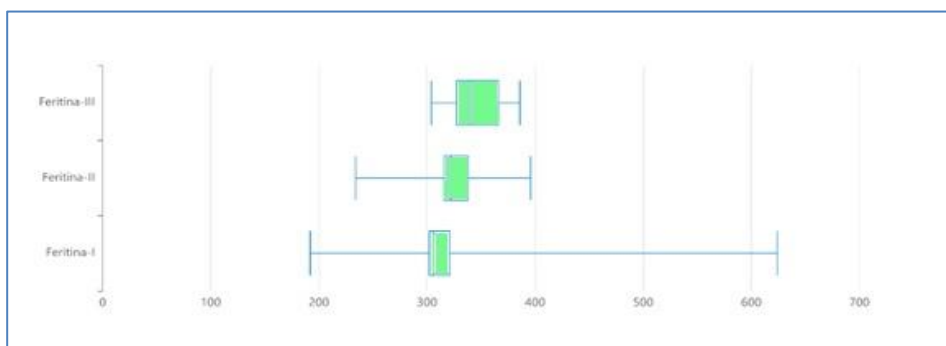


Figura 14. Diagrama de tip boxplotferitina serică - grad obezitate

Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește nivelul feritinei serice între gradul I de obezitate versus gradul III de obezitate (314 mg/dL versus 343 mg/dL; $P=0.02$).

Valorile parametrilor inflamatori derivați din hemoleucogramă (NLR, MLR, PLR, SII, MPV/PLT) au fost similare pentru lotul de studiu și lotul martor.

Caracteristici metabolice

Caracteristicile metabolice ale lotului de pacienți cu obezitate sunt prezentate prin raportare la lotul martor în Tabelul 9.

Pacienții cu obezitate au prezentat valori semnificativ crescute ale LDL-colesterol ($P<0.0001$), colesterolului total ($P=0.0001$), trigliceridelor serice ($P=0.0006$), glicemiei ($P=0.0022$) și acidului uric seric ($P=0.0052$) prin raportare la lotul martor.

În lotul martor am observat o valoare semnificativ mai crescută a HDL-colesterolului ($P<0.0001$) în comparație cu lotul de subiecți obezi.

Variable	Lot de studiu	Lot martor	P
Glicemie (mg/dL)	116.69 ± 41.84	92.63 ± 7.60	0.0022
Colesterol total (mg/dL)	227.39 ± 45.59	137.70 ± 20.46	0.0001
HDL-col (mg/dL)	47.86 ± 12.62	66.23 ± 10.85	<0.0001
LDL-col (mg/dL)	141.05 ± 42.35	106.93 ± 15.93	<0.0001
Trigliceride (mg/dL)	105.20 ± 91.60	95.77 ± 20.22	0.0006
Acid uric (mg/dL)	4.49 ± 1.22	3.80 ± 0.92	0.0052
Tabel 9. Parametri metabolici			

Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește glicemia în funcție de gradul de obezitate ($P=0.01$) (grad I - 112 mg/dL versus 114 mg/dL, $P=0.972$; grad I - 112 mg/dL versus grad III - 137

mg/dL; $P=0.0083$; grad II -114 mg/dL versus grad III -137 mg/dL; $P=0.208$).

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește concentrația colesterolului total în funcție de gradul de obezitate între gradul I de obezitate și gradul II de obezitate (217 mg/dL versus 233 mg/dL; $P=0.370$) și gradul II de obezitate versus gradul III de obezitate (233 mg/dL versus 246 mg/dL, $P=0.538$). Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește nivelul colesterolului total între gradul I de obezitate versus gradul III de obezitate (217 mg/dL versus 246 mg/dL; $P=0.045$) (Fig.15).

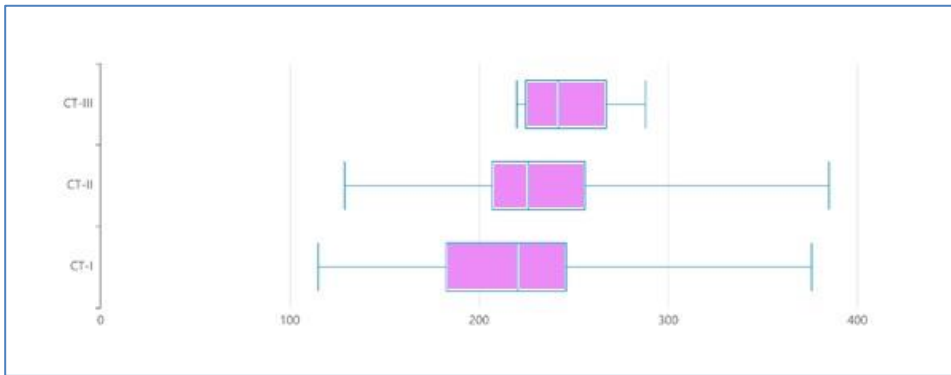


Figura 15. Diagrama de tip boxplot colesterol total - grad obezitate

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește nivelul HDL-colesterol în funcție de gradul de obezitate (grad I - 46 mg/dL versus 49 mg/dL; $P = 0.609$; grad I - 46 mg/dL versus grad III - 47 mg/dL; $P = 0.966$; grad II - 49 mg/dL versus grad III - 47 mg/dL; $P = 0.763$).

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește nivelul LDL-colesterol în funcție de gradul de obezitate pentru gradul I versus gradul II (129 mg/dL versus 151 mg/dL; $P = 0.130$) și gradul II versus gradul III (151 mg/dL versus 157 mg/dL; $P = 0.844$).

Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește nivelul LDL-colesterolului total între gradul I de obezitate versus gradul III de obezitate (129 mg/dL versus 157 mg/dL; $P=0.036$)(Fig.16).

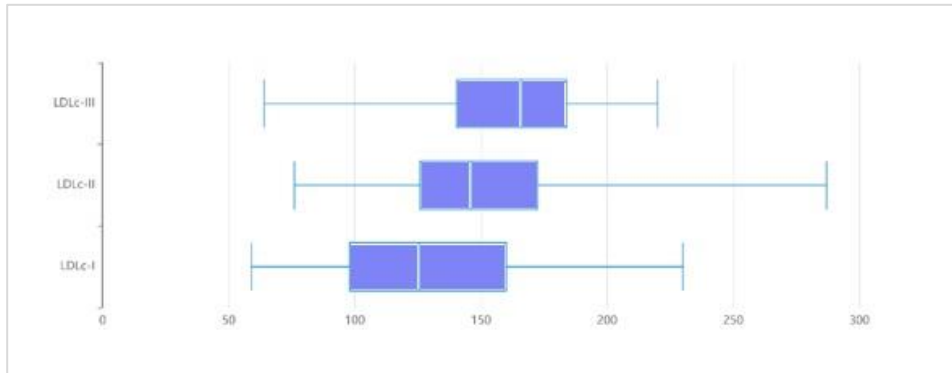


Figura 16. Diagrama de tip boxplot LDL-colesterol - grad obezitate

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește nivelul trigliceridelor serice în funcție de gradul de obezitate (grad I 157 mg/dL versus 157 mg/dL; $P = 0.999$; grad I - 157 mg/dL versus grad III - 142 mg/dL; $P = 0.826$; grad II - 157 mg/dL versus grad III - 142 mg/dL; $P = 0.838$).

Pacienții cu obezitate au prezentat un profil lipidic alterat, observându-se diferențe semnificative statistic între grupurile analizate, concentrațiile serice de colesterol total, LDL-colesterol și trigliceride fiind mai mari ($P < 0.001$) la pacienții cu obezitate. Voluntarii sănătoși au înregistrat un nivel de HDL-colesterol semnificativ mai mare ($P < 0.001$). Zhuși colab.[248] au demonstrat faptul că obezitatea crește de aproximativ două ori riscul de a avea un nivel scăzut de HDL-colesterol și concentrații crescute de LDL-colesterol, trigliceride și colesterol total. Concentrațiile crescute de trigliceride la nivel hepatic se asociază cu alterarea metabolismului glucozei, acizilor grași și lipoproteinelor, favorizând instalarea insulinoresistenței, diabetului zaharat tip 2, dislipidemie și disfuncției cardiovasculare [193,196].

Pacienții cu obezitate de grad III au prezentat valori mai crescute ale colesterolului total ($P=0.045$) și LDL-colesterol ($P=0.036$) comparativ cu pacienții cu obezitate de grad I. Gradul obezitității nu a influențat semnificativ valoarea HDL-colesterol și a trigliceridelor în lotul nostru de studiu, sugerând implicarea și a altor mecanisme în alterarea parametrilor metabolismului lipidic.

Concentrația serică de acid uric a fost mai ridicată la pacienții cu obezitate ($P<0.001$), nefiind influențată de gradul acesteia (grad I - 4.33 mg/dL versus 4.64 mg/dL; $P = 0.617$; grad I - 4.33 mg/dL versus grad III - 4.66 mg/dL; $P = 0.590$; grad II - 4.64 mg/dL versus grad III - 4.66 mg/dL; $P = 0.999$). Există studii care susțin că obezitatea mediază relația dintre dietă și hiperuricemie[249].

Pacienții obezi analizați au prezentat un profil glucidic și hormonal modificat, observându-se valori crescute ale glicemiei ($P<0.01$) și leptinei, și valori scăzute ale adiponectinei. Au existat diferențe ale valorilor glicemiei în funcție de gradul de obezitate (I vs. III, $P = 0.008$). Pacienții cu diabetitate (obezitate și diabet zaharat tip 2) au prezentat valori crescute ale insulinemiei, HbA1c și HOMA-IR.

Valoarea medie a leptinei la pacienții obezi a fost de 155.06 ± 34.92 ng/mL. Am observat o corelație pozitivă între valoarea FORT și concentrația leptinei serice ($r = +0.564$, $P=0.008$) (Fig.17).

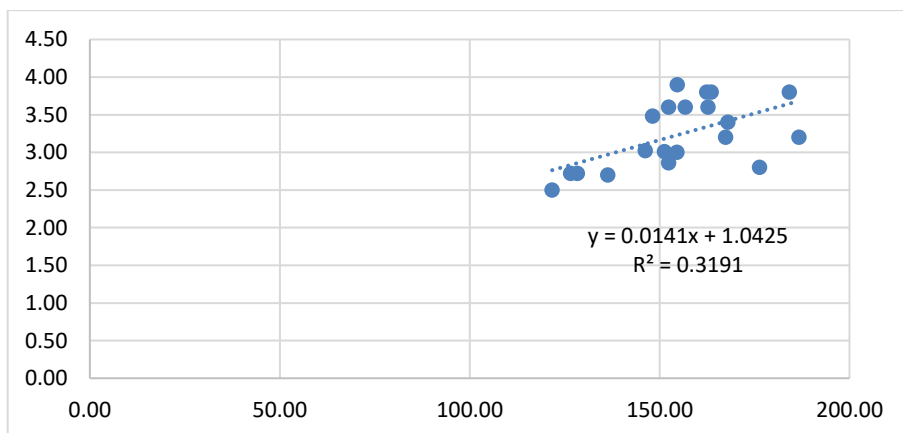


Figura 17. Diagrama de dispersie FORT-leptină

Am observat o corelație negativă între valoarea FORD și concentrația leptinei serice ($r = -0.465$, $P=0.05$)(Fig.18).

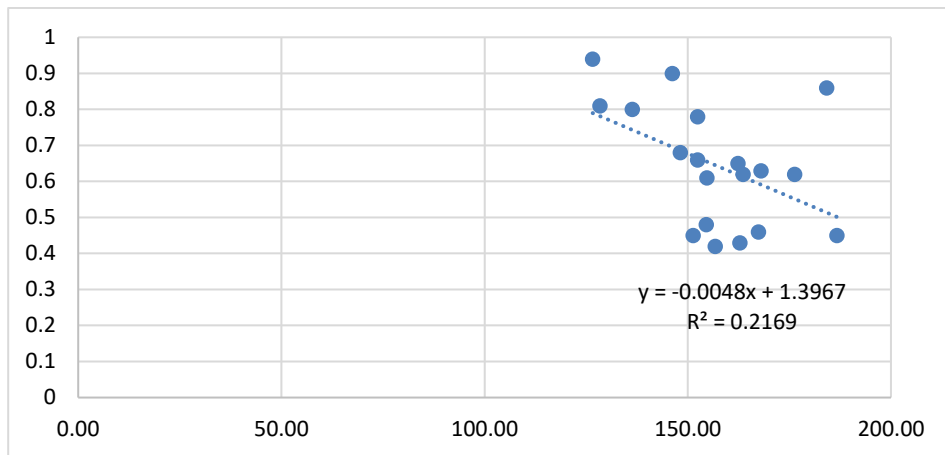


Figura 18. Diagrama de dispersie FORD - leptină

Valoarea medie a adiponectinei în grupul de pacienți cu obezitate a fost de 3.65 ± 2.11 mcg/mL. Am observat o corelație negativă între valoarea FORT și concentrația adiponectinei serice ($r = -0.481$, $P=0.002$)(Fig.19).

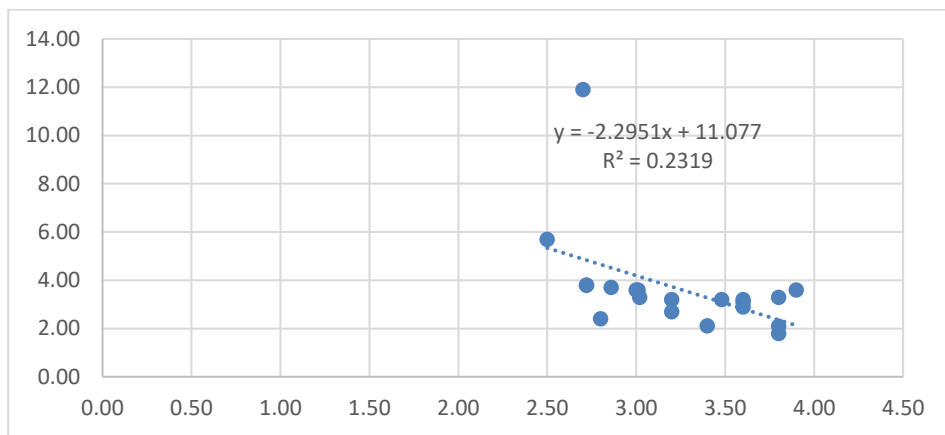


Figura 19. Diagrama de dispersie FORT-adiponectină

Am observat o corelație pozitivă între valoarea FORD și concentrația adiponectinei serice ($r = +0.523$, $P=0.03$)(Fig.20).

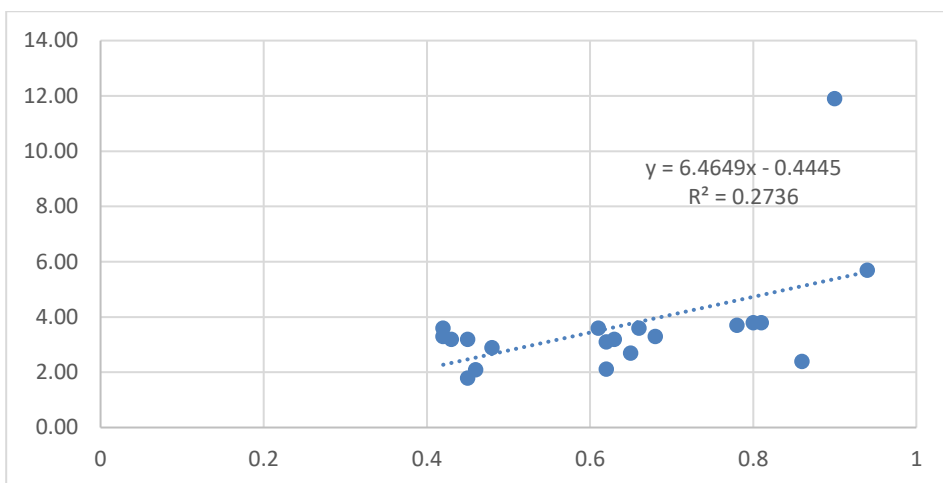


Figura 20. Diagrama de dispersie FORD -adiponectină

Valoarea medie a insulinei plasmatice în grupul de pacienți cu obezitate și diabet zaharat tip 2 a fost de 12.30 ± 2.73 microUI/mL. Nu au existat corelații între FORT și nivelul insulinei plasmatice ($r = -0.03$, $P=0.825$) sau între FORD și nivelul insulinei plasmatice ($r = -0.02$, $P=0.89$) la pacienții cu obezitate și diabet zaharat tip 2 asociat.

Valoarea medie a HbA1c în grupul de pacienți cu obezitate și diabet zaharat tip 2 a fost de $6.41 \pm 0.08\%$. Nu au existat corelații între FORT și nivelul HbA1c ($r = 0.12$, $P=0.49$) sau între FORD și nivelul insulinei plasmatice ($r = -0.14$, $P=0.42$) la pacienții cu obezitate și diabet zaharat tip 2 asociat.

Valoarea medie a HOMA-IR în grupul de pacienți cu obezitate și diabet zaharat tip 2 a fost de 3.34 ± 0.95 . Nu au existat corelații între FORT și valoarea HOMA-IR ($r = -0.10$, $P=0.55$) sau între FORD și valoarea HOMA-IR ($r = 0.06$, $P=0.72$) la pacienții cu obezitate și diabet zaharat tip 2 asociat.

Valoarea medie a GOT în grupul de pacienți cu obezitate a fost de 22.19 ± 12.38 U/L, iar valoarea medie a GPT în grupul de pacienți cu obezitate a fost de 24.49 ± 12.99 U/L.

Valoarea medie a creatininei în grupul de pacienți cu obezitate a fost de 0.99 ± 0.24 mg/dL, iar valoarea medie a ureei în grupul de pacienți cu obezitate a fost de 39.27 ± 11.27 mg/dL.

Caracteristici FORT și FORD

Studiul nostru a evaluat nivelul stresului oxidativ la pacienții cu obezitate, arătând ca nivelul de specii reactive de oxigen, măsurat prin testul FORT, este crescut, iar capacitatea antioxidantă, măsurată prin testul FORD, este scăzută la pacienții obezi versus persoanele sănătoase din lotul martor ($P < 0.001$), susținând existența unui dezechilibru redox în obezitate, în sensul creșterii statusului oxidant și scăderii apărării antioxidante.

Pacienții cu obezitate au prezentat valori semnificativ statistic mai crescute ale FORT în comparație cu lotul martor ($P < 0.0001$), în timp ce valorile FORD au fost semnificativ statistic mai scăzute la subiecții obezi versus voluntarii sănătoși ($P < 0.0001$). (Tabelul 10).

Variable	Lot de studiu	Lot martor	P
FORT, mmol/L H ₂ O ₂	3.06 ± 0.38	2.03 ± 0.14	<0.0001
FORD, mmol/L Trolox	0.70 ± 0.16	1.87 ± 1.20	<0.0001

Tabel 10. Parametri de stres oxidativ la lotul de studiu vs. lotul martor

Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valoarea FORT în funcție de gradul de obezitate ($P < 0.0001$). Pacienții cu grad III de obezitate au avut valori FORT mai crescute decât pacienții cu grad I de obezitate (3.26 mmol/L H₂O₂ versus 2.94 mmol/L H₂O₂; $P = 0.003$).

Valorile FORT pentru pacienții cu grad I de obezitate versus grad II de obezitate (2.94 mmol/L H₂O₂ versus 3.15 mmol/L H₂O₂; P=0.083) și grad III de obezitate versus grad II (3.26 mmol/L H₂O₂ versus 3.15 mmol/L H₂O₂; P=0.488) de obezitate au fost similare (Fig.21).

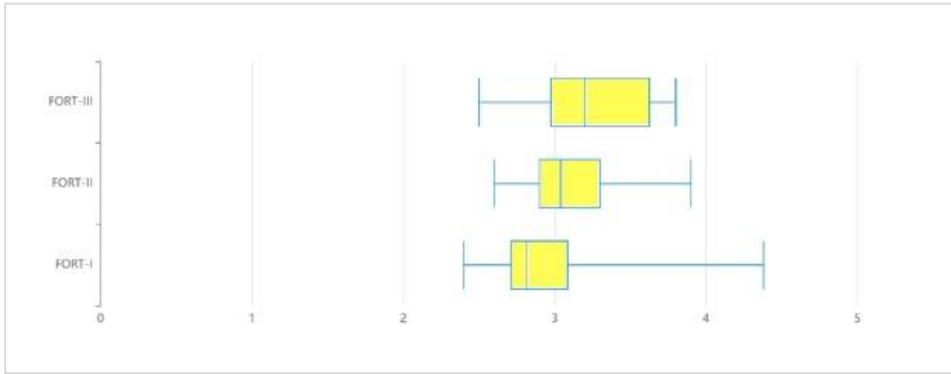


Figura 21. Diagrama de tip boxplot FORT- grad obezitate

Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valoarea FORD în funcție de gradul de obezitate. Astfel, subiecții cu gradul II de obezitate au avut valori FORD mai scăzute decât subiecții cu gradul I de obezitate (0.65 mmol/L Trolox versus 0.75 mmol/L Trolox; **P=0.03**). De asemenea, subiecții cu gradul III de obezitate au avut valori FORD mai scăzute decât subiecții cu gradul I de obezitate (0.63 mmol/L Trolox versus 0.75 mmol/L Trolox; **P=0.01**). Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valorile FORD la pacienții cu grad II versus grad III de obezitate (0.65 mmol/L Trolox versus 0.63 mmol/L Trolox; P=0.93)(Fig.22).

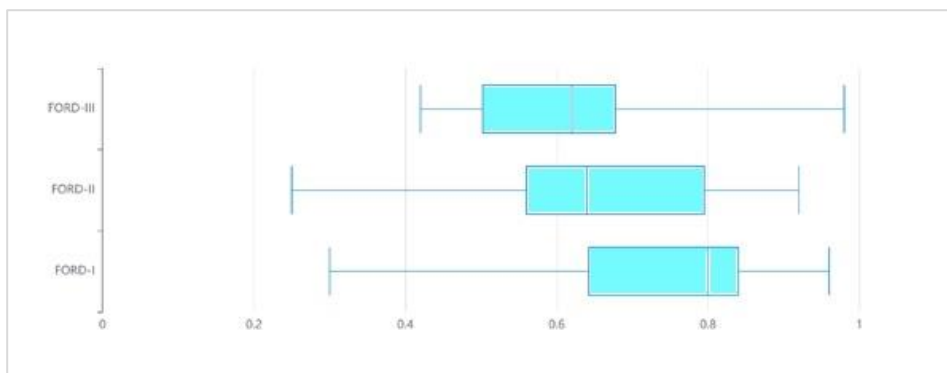


Figura 22. Diagrama de tip boxplot FORD- grad obezitate

Valorile FORT au fost mai crescute la pacienții obezi pentru toate gradele de obezitate comparativ cu persoanele din lotul martor (3.06 ± 0.38 mmol/L vs. 2.03 ± 0.14 mmol/L, $P < 0.001$). Valoarea medie a FORT în obezitatea de grad I a fost de 2.94 mmol/L, în obezitatea de grad II de 3.15 mmol/L, respectiv 3.26 mmol/L în obezitatea de grad III, comparativ cu 2.03 mmol/L în lotul martor, cu o valoare $P < 0.001$ pentru toate gradele de obezitate versus lotul martor. Pacienții cu obezitate de grad III au prezentat valori FORT mai mari decât pacienții cu obezitate de grad I, arătând că nivelul speciilor reactive de oxigen crește odată cu gradul obezității.

Analizele de regresie au infirmat o dependență a acestui marker de stres oxidativ de factorii demografici ($P > 0.05$).

Analiza univariabilă a evidențiat o dependență a valorii FORT de IMC, circumferința abdominală și raportul circumferință abdominală/înălțime ($P < 0.01$). Cu toate acestea, analiza multivariabilă nu a confirmat această asociere. Cercetări recente confirmă dependența nivelului de stres oxidativ de circumferința abdominală, existând o asociere pozitivă între acest indice antropometric și concentrația de grupări carbonil peptidice și nivelul de malonildialdehidă. De asemenea, circumferința abdominală se corelează negativ cu nivelul de glutatation redus, glutatation peroxidază, catalază, superoxididismutază[250].

Regresia liniară univariabilă a infirmat o dependență a valorii FORT de parametrii hematologici, de indicii inflamatori derivați din

hemoleucograma și de VSH. În schimb, a evidențiat o asociere pozitivă între FORT și proteina C reactivă ($P < 0.01$), fibrinogen ($P < 0.01$) și șiferitină ($P = 0.01$). Analiza multivariabilă a infirmat dependența FORT de proteina C reactivă și șiferitină, interrelația sa cu fibrinogenul fiind la limita semnificației statistice ($P = 0.051$).

Analiză univariabilă FORD – factori demografici

Am analizat prin regresie liniară relația dintre FORD (variabilă dependentă) și factorii demografici (vârstă și sex) drept variabile independente. Am observat că sexul și vârsta nu influențează semnificativ statistic valoarea FORD ($P > 0.05$).

Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 11.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
Vârstă	0.00	0.00	0.12	0.90
Sex (M)	-0.05	0.04	-1.32	0.19
Tabel 11. Analiză univariabilă FORD – factori demografici				

Analiză univariabilă FORD – factori antropometrici

Am analizat prin regresie liniară relația dintre FORD (variabilă dependentă) și factorii antropometrici (IMC, circumferință abdominală și raportul circumferință abdominală/înălțime) drept variabile independente. Am observat că există o asociere negativă semnificativă statistic între FORD și valorile IMC ($P < 0.01$), circumferința abdominală ($P = 0.01$) și raportul înălțime/circumferință abdominală ($P < 0.01$). Astfel, cu cât valorile acestor indici antropometrici cresc, se constată o scădere a valorilor FORD la pacienții obezi.

Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 12.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
IMC	-0.01	0.00	-3,36	0.00
Circumferință abdominală	-0.00	0.00	-2.58	0.01
Raport CA/înălțime	-0.49	0.19	-2.52	0.01
Tabel. 12. Analiză univariabilă FORD – factori antropometrici				

Analiză univariabilă FORD – comorbidități

Am analizat prin regresie relația dintre FORD (variabilă dependentă) și prezența comorbidităților (hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, dislipidemie, sindrom metabolic, steatoză hepatică, anemie, boală coronariană ischemică și hiperuricemie) drept variabile independente. Prezența diabetului zaharat de tip 2, sindromului metabolic, steatozei hepatice, anemiei sau bolii coronariene ischemice nu a influențat în mod semnificativ statistic valoarea FORD ($P > 0.05$).

Am observat, însă, că există o asociere pozitivă între absența hipertensiunii arteriale ($P < 0.01$), dislipidemiei ($P < 0.01$) și hiperuricemiei ($P < 0.01$) și nivelul FORD. Astfel, pacienții cu obezitate care nu au asociat hipertensiune arterială, dislipidemie sau hiperuricemie au înregistrat valori FORD semnificativ crescute versus pacienții cu obezitate care au asociat aceste comorbidități. Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 13.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
HTA (nu)	0.09	0.03	2.88	0.00
DZ tip 2 (nu)	0.04	0.03	1.31	0.19
Dislipidemie (nu)	0.09	0.03	3.09	0.00
Sindrom metabolic (nu)	0.02	0.04	0.48	0.63
Steatoză hepatică (nu)	-0.01	0.03	-0.43	0.67
Anemie (nu)	-0.05	0.03	-1.72	0.09
BCI (nu)	0.04	0.03	1.10	0.28
Hiperuricemie (nu)	0.12	0.03	3.48	0.00

Tabel 13. Analiză univariabilă FORD – comorbidități

Analiză univariabilă FORD - parametri hematologici și inflamatori

Am analizat prin regresie liniară relația dintre FORD (variabilă dependentă) și o serie de parametri hematologici și inflamatori (număr

leucocite, NLR, MLR, PLR, LMR, MPV/PLT, SII, VSH la 1h, VSH la 2h) drept variabile independente. Am observat că parametrii hematologici și inflamatori anterior amintiți nu influențează semnificativ statistic valoarea FORD ($P > 0.05$).

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
Leucocite	-0.00	0.00	-1.17	0.24
NLR	-0.00	0.01	-0.42	0.68
MLR	0.04	0.13	0.27	0.79
PLR	-0.00	0.00	-0.37	0.71
LMR	0.01	0.01	0.72	0.47
MPV/PLT	0.72	0.76	0.95	0.34
SII	-0.00	0.00	-1.04	0.30
VSH 1h	-0.00	0.00	-1.22	0.22
VSH 2h	-0.00	0.00	-1.24	0.22
PCR	-0.04	0.02	-2.52	0.01
Fibrinogen	-0.00	0.00	-3.19	0.00

Tabel 14. Analiză univariabilă FORD-parametri hematologici / inflamatori

În ceea ce privește interrelația FORD cu VSH-ul, indicii inflamatori derivați din hemogramă și valorile hemoleucogramei, analiza univariabilă a infirmat o posibilă asociere. FORD s-a corelat însă negativ cu fibrinogenul ($P < 0.01$), proteina C reactivă ($P = 0.01$) și siferitina ($P = 0.04$). Regresia liniară multivariabilă a confirmat asocierea negativă între fibrinogen și FORD ($P = 0.01$). Am observat, însă, că există o asociere negativă semnificativă statistic între FORD și valorile proteinei C-reactive ($P = 0.01$) și valorile fibrinogenului seric ($P < 0.01$). Astfel, cu cât valorile acestor indici de inflamație cresc, se constată o scădere a valorilor FORD la pacienții obezi. Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 14.

Am evidențiat o corelație negativă între valorile FORD și concentrația feritinei serice ($r = -0.29$, $P = 0.002$). În plus, regresia liniară având FORD drept variabilă dependentă și feritina serică drept variabilă independentă/predictor a confirmat dependența FORD de acest parametru inflamator ($F = 4.053$, $DF = 1.103$, $P = 0.046$) (Fig.23).

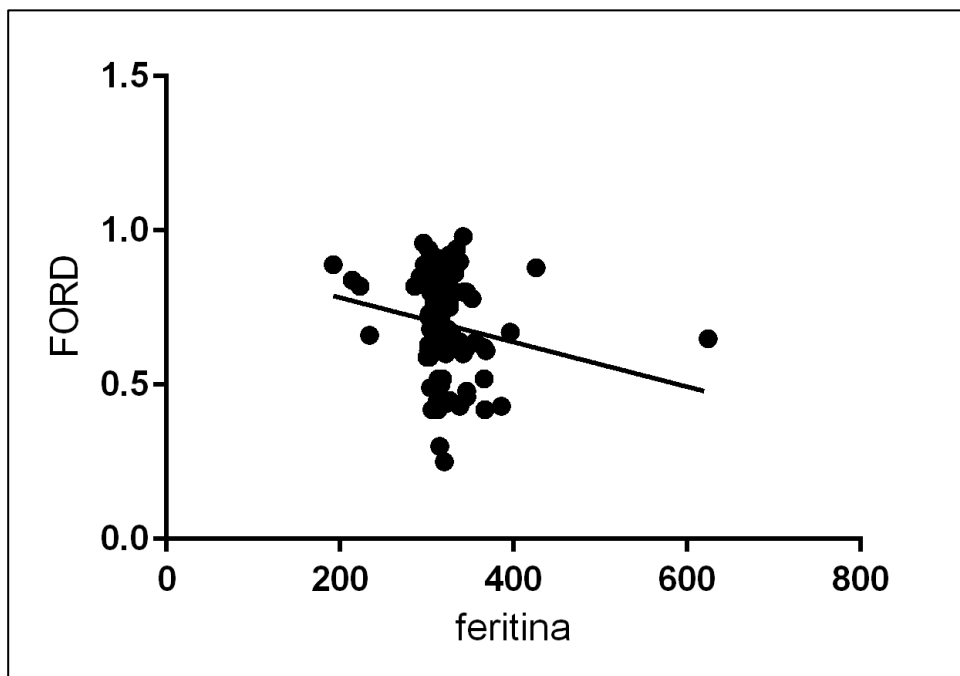


Figura 23. Interrelația feritina serică – FORD

Analiză univariabilă FORD - parametri metabolici și biochimici

Am analizat prin regresie liniară relația dintre FORD (variabilă dependentă) și o serie de parametri metabolici și biochimici (glicemie, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, GOT, GPT) drept variabile independente. Am observat că parametrii metabolici/biochimici anterior amintiți nu influențează semnificativ statistic valoarea FORD ($P > 0.05$) (Tabelul 15).

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
Glicemie	-0.00	0.00	-0.47	0.64
Colesterol total	-0.00	0.00	-1.57	0.12
HDL-colesterol	0.00	0.00	1.61	0.11
LDL-colesterol	-0.00	0.00	-0.93	0.35
Trigliceride	-0.00	0.00	-1.06	0.29
Acid uric	-0.05	0.01	-4.63	0.00
GOT	0.00	0.00	0.22	0.83
GPT	0.00	0.00	0.47	0.64

Tabel 15. Analiză univariabilă FORD – parametri metabolici și biochimici

Am observat, însă, că există o asociere negativă semnificativă statistic între FORD și concentrația de acid uric seric ($P < 0.01$). Astfel, constatăm că o creștere a valorilor acidului uric în ser se asociază cu o scădere semnificativă a valorilor FORD la pacienții diagnosticați cu obezitate.

Analiză univariabilă FORD – tratament

Am analizat prin regresie relația dintre FORD (variabilă dependentă) și o serie de tratamente prescrise pacienților cu obezitate și comorbidități asociate (hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, dislipidemie, sindrom metabolic, boală coronariană ischemică și hiperuricemie) drept variabile independente.

Tratamentul cu statine, fenofibrat, antihipertensive, antidiabetice orale sau insulinoterapie nu a influențat în mod semnificativ statistic valoarea FORD ($P > 0.05$).

Prescrierea de allopurinol s-a asociat cu o scădere a valorilor FORD ($P < 0.01$). Astfel, pacienții care nu urmau tratament cu allopurinol au înregistrat valori FORD mai crescute.

Tratamentul cu antihipertensive a influențat semnificativ statistic valoarea FORD, existând o tendință a subiecților cu obezitate care

primeau hipotensoare să exprime valori FORD mai crescute ($P < 0.01$). Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 16.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
Statină (nu)	0.02	0.03	0.74	0.46
Fenofibrat (nu)	0.02	0.05	0.40	0.69
Antihipertensive (da)	0.51	0.16	3.13	0.00
Tratament DZ tip 2 ADO (da)	-0.07	0.16	-0.40	0.69
Tratament DZ tip 2 dietă (da)	0.01	0.07	0.12	0.90
Tratament DZ tip 2 insulină (da)	-0.02	0.16	-0.10	0.92
Tratament DZ tip (nu)	0.04	0.04	0.99	0.32
Allopurinol (nu)	0.12	0.03	3.48	0.00
Tabel 16. Analiză univariabilă FORD – tratament				

Analiză multivariabilă FORD

Am analizat prin regresie liniară multivariabilă legătura dintre FORD (variabilă dependentă) și o serie de variabile independente (variabilele pentru care am identificat o asociere cu valoarea FORD în cadrul analizei univariabile).

Nu a existat o asociere între valorile IMC, circumferinței abdominale, raportului circumferință abdominală/înălțime, proteinei C-reactive și valoarea FORD. De asemenea, prezența hiperuricemiei și tratamentul cu hipotensoare nu au influențat în mod semnificativ statistic valorile FORD la pacienții obezi.

Analiza multivariabilă a confirmat o asociere pozitivă între absența unor comorbidități (hipertensiune arterială și dislipidemie) și FORD, și o asociere negativă între concentrația de acid uric seric și de fibrinogen și FORD. Rezultatele sunt raportate în Tabelul 17.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
IMC	-0.00	0.00	-1.48	0.14
CA	-0.00	0.00	-0.47	0.63
Raport CA/h	0.19	0.54	0.35	0.72
HTA (nu)	0.06	0.02	2.29	0.02*
Dislipidemie (nu)	0.08	0.02	3.26	0.00**
Hiperuricemie (nu)	0.03	0.03	1.19	0.23
Acid uric	-0.03	0.01	-2.68	0.00**
Fibrinogen	-0.00	0.00	-2.44	0.01*
PCR	0.02	0.0	1.34	0.18
Antihipertensive (da)	0.28	0.15	1.91	0.058
*(P<0.05), **(P<0.01)				
Tabel 17. Analiză multivariabilă FORD				

Astfel, pacienții cu obezitate care nu au asociat hipertensiune arterială (P=0.02) sau dislipidemie (P<0.01) au asociat valori FORD semnificativ statistic mai crescute decât subiecții obezi care au prezentat aceste comorbidități cardio-metabolice. De asemenea, am observat o asociere negativă între FORD și fibrinogen. Astfel, cu cât crește valoarea fibrinogenului seric, valoarea FORD scade (P=0.01). În plus, am demonstrat o asociere negativă între FORD și acidul uric seric. Astfel, cu cât crește valoarea acestui parametru metabolic, scade semnificativ valoarea FORD (P<0.01).

Analiză univariabilă FORT – factori demografici

Am analizat prin regresie liniară relația dintre FORT (variabilă dependentă) și factorii demografici (vârstă și sex) drept variabile independente. Am observat că sexul și vârsta nu influențează semnificativ statistic valoarea FORT (P>0.05).

Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 18.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
Vârsta	0.00	0.00	0.27	0.78
Sex (M)	0.04	0.09	0.46	0.65
Tabel 18. Analiză univariabilă FORT – factori demografici				

Analiză univariabilă FORT – factori antropometrici

Am analizat prin regresie liniară relația dintre FORT (variabilă dependentă) și factorii antropometrici (IMC, circumferință abdominală și raportul circumferință abdominală/înălțime) drept variabile independente.

Am observat că există o asocierie pozitivă semnificativă statistic între FORT și valorile IMC ($P < 0.01$), circumferința abdominală ($P < 0.01$) și raportul înălțime/circumferință abdominală ($P < 0.01$). Astfel, cu cât valoarea acestor indici antropometrici crește, se constată o creștere a valorilor FORT la pacienții obezi.

Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 19.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
IMC	0.03	0.01	3.60	0.00
Circumferință abdominală	0.01	0.00	2.95	0.00
Raport CA/înălțime	1.35	0.46	2.90	0.00
Tabel 19. Analiză univariabilă FORT – factori antropometrici				

Analiză univariabilă FORT – comorbidități

Am analizat prin regresie relația dintre FORT (variabilă dependentă) și prezența comorbidităților (hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, dislipidemie, sindrom metabolic, steatoză hepatică, anemie, boală coronariană ischemică și hiperuricemie) drept variabile independente.

Prezența sindromului metabolic, steatozei hepatice, anemiei sau bolii coronariene ischemice nu a influențat în mod semnificativ statistic valoarea FORT ($P>0.05$).

Am observat, însă, că există o asociere negativă între absența hipertensiunii arteriale ($P=0.02$), diabetului zaharat de tip 2 ($P=0.02$), dislipidemie ($P<0.01$) și hiperuricemiei ($P<0.01$) și nivelul FORT. Astfel, pacienții cu obezitate care au asociat hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, dislipidemie sau hiperuricemie au înregistrat valori FORT semnificativ mai crescute versus pacienții cu obezitate care nu au asociat aceste comorbidități. Rezultatele sunt raportate în Tabelul 20.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
HTA (nu)	-0.18	0.07	-2.38	0.02
DZ tip 2 (nu)	-0.21	0.08	-2.54	0.02
Dislipidemie (nu)	-0.25	0.07	-3.38	0.00
Sindrom metabolic (nu)	-0.06	0.09	-0.71	0.48
Steatoză hepatică (nu)	0.03	0.08	0.31	0.76
Anemie (nu)	0.10	0.07	1.37	0.18
BCI (nu)	-0.15	0.08	-1.82	0.07
Hiperuricemie (nu)	-0.31	0.08	-3.89	0.00
Tabel 20. Analiză univariabilă FORT – comorbidități				

Analiză univariabilă FORT-parametri hematologici și inflamatori

Am analizat prin regresie liniară relația dintre FORT (variabilă dependentă) și o serie de parametri hematologici și inflamatori (număr leucocite, NLR, MLR, PLR, LMR, MPV/PLT, SII, VSH la 1h, VSH la 2h) drept variabile independente. Am observat că parametrii hematologici și inflamatori anterior amintiți nu influențează semnificativ statistic valoarea FORT ($P>0.05$).

Am observat, însă, că există o asociere pozitivă semnificativă statistic între FORT și valorile proteinei C-reactive ($P<0.01$), dar și între FORT și valorile fibrinogenului seric ($P<0.01$). Astfel, cu cât valorile acestor indici de inflamație cresc, se constată o creștere a valorilor FORT la pacienții obezi. Rezultatele sunt raportate în Tabelul 21.

Am evidențiat o corelație pozitivă între valorile FORT și concentrația feritinei serice ($r = 0.24$, $P=0.011$) (Fig.3.3.24). Relația dintre valoarea FORT și feritina serică a fost analizată ulterior prin teste de regresie liniară având FORT drept variabilă dependentă și feritina serică drept variabilă independentă/predictor.

Analiza de regresie liniară a infirmat dependența FORT de acest parametru inflamator ($F=2.937$, $DF=1.103$, $P=0.089$).

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
Leucocite	0.00	0.00	0.42	0.68
NLR	0.01	0.03	0.52	0.61
MLR	-0.10	0.32	-0.30	0.77
PLR	0.00	0.00	1.27	0.21
LMR	-0.02	0.02	-0.79	0.43
MPV/PLT	-1.74	1.82	-0.95	0.34
SII	0.00	0.00	1.11	0.27
VSH 1h	0.00	0.00	1.76	0.08
VSH 2h	0.00	0.00	1.75	0.08
PCR	0.12	0.04	3.26	0.00
Fibrinogen	0.00	0.00	3.06	0.00

Tabel 21. Analiză univariabilă FORT-parametri hematologici și inflamatori

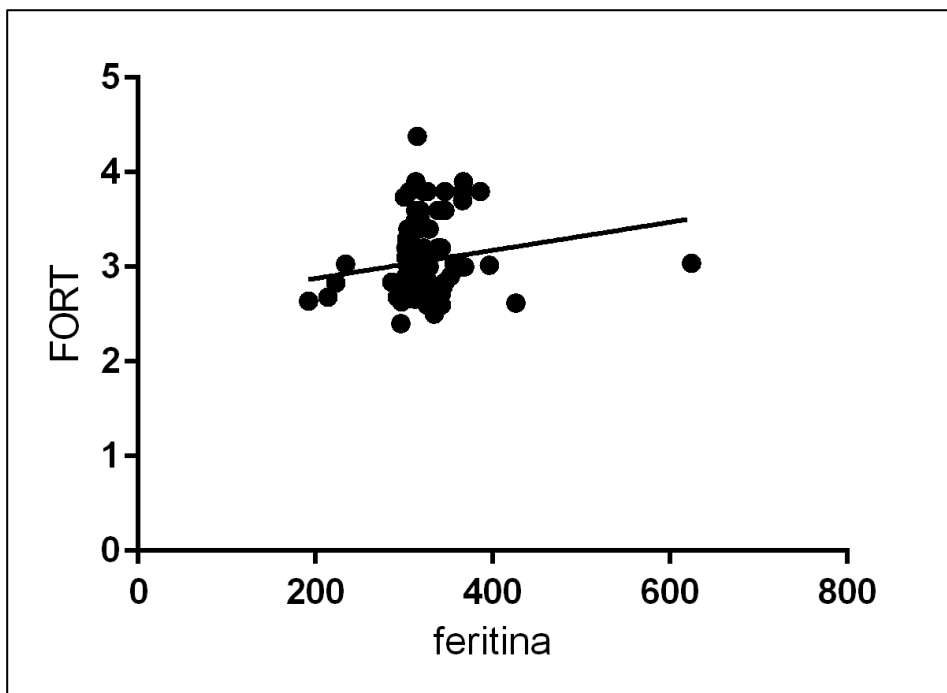


Figura 24. Interrelația feritina serică – FORT

Analiză univariabilă FORT- parametri metabolici și biochimici

Am analizat prin regresie liniară relația dintre FORT (variabilă dependentă) și o serie de parametri metabolici și biochimici (glicemie, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, GOT, GPT) drept variabile independente. Am observat că parametrii metabolici/biochimici anterior amintiți nu influențează semnificativ statistic valoarea FORT ($P > 0.05$).

Am observat, însă, că există o asociere pozitivă semnificativă statistic între FORT și concentrația de acid uric seric ($P < 0.01$), precum și o asociere pozitivă între concentrația colesterolului seric și FORT ($P = 0.02$).

Astfel, constatăm că o creștere a valorilor acidului uric în ser sau colesterolului seric total se asociază cu o creștere semnificativă a valorilor

FORT la pacienții diagnosticați cu obezitate. Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 22.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
Glicemie	0.00	0.00	0.99	0.32
Colesterol total	0.00	0.00	2.45	0.02
HDL-colesterol	-0.00	0.00	-1.57	0.12
LDL-colesterol	0.00	0.00	1.63	0.11
Trigliceride	0.00	0.00	1.20	0.23
Acid uric	0.10	0.03	3.37	0.00
GOT	-0.00	0.00	-0.88	0.38
GPT	-0.00	0.00	-0.60	0.55

Tabel 22. Analiză univariabilă FORT – parametri metabolici și biochimici

Analiză univariabilă FORT – tratament

Am analizat prin regresie relația dintre FORT (variabilă dependentă) și o serie de tratamente prescrise pacienților cu obezitate și comorbidități asociate (hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, dislipidemie, sindrom metabolic, boală coronariană ischemică și hiperuricemie) drept variabile independente.

Tratamentul cu statine, fenofibrat, antihipertensive, antidiabetice orale sau insulinoterapie nu a influențat semnificativ statistic valoarea FORT ($P > 0.05$).

Absența tratamentului cu allopurinol s-a asociat cu o scădere a valorilor FORT ($P < 0.01$). Astfel, pacienții cu obezitate care au urmat tratament cu allopurinol au înregistrat valori FORT mai crescute. Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 23.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
Statină (nu)	-0.10	0.08	-1.36	0.18
Fenofibrat (nu)	-0.02	0.12	-0.20	0.84
Antihipertensive (da)	-0.02	0.40	-0.04	0.97
Antihipertensive (nu)	0.19	0.38	0.49	0.63
Tratament DZ tip 2 ADO (da)	0.04	0.39	0.10	0.92
Tratament DZ tip 2 dietă (da)	-0.06	0.17	-0.37	0.72
Tratament DZ tip 2 insulină (da)	-0.06	0.39	-0.16	0.88
Tratament DZ tip (nu)	-0.13	0.10	-1.37	0.17
Allopurinol (nu)	-0.31	0.08	-3.89	0.00
Tabel 23. Analiză univariabilă FORT – tratament				

Analiză multivariabilă FORT

Am analizat prin regresie liniară multivariabilă legătura dintre FORT (variabilă dependentă) și o serie de variabile independente (variabilele pentru care am identificat o asociere cu valoarea FORT în cadrul analizei univariabile). Nu a existat o asociere între valorile IMC, circumferinței abdominale, raportului circumferință abdominală/înălțime, proteinei C-reactive, colesterolului total și valoarea FORT. De asemenea, prezența hiperuricemiei nu a influențat în mod semnificativ statistic valorile FORT la pacienții obezi. Asocierea dintre hipertensiunea arterială și FORT a fost la limita semnificației statistice ($P=0.053$). Astfel, există o tendință ca valorile FORT să crească dacă pacienții cu obezitate asociază și hipertensiune arterială. Clarificarea interrelației FORT - hipertensiune necesită extinderea lotului de studiu. De asemenea, asocierea dintre FORT și concentrația fibrinogenului seric a fost la limita

semnificației statistice ($P=0.051$). Astfel, remarcăm o tendință a valorilor FORT să crească în cazul în care concentrația fibrinogenului seric crește.

Analiza multivariabilă a confirmat o asociere negativă între absența dislipidemie și a diabetului zaharat de tip 2 și FORT, și o asociere pozitivă între concentrația de acid uric seric și FORT. Astfel, pacienții cu obezitate care au asociat dislipidemie ($P<0.01$) sau diabet zaharat de tip 2 ($P=0.05$) au înregistrat valori FORT semnificativ statistic mai crescute decât subiecții obezi care nu au prezentat aceste comorbidități cardiometabolice. În plus, am demonstrat o asociere pozitivă între FORT și acidul uric seric. Astfel, cu cât crește valoarea acestui parametru metabolic, crește semnificativ valoarea FORT ($P=0.01$). Rezultatele analizei sunt raportate în Tabelul 24.

Variabilă	Est.	S.E.	t val	P
IMC	0.01	0.01	1.44	0.15
CA	0.00	0.00	0.52	0.60
Raport CA/h	-0.55	1.37	-0.40	0.68
HTA (nu)	-0.13	0.06	-1.95	0.053
Dislipidemie (nu)	-0.18	0.07	-2.55	0.01*
Diabet zaharat tip 2 (nu)	-0.15	0.06	-1.99	0.05
Hiperuricemie (nu)	-0.15	0.08	-1.81	0.07
Colesterol total	0.00	0.00	1.08	0.28
Acid uric	0.05	0.02	2.01	0.04*
Fibrinogen	0.00	0.00	1.97	0.051
PCR	-0.04	0.04	-1.03	0.30
*($P<0.05$), **($P<0.01$)				
Tabel 24. Analiză multivariabilă FORT				

Studiul nostru a evaluat nivelul stresului oxidativ la pacienții cu obezitate, arătând ca nivelul de specii reactive de oxigen, măsurat prin testul FORT, este crescut, iar capacitatea antioxidantă, măsurată prin

testul FORD, este scăzută la pacienții obezi versus persoanele sănătoase din lotul martor ($P < 0.001$), susținând existența unui dezechilibru redox în obezitate, în sensul creșterii statusului oxidant și scăderii apărării antioxidante.

Valorile FORT au fost mai crescute la pacienții obezi pentru toate gradele de obezitate comparativ cu persoanele din lotul martor (3.06 ± 0.38 mmol/L vs. 2.03 ± 0.14 mmol/L, $P < 0.001$). Valoarea medie a FORT în obezitatea de grad I a fost de 2.94 mmol/L, în obezitatea de grad II de 3.15 mmol/L, respectiv 3.26 mmol/L în obezitatea de grad III, comparativ cu 2.03 mmol/L în lotul martor, cu o valoare $P < 0.001$ pentru toate gradele de obezitate versus lotul martor. Pacienții cu obezitate de grad III au prezentat valori FORT mai mari decât pacienții cu obezitate de grad I, arătând că nivelul speciilor reactive de oxigen crește odată cu gradul obezității.

Analizele de regresie au infirmat o dependență a acestui marker de stres oxidativ de factorii demografici ($P > 0.05$).

Analiza univariabilă a evidențiat o dependență a valorii FORT de IMC, circumferința abdominală și raportul circumferință abdominală/înălțime ($P < 0.01$). Cu toate acestea, analiza multivariabilă nu a confirmat această asocieră. Cercetări recente confirmă dependența nivelului de stres oxidativ de circumferința abdominală, existând o asocieră pozitivă între acest indice antropometric și concentrația de grupări carbonil peptidice și nivelul de malonildialdehidă. De asemenea, circumferința abdominală se corelează negativ cu nivelul de glutatation redus, glutatation peroxidază, catalază, superoxid dismutază [250].

Valorile FORD au fost scăzute la pacienții obezi comparativ cu persoanele din lotul de control (0.70 ± 0.16 mmol/L versus 1.87 ± 1.20 mmol/L, $P < 0.001$). Valorile FORD în funcție de gradul obezității au fost de 0.75 mmol/L pentru obezitatea de grad I, 0.65 mmol/L pentru obezitatea de grad II și 0.63 mmol/L pentru obezitatea de grad III,

versus 1.87 ± 1.20 mmol/L pentru lotul martor, cu o valoare $P < 0.001$ pentru toate gradele de obezitate versus lotul martor.

Pacienții cu obezitate de grad II și III au avut valori FORD mai scăzute ($P = 0.03$, respectiv $P = 0.01$) comparativ cu pacienții cu obezitate grad I, posibil datorită necesității neutralizării unei cantități mai mari de specii reactive de oxigen de către sistemele antioxidante ale organismului. Aceste date reflectă scăderea capacității antioxidante pe măsura creșterii gradului obezității.

Analiza de regresie univariabilă nu a evidențiat o dependență a FORD de factorii demografici. În schimb parametrii antropometrici s-au evidențiat ca factori predictivi pentru FORD: IMC ($P < 0.01$), circumferința abdominală ($P = 0.01$) și raportul circumferință abdominală/înălțime ($P = 0.01$). Analiza multivariabilă a infirmat însă dependența FORD de aceste variabile.

Regresia liniară univariabilă a infirmat o dependență a valorii FORT de parametrii hematologici, de indicii inflamatori derivați din hemoleucograma și de VSH. În schimb, a evidențiat o asociere pozitivă între FORT și proteina C reactivă ($P < 0.01$), fibrinogen ($P < 0.01$) și siferitină ($P = 0.01$). Analiza multivariabilă a infirmat dependența FORT de proteina C reactivă și siferitină, interrelația sa cu fibrinogenul fiind la limita semnificației statistice ($P = 0.051$).

În ceea ce privește interrelația FORD cu VSH-ul, indicii inflamatori derivați din hemogramă și valorile hemoleucogramei, analiza univariabilă a infirmat o posibilă asociere. FORD s-a corelat însă negativ cu fibrinogenul ($P < 0.01$), proteina C reactivă ($P = 0.01$) și siferitina ($P = 0.04$). Regresia liniară multivariabilă a confirmat asocierea negativă între fibrinogen și FORD ($P = 0.01$).

Mai multe studii au evidențiat faptul că obezitatea se însoțește de un status inflamator persistent de joasă intensitate și că există o strânsă legătură între inflamația cronică, nivelul crescut de lipide, generarea postprandială de specii reactive de oxigen, diminuarea capacității

antioxidante, hiperglicemie, deficitul de minerale și vitamine, disfuncția endotelială[87-92, 147, 215]. Furukawa și colab.[168] au arătat pe modele murine și culturi de adipocite că nivelul crescut de acizi grași se însoțește de creșterea stresului oxidativ prin activarea NADPH oxidazei care va determina generarea locală și sistemică de citokine proinflamatorii IL-6, TNF- α , IL-1 β , MCP-1, PAI-1, iar Elluluși colab.[89] au evidențiat că supraproducția de citokine proinflamatorii poate fi indusă, la persoanele obeze, și prin activarea c-Jun N-terminal kinazei. Inflamazomul, un senzor celular al imunității înăscute, activat de speciile reactive de oxigen, hiperglicemie, lipopolizaharide, acid uric, inițiază răspunsul inflamator prin activarea receptorului NOD-like (NLRP3) și a celulelor T prin mecanisme mediate de către macrofage [88,89]. Nishimurași colab.[169] au arătat că limfocitele T CD8+ sunt celulele cheie în inițierea și propagarea inflamației prin intermediul adipocitelor hipertrofiate din țesutul adipos, care vor recruta și activa noi macrofage la acest nivel. Pe de altă parte, răspunsul inflamator în obezitate este legat și de schimbarea fenotipului macrofagelor, în special la nivelul țesutului adipos visceral. Sub influența lipopolizaharidelor și a IFN- γ , aceste celule eliberează citokine proinflamatorii (IL-6, TNF- α) și generează specii reactive de oxigen, însoțite de hipoperfuzia, hipoxia țesutului adipos și hipertrofia adipocitelor[1,12]. Astfel excesul de citokine proinflamatorii poate reprezenta legătura dintre obezitate, stres oxidativ și statusul inflamator cronic [89, 220].

La persoanele cu obezitate, acumularea de acizi grași liberi este responsabilă de activarea unor serinkinaze cu activitate proinflamatorie (c-Jun N-terminal kinase, I κ B kinase etc.), țesutul adipos fiind stimulat să genereze IL-6 care determină eliberarea la nivel hepatic de reactanți de fază acută, printre care proteina C reactivă, un marker inflamator corelat cu depozitele adipoase abdominale și risc crescut pentru evenimente cardiovasculare[89]. Independent de IMC, grăsimea abdominală se însoțește de creșterea valorilor proteinei C reactive, iar creșterea valorilor

proteinei C reactive de înaltă sensibilitate este legată de obezitatea viscerală [89,216].

Fierul este un metal de tranziție necesar creșterii și proliferării celulare normale. Excesul de fier determină supraproducție de specii reactive de oxigen via reacția Fenton și distrugerii celulare oxidative. Feritina este o proteină de fază acută a cărei expresie este crescută în procesele inflamatorii, creșterea feritinei serice fiind asociată cu factori de risc metabolic, inclusiv insulinorezistență [217]. În studiul nostru analiza de regresie liniară univariabilă a evidențiat o asociere pozitivă între FORT și feritină ($P=0.01$) și o corelație negativă între FORD și feritină ($P=0.04$), aspecte infirmate însă de analiza multivariabilă. Atât datele din literatură cât și rezultatele noastre dovedesc legătura dintre stresul oxidativ și inflamație în obezitate.

În ceea ce privește **comorbiditățile**, au existat asocieri pozitive între valorile FORT și prezența hipertensiunii arteriale primare ($P=0.02$), diabetului zaharat tip 2 ($P=0.02$), dislipidemie ($P< 0.01$) și hiperuricemiei ($P<0.01$). Analiza multivariabilă a confirmat însă doar prezența dislipidemie ($P=0.01$) și a diabetului zaharat tip 2 ($P=0.05$) ca predictor ai valorii FORT. Prezența hipertensiunii arteriale a fost la limita pragului de semnificație statistică ($P=0.053$). Analiza univariabilă a evidențiat o asociere negativă între prezența hipertensiunii arteriale, dislipidemie și hiperuricemiei și nivelul FORD ($P<0.01$). Analiza multivariabilă a confirmat această interrelație pentru hipertensiunea arterială ($P=0.02$) și dislipidemie ($P<0.01$).

În studiul nostru 36 pacienți cu obezitate (34,28%) au asociat și **diabet zaharat tip 2** existând o asociere pozitivă între valorile FORT și prezența diabetului zaharat tip 2 ($P=0.02$), analiza multivariabilă confirmând prezența diabetului zaharat tip 2 ($P=0.05$) ca predictor al valorii FORT.

Mai multe studii din literatura de specialitate au arătat că obezitatea se asociază cu glucotoxicitate și lipotoxicitate, iar

hiperglicemia și acizii grași liberi cresc producția de SRO și promovează insulinorezistența, scad expresia genei insulinei și secreția de insulină, probabil prin intermediul reprimării post-tranșlaționale a unor factori de transcripție care se leagă de regiunea promotoare a genei insulinei, iar familia FoxO a factorilor de transcripție Forkhead reglează gluconeogeneza, diferențierea adipocitară, proliferarea celulelor β și răspunsul antioxidant [221,222]. Produșii finali de glicare avansată și calea proteinkinazei C stimulează producerea de SRO prin activarea enzimelor NOX și a NF-kB [223,224]. SRO activează kinaza c-jun-N-terminal determinând fosforilarea substratului receptorului insulenic la nivelul serinei, atenuând astfel semnalizarea prin insulină [225]. Celulele β pancreatice au o expresie relativ scăzută a mai multor enzime antioxidante (catalază, glutation-peroxidază) fiind astfel susceptibile la alterările induse de SRO [226,227].

Prezentul studiu reiterează faptul că nivelul SRO este crescut la pacienții obezi, creșterea SRO fiind mai pronunțată când se asociază și diabetul zaharat tip 2. La pacienții obezi s-au observat corelații pozitive între nivelul FORT și IMC, circumferința abdominală, nivelul glicemiei, colesterolului total și acidului uric seric, iar la pacienții cu diabetitate (obezitate + diabet zaharat tip 2) s-au înregistrat valori FORT mai mari comparativ cu subiecții obezi fără diabet și lotul martor [228]. Similar, Pavlatouși colab. [229] au evaluat stresul oxidativ la pacienții cu diabet prin metodele FORT și FORD și au raportat valori mai mari la diabetici versus lotul martor, studiul lor evidențiind existența unor corelații pozitive între nivelul FORT și IMC, circumferința abdominală, valoarea LDL-colesterol și nivelul trigliceridelor. Insulinorezistența la pacienții cu obezitate determină hiperinsulinemie compensatorie, explicând instalarea diabetității [230,231].

În studiul nostru am înregistrat valori FORD scăzute (care reflectă capacitatea antioxidantă a organismului), existând o asociere negativă între FORD și IMC. Paradoxal, nu a existat o diferență semnificativă

statistic între nivelul FORD la pacienții doar cu obezitate și cei cu diabetitate. Astfel, putem sugera că în diabetul zaharat tip 2 există o producție crescută de antioxidanți endogeni pentru a contracara creșterea nivelului de SRO[228]. Rezultate similare au fost obținute și de Pavlatouși colab.[229] care au demonstrat că pacienții cu diabet zaharat tip 2 au un nivel FORD scăzut. În cercetarea lor însă diferența dintre IMC-ul pacienților cu diabet zaharat tip 2 și cel al lotului martor a fost ne semnificativă statistic.

În studiul nostru 41 de pacienți obezi (39,04%) au asociat și **dislipidemie**. A existat o asociere pozitivă între valorile FORT și dislipidemie ($P < 0.01$), confirmată și de analiza multivariabilă ($P = 0.01$) ca predictor al valorii FORT. Analiza univariabilă a evidențiat o asociere negativă între prezența dislipidemie și nivelul FORD ($P < 0.01$), interrelație confirmată și prin analiza multivariabilă ($P < 0.01$). Dislipidemia, definită ca un dezechilibru al nivelului lipidelor în sânge, de cauză genetică sau dobândită, este una dintre cele mai frecvente tulburări metabolice și datorită naturii ei silențioase adesea subdiagnosticată, reprezentând un factor de risc major pentru ateroscleroză și afecțiunile cardiovasculare asociate obezității[230, 231].

La mulți pacienți obezi modificările profilului lipidic seric (niveluri crescute de TG și LDL-colesterol, și niveluri reduse de HDL-colesterol) se asociază cu tulburări ale metabolismului glucozei, ambele afecțiuni având la bază insulinorezistența[232, 233]. Hiperglicemia cronică favorizează procesele de glicare non-enzimatică, ducând la creșterea produșilor de glicare avansată (AGE), care pe lângă efectele nocive directe, determină și stres oxidativ, inflamație, modificări calitative ale particulelor mici, dense de LDL, transformându-le în LDL glicate, particulele mai aterogene cu un risc cardiovascular crescut [234]. Glicarea particulelor de LDL favorizează aderarea la proteoglicanii din matricea extracelulară și agregarea lor, iar acumularea de AGE favorizează o reticulare a proteinelor matricei extracelulare, reținerea lor

prelungită în spațiul subendotelial, acumularea lor în macrofage cu formarea de celule spumoase chiar și fără oxidare[235,236]. LDL-urile glicilate induc generarea de mediatori proinflamatori, specii reactive de oxigen și modificări oxidative în celulele vasculare [237]. Nivelurile crescute de SRO sunt implicate în oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă producând particule oxidate de LDL, care contribuie la dezechilibrul redox prooxidant/antioxidant, prezent în ateroscleroză[238]. Creșterea speciilor reactive de oxigen se însoțește de o eliberare crescută de citokine proinflamatorii, TNF α și IL6, care stimulează lipoliza și reduc activitatea lipoproteinlipazei, determinând creșterea concentrației de acizi grași liberi și sinteza hepatică de trigliceride[192]. Adiponectina care stimulează beta-oxidarea acizilor grași, utilizarea glucozei în ficat și mușchii scheletici și activitatea lipoproteinlipazei, are valori reduse în obezitate, asociindu-se cu o sinteză redusă de apoproteina A1 și HDL-colesterol și crescută de trigliceride [193]. Inflamația cronică din obezitate și creșterea infiltrării cu macrofage a țesutului adipos se însoțesc de scăderea concentrației și a calității HDL-colesterol, precum și a efectelor sale antiinflamatoare, antioxidante, antiaterogenice, efecte legate de interacțiunea cu enzimele antioxidante (superoxiddismutaza, paraoxonaza-1) a căror activitate este redusă la pacienții obezi dislipidemici[90].

Ioannidou și colab.[239] au pus în evidență o corelație puternic pozitivă între nivelul de LDL-colesterol și raportul status oxidant total/status antioxidant total (TOS/TAS), și o corelație negativă semnificativă între LDL-colesterol și TAS, precum și o corelație puternic negativă a raportului TOS/TAS cu indicele aterogen la subiecții sănătoși, sugerând că raportul TOS/TAS ar putea fi folosit ca marker prognostic la persoanele sănătoase și în stadiile incipiente ale dislipidemiei.

De asemenea, Turkdogan și colab.[240] au confirmat o corelație semnificativă între stresul oxidativ și nivelul lipidelor serice la tinerii sănătoși, iar Viktorinova și colab.[241] au arătat existența unei corelații

semnificative statistic între markerii de stress oxidative și profilul lipidic, sugerând utilizarea lor ca marker predictive timpurii pentru ateroscleroză, în special la populația sănătoasă.

Studii recente au evidențiat rolul vitaminei D în reglarea metabolismul lipidic, intervenind în reglarea transportului colesterolului, scăderea trigliceridelor și creșterea nivelului seric de lipoproteine cu densitate înaltă, precum și rolul ei antiinflamator și în diminuarea insulinoresistenței [239, 242, 243].

Glueckși colab.[242] au evidențiat existența unei corelații negative a 25-hidroxitamini D serice cu LDL și nivelul trigliceridelor și o corelație pozitivă semnificativă între 25-hidroxitamina D și HDL la pacienții cu dislipidemie, aceste date putând reprezenta un punct de plecare pentru o cercetare viitoare cu privire la interrelația vitamină D-stres oxidativ la pacienții cu obezitate și dislipidemie.

În studiul nostru un sfert dintre pacienții obezi au asociat și **hiperuricemie**. A existat o asociere pozitivă între valorile FORT și prezența hiperuricemiei ($P < 0.01$), regresia liniară multivariabilă stabilind că nivelul FORT depinde de acidul uric ($P = 0.04$). Analiza de regresie liniară univariabilă a evidențiat o asociere negativă între prezența hiperuricemiei și nivelul FORD ($P < 0.01$), analiza de regresie liniară multivariabilă confirmând asocierea negativă dintre acidul uric și FORD ($P < 0.01$).

Mai multe studii epidemiologice au demonstrat o strânsă legătură între hiperuricemie și hiperlipidemie [244, 245] și o asociere independentă semnificativă între creșterea concentrației serice a acidului uric și morbiditatea/mortalitatea crescută prin boli cardiovasculare [246, 247], stresul oxidativ având un potențial rol [248, 249]. Acidul uric, produs final al nucleotidelor purinice sub acțiunea xantinoxidazei, reprezintă principalul antioxidant endogen la nivel extracelular intervenind prin eliminarea SRO [250]. În concentrații intracelulare crescute are efect pro-oxidant, fiind implicat în disfuncția mitocondrială

și producerea SRO, contribuind la inițierea și progresia leziuni loraterosclerotice [251-253]. Rahman șicolab.[254] au arătat ca pacienții cu hiperuricemie prezintă niveluri mai mari de trigliceride plasmatică și indici aterogeni, existând o corelație pozitivă între valoarea acidului uricși trigliceride, colesterol total și LDL- colesterol și o corelație negativă cu nivelul HDL-colesterol.Cercetări recente au arătat o asociere între concentrația acidului uric seric și nivelul stresului oxidativ [255-257].

Kurajoh și colab.[258] într-un studiu efectuat pe 192 de subiecți (91 bărbați și 101 femei) la care au măsurat concentrația serică a acidului uric, activitatea plasmatică a xantinoxidoreductazei, capacitatea antioxidantă și nivelul SRO, în urma efectuării unei analize de regresie multivariabilă, nu au găsit nicio asociere semnificativă între nivelul acidului uric seric și capacitatea antioxidantă, dar au evidențiat o asociere semnificativă între nivelul acidului uric seric și SRO independent de activitatea xantinoxidoreductazei ($p=0.045$), predominant la femei, concluzionând că acidul uric se asociază cu creșterea nivelului stresului oxidative prin generarea de SRO independent de activitatea xantinoxidoreductazei în special la sexul feminin. Acesterezultate sunt concordante cu date anterioare care sugerează că stresul oxidativ și hiperuricemia au un rol major în patogenia afecțiunilor legate de stilul de viață, cum ar fi hipertensiunea arterială, hepatosteatoza non-alcoolică, sindromul metabolic, afecțiunile cardiovasculare, întâlnite mai frecvent la femei[259-261]. Mai multestudii au arătat o strânsă legătură între hiperuricemie, hipertensiunea arterială[262], diabetul zaharat tip 2 [263], sindromul metabolic [264], boala cronică de rinichi[265], ateroscleroză și bolile cardiovasculare[266]. Recent, Kimura șicolab.[267], au evidențiat rolul acidului uric în patogenia aterosclerozei prin intermediul stresului oxidative și inflamației cronice. Acidul uric intracelular induce o supraproducție de specii reactive de oxigen și activează căi de semnalizare inflamatorii ca urmare a stimulării activității xantinoxidazei,

creșterii expresiei și activității NADPH oxidazei, NOSe, AMPK, Nrf2, mTORC1, p38 MAPK, MKP-1, MAPK fosfatazei-1, JNK, ERK, HIF-1 α , succinat de hidrogenazei, fosforilării oxidative și disfuncției mitocondriale. Stresul oxidativ intervine astfel în patogenia aterosclerozei prin disfuncție endotelială, inflamație, activarea macrofagelor, agregarea plachetară și oxidarea LDL.

În sprijinul afirmației că stresul oxidativ reprezintă o cauză majoră aterosclerozei și bolilor cardiovasculare, Wu șicolab.[268], într-o analiză multivariabilă efectuată pe 134 pacienți cu sindrom metabolic la care au evaluat grosimea intimă-medie carotidiană în paralel cu markerii de stress oxidativ (malonildialdehida) și concentrația acidului uric, au arătat că atât nivelurile de MDA ($p < 0.05$) cât și de acid uric ($p < 0.01$) au fost asociate semnificativ cu grosimea intimă-medie carotidiană la subiecții ale căror scoruri pentru sindromul metabolic au fost ≥ 1 sau ≥ 2 , existând însă o corelație pozitivă doar între valorile acidului uric ($p < 0.01$) și grosimea intimă-medie carotidiană la pacienții cu sindrom metabolic. Analiza modelului de regresie liniară a arătat că măsurarea nivelurilor de acid uric împreună cu biomarkerii MDA și scorurile pentru sindromul metabolic reprezintă un factor predictiv mai eficient pentru monitorizarea severității aterosclerozei evaluată prin grosimea intimă-medie carotidiană la pacienții cu sindrom metabolic.

Deși în studiul nostru peste trei sferturi dintre pacienții obezi au prezentat sindrom metabolic și au existat asocieri pozitive izolate între valorile FORT și prezența diabetului zaharat tip 2, dislipidemie, hipertensiunii arteriale, hipertrigliceridemie, scăderea HDL-colesterol, iar analiza univariabilă a arătat o dependență a valorii FORT de IMC, circumferința abdominală și raportul circumferință abdominală/înălțime, analiza multivariabilă nu a confirmat aceste asocieri, confirmând doar prezența dislipidemie și a diabetului zaharat tip 2 ca predictori ai valorii FORT, prezența hipertensiunii arteriale fiind la limita pragului de semnificație statistică. Deși IMC, circumferința abdominală și raportul

circumferință abdominală/înălțime s-au evidențiat ca factori predictivi pentru FORD la analiza univariabilă, analiza multivariabilă nu a confirmat dependența FORD de aceste variabile, susținând însă o asociere negativă între prezența hipertensiunii arteriale, dislipidemie și nivelul FORD.

Russo și colab. [269] au arătat că acidul uric pătrunde în celulele tubulare renale, în celulele musculare netede vasculare și adipocyte printr-un transportor specific, URAT-1, și activează NOX, cu generarea de SRO. Pe de altă parte, acidul uric poate crește producția de MCP-1 determinând scăderea producerii de adiponectină (cu efect antiinflamator) contribuind la instalarea statusului inflamator cronic de intensitate redusă, mediat de receptorul toll-like 4 (TLR4), inducând apoptoza, producerea de acizigrași, fenomene oxidative și leziuni endoteliale.

Umano și colab. [270] au arătat pe modele animale că scăderea nivelului acidului uric a dus o reducere a infiltrației macrofagelor și a expresiei TNF- α , îmbunătățirea sensibilității la insulină și a tensiunii arteriale susținând ipoteza că acidul uric seric intervine în patogenia obezității și a complicațiilor acesteia.

Bjornstad și colab. [271] au arătat că aportul de fructoză și hiperuricemia nu numai că sunt implicate în dezvoltarea diabetului de tip 2, via insulinorezistență, dar conferă și un risc aditiv persoanelor cu diabet zaharat tip 2, fiind asociată cu un risc crescut de hipertensiune arterială și o rată crescută de excreție urinară a albuminei.

În studiul nostru mai mult de jumătate (57,14%) dintre pacienții obezi au prezentat **hipertensiune arterială**. Analiza univariabilă a arătat o asociere pozitivă între valoarea FORT și prezența hipertensiunii arteriale și o asociere negativă între prezența hipertensiunii arteriale și valoarea FORD. Analiza multivariabilă a confirmat asocierea negativă între prezența hipertensiunii arteriale și nivelul FORD, asocierea

pozitivă între valoarea FORT și prezența hipertensiunii arteriale fiind la limita pragului de semnificație statistică.

Rezultatele cercetărilor efectuate în studii pe animale și în culturi celulare au evidențiat o puternică legătură cauzală între nivelul speciilor reactive de oxigen, semnalizarea redox și hipertensiunea arterială, fără a exista însă rezultate superpozabile la om [272]. SRO și semnalizarea prin factori de transcripție redox sensibili sunt implicate în modificările moleculare și celulare care determină disfuncție endotelială, remodelare cardiovasculară, disfuncție renală, activarea SNS, celulelor imune și inflamatorii având rol în patogenia hipertensiunii arteriale. Semnalizarea redox, indusă de radicalii liberi de oxigen și peroxidul de hidrogen, determină modificarea oxidativă posttranslațională a proteinelor, care influențează răspunsurile biologice celulare [273,274]. În mod normal superoxid dismutaza enzimatică neutralizează superoxizii produși în mitocondrii în timpul fosforilării oxidative, dar în condițiile unei supraproducerii de SRO acest mecanism este depășit, producându-se deteriorarea ADN-ului mitocondrial și disfuncția endotelială. În hipertensiunea arterială asociată stresului oxidativ, proteinele sunt supuse unei modificări oxidative posttranslaționale ireversibile, urmate de alterare structurală și pierderea funcției proteice, lezare celulară și tisulară. Studiile recente de proteomică oxidativă se focusează pe oxidarea cisteinei proteinelor implicate în reglarea tonusului vascular, inflamație, proliferarea celulară, procesele de contracție și relaxare, organizare citoscheletică și apoptoză [273,275,276]. SRO activează în flamazomia (cel mai cunoscut fiind NLRP3) contribuind la transformarea fenotipică a celulelor musculare netede vasculare indusă de angiotensina II, proliferare celulară, remodelare vasculară și creșterea presiunii arteriale [277].

Akhigbeși Ajayi [278] subliniază rolul stresului oxidativ în apariția hipertensiunii arteriale, via scăderea concentrației oxidului nitric (NO) și activarea SRAA. Nivelul oxidului nitric, implicat în instalarea

disfuncției endoteliale și creșterea rezistenței vasculare periferice, scade ca urmare a creșterii concentrației ADMA (dimetil-L-argininaasimetrică) și decuplării NOS. Acumularea de grăsime viscerală în obezitate se însoțește de creșterea nivelului stresului oxidativ, via supraproducția de SRO, eliberarea de citokine pro inflamatorii și un nivel crescut de angiotensinogen în țesutul adipos. Angiotensinogenul transformă angiotensina I în angiotensină II, care își exercită efectele prin intermediul receptorului angiotensinei II AT1R de la nivelul cortexului suprarenalei. Activarea AT1R declanșează eliberarea de mineralocorticoizi care stimulează reabsorbția de sodiu, determinând creșterea volumului plasmatic și a valorilor presiunii arteriale. Activarea AT1R în alte structuri decât suprarenalele se însoțește de eliberarea de SRO, alterarea căii de semnalizare a insulinei, un răspuns inflamator și proliferativ contribuind la disfuncția endotelială și creșterea valorilor presiunii arteriale [279].

La ora actuală, hipertensiunea arterială este recunoscută ca fiind o afecțiune inflamatorie subclinică, iar angiotensina II este un modulator puternic al sistemului imunitar și al producției de IL-17A, o citokină proinflamatorie implicată în creșterea producției de anionisuperoxid și afectarea cerebro-vasculară care însoțește hipertensiunea arterială dar și ale afecțiunii neurodegenerative. Youwakim și colab. [280] au arătat într-un model experimental de hipertensiune arterială indusă de perfuzia cronică de angiotensina II la șoareci, că administrarea cronică de IL-17A afectează cuplarea neurovasculară și crește producția de anionisuperoxid, iar neutralizarea IL-17A sau inhibarea specifică a receptorului său previne afectarea neurovasculară și producția cerebrală de anionisuperoxid induse de angiotensina II, sugerând că IL-17A, prin producția de anionisuperoxid, este un mediator important al afectării vasculare cerebrale indusă de angiotensina II.

S-a observat că la pacienții cu obezitate, dietele bogate în fructoză se însoțesc de creșterea reabsorbției sodiului atât la nivelul rinichiului cât

și la nivel intestinal contribuind la creșterea valorilor presionale [281]. Studiile experimentale pe șobolani hrăniți cu o dietă bogată în fructoză au arătat că determină o hipertensiune arterială sensibilă la sare în combinație cu o dietă bogată în sare, prin creșterea sensibilității la acțiunea angiotensinei II a tubilor renali proximali ducând la rate crescute de reabsorbție a sodiului [282]. Studii recente au arătat faptul că și un aport moderat de fructoză și sare pot crește semnificativ tensiunea arterială, prin creșterea reabsorbției sodiului la nivel renal și intestinal, stimularea activității sistemului renină-angiotensină intrarenal, creșterea sensibilității la sare [281]. În condițiile unui aport crescut de fructoză, tubul proximal este sensibilizat la acțiunea angiotensinei II printr-un mecanism dependent de proteinkinaza C, conducând la reabsorbția crescută a sodiului [282].

Speciile reactive de oxigen sunt implicate în reglarea presiunii arteriale prin mai multe mecanisme: hipoperfuziarenală determinată de disfuncția endotelială a arteriolelor aferente renale și creșterea răspunsului vasoconstrictor al arteriolelor renale la acțiunea angiotensinei II; rigidizarea arterială, indusă de supraexpresia unei componente a NADPH oxidazei ($p22^{phox}$), care determină inflamație, fibroză și disfuncție renală; leziuni glomerulare induse de alterarea podocitelor de către SRO; activarea SRAA și creșterea răspunsului miogen la acțiunea hormonilor vasoconstrictori (endotelină-1, tromboxan, angiotensină II – care crește producția de SRO, inflamația și transportul tubular renal pentru ioniși apă și scade expresia și funcția receptorilor dopaminergici); retenție de sodiu, via modularea transportului tubular ionic; activarea factorilor de transcripție proinflamatori (NF κ B, AP-1) și a eliberării de citokineproinflamatorii, accentuând inflamația; activarea sistemului nervos simpatic [283]. Au fost puse în evidență mai multe polimorfismegenice implicate în reglarea producerii SRO având un posibil rol în reglarea presiunii arteriale și răspunsul la medicația antihipertensivă dintre care cele mai cunoscute sunt: ATF1,

aminopeptidaze, angiotensinogen, ciclooxygenaza-2, citocrom P450, NF-kB, NRF2, proteina reglatoare pentru fier, leptină, receptori dopaminergici, mieloperoxidaza, MTHFR, NADPH oxidaze, superoxid dismutase, xantinoxidaze/ dehidrogenaze, catalaze, glutation, glutationperoxidaze, glutationtransferaze, hemoxigenaze, paraoxonaze, thioredoxină, proteina de cuplare 2, etc.[284-289].

Aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu au prezentat **anemie**. Dintre aceștia aproximativ un sfert (24%) au prezentat anemie hipocromă microcitară și trei sferturi (76%) anemie normocromă normocitară. Varsta medie a pacienților obezi anemici a fost de 64.1 ± 2.26 ani, raportul F/B a fost 4/1; 55.56 % au provenit din mediul rural și 44.44% din mediul urban. În ceea ce privește repartitia în funcție de gradul de obezitate a pacienților cu sindrom anemic 33,3 % au prezentat obezitate de grad I, 46.3% - obezitate grad II și 20.4% - obezitate grad III. Anemia a fost mai frecvent întâlnită la femei, pe lângă inflamația cronică în etiologia ei fiind implicate și deficitul de fier și deficitul nutrițional de foliați și vitamina B12. Anemia inflamatorie cronică a fost rezultatul acțiunii citokinelor proinflamatorii asupra eritropoiezei: creșterea nivelului de hepcidină la nivel hepatocitar sub acțiunea IL-6, care determină reducerea absorbției intestinale a fierului prin blocarea feroportinei și sechestrarea fierului în enterocite; inhibarea eliberării de eritropoietină la nivel renal sub acțiunea IL-1 β și TNF α ; inhibarea directă a progenitorilor eritroizi de către IL-1 β , TNF α și IFN γ ; diminuarea eritropoiezei prin blocarea fierului în macrofage (TNF α)[290]. Anemia inflamatorie cronică a fost însoțită de creșterea nivelului feritinei, proteinei C reactive și fibinogenului. Valorile FORT au fost mai crescute iar valorile FORD mai scăzute la pacienții obezi anemic comparativ cu pacienții obezi fără anemie (3.18 ± 0.33 mmol/L vs. 2.16 ± 0.38 mmol/L, respectiv 0.66 ± 0.13 mmol/L vs. 1.41 ± 0.44 mmol/L), fără a fi însă semnificative statistic.

În studiul nostru **steatoza hepatică** a fost prezentă la aproximativ o treime dintre pacienți, cu o prevalență mai crescută la femei, influențată posibil și de nivelul de estrogeni. Hiperglicemia și intensificarea catabolismului acizilor grași în hepatocyte determină un flux de electroni excesiv la nivelul lanțului transportorilor de electroni mitocondrial care depășește capacitatea oxidative mitocondrială și stimulează căile microsomale și peroxisomale ale oxidării lipidelor determinând un exces de specii reactive de oxigen, stress oxidative și alterări celulare, favorizând acumularea crescută de lipide intrahepatic, dezvoltarea bolii ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) și progresia ei spre hepatosteatoză non-alcoolică (NASH). Prevalența NAFLD crește direct proporțional cu creșterea IMC [209,210, 228].

În ceea ce privește tratamentul comorbidităților, analizele de regresie au demonstrat o creștere a valorilor FORT la pacienții cu obezitate care primesc tratament cu allopurinol ($P < 0.01$), rezultat înfirmat însă de analiza multivariabilă. Analiza univariabilă a demonstrat o creștere a valorilor FORD la pacienții care au primit hipotensoare și o scădere a valorii FORD la pacienții aflați în tratament cu allopurinol ($P < 0.01$), rezultat înfirmat de analiza multivariabilă, care a evidențiat o interrelație FORD - antihipertensive la limita pragului de semnificație statistică ($P = 0.058$).

Nakagawa și colab.[291] au arătat că utilizarea unui inhibitor de xantinoxidază (allopurinol) sau a unui uricozuric (benzbromarona) ar putea ameliora caracteristicile sindromului metabolic la șobolanii hrăniți cu fructoză, confirmând faptul că hiperuricemia ar avea un rol semnificativ în legătura dintre fructoză, insulinorezistență și sindromul metabolic, iar Baldwin și colab[292] au arătat pe un model experimental murin de sindrom metabolic și hiperuricemie, că allopurinolul a inhibat infiltrarea cu macrofage a țesutului adipos, a îmbunătățit nivelul de adiponectină, tensiunea arterială și rezistența la insulină.

Mai multe studii experimentale au evidențiat că unele medicamente antihipertensive pot avea și efecte antioxidante și, de asemenea, că antioxidanții pot reduce valorile presionale. Unele efecte benefice ale medicamentelor antihipertensive s-ar putea datora capacității lor de a reduce producerea de SRO. Inhibitorii de ACE sulfhidrați (captopril, epicaptopril) au efecte antioxidante datorate grupului tiol, în timp ce efectul vasodilatatoral S-zofenoprilului s-ar datora hidrogenului sulfurat [293]. Efecte antioxidante au și blocanții receptorului β și blocanții canalelor de calciu [294, 295]. Hipertensiunea arterială și stresul oxidativ asociate consumului cronic de alcool pot fi prevenite de blocantul receptorilor β -adrenergici, Nebivolol [296]. Pe de altă parte, o serie de studii au demonstrat că unii antioxidanți (vitamina C, E, D, resveratrol), singuri sau în asociere, pot avea efecte benefice în tratamentul bolilor cardiovasculare, inclusiv al hipertensiunii arteriale, prin reducerea nivelului de stres oxidativ [297-299]. Antioxidanții în tervin prin îmbunătățirea funcției endoteliale, reducerea rigidității arteriale, remodelării vasculare, parțial prin scăderea modificării oxidative posttranslaționale a proteinelor și restabilirea semnalizării redox [300, 301].

O metaanaliză care a evaluat riscul de mortalitate cardiovasculară la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare și cancer care au primit suplimente cu vitamina E, acid folic, β -caroten, acid eicosapentanoic, vitamina D, K și Mg, Se, Zn, a concluzionat că administrarea de vitamină E a scăzut riscul de mortalitate cardiovasculară, iar acidul folic riscul de boli cardiovasculare, în timp ce administrarea de β -caroten, acid eicosapentanoic, vitamina D, K, Mg, Se, Zn nu a avut acest efect [302]. O serie de cercetări au arătat că administrarea de acid ascorbic reduce valorile presionale, în timp ce altele relevă faptul că acidul ascorbic în combinație cu polifenoliar determină variații mai mari ale valorilor presiunii arteriale [303,304]. Deși există suficiente dovezi pentru a susține utilizarea antioxidanților în profilaxia primară a bolilor

cardiovasculare, nu se cunoaște cu certitudine care este durata optimă a tratamentului cu antioxidanți și care sunt dozele cele mai eficiente pentru obținerea efectelor benefice în modularea stresului oxidativ cu cele mai reduse efecte adverse [305, 306]. În timp ce SRO în doze reduse pot avea efecte benefice asupra funcțiilor celulare, administrarea de antioxidanți în concentrații mari pot avea efecte prooxidante urmate de lezarea celulară [307, 308].

În urma studiului personal s-au desprins câteva concluzii, și anume:

Pacienții obezi au avut o vârstă medie de 61.83 ± 10.26 ani, cu limite cuprinse între 24 și 82 de ani, aproape jumătate dintre pacienți situându-se în decada de vârstă 60-69 ani.

Excesul ponderal a fost mai frecvent întâlnit la sexul feminin (78,1%) comparativ cu sexul masculin (21,9%), cu un raport F/B de 3,56/1, vârsta medie fiind similară pentru bărbați și femei.

Incidența bolii a fost aproximativ egală în mediul rural comparativ cu mediul urban (50,50% vs. 49,50%), existând o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește repartiția în funcție de mediul de proveniență și gen, femeile cu obezitate provenind mai ales din mediul rural.

Mai mult de jumătate dintre pacienții incluși în studiu au prezentat obezitate de grad I, o treime au avut obezitate de grad II, un procent mai redus prezentând obezitate de grad III, fără a exista diferențe semnificative statistic în ceea ce privește repartiția pe grade de obezitate între femei și bărbați.

Analiza parametrilor antropometrici a arătat o circumferință abdominală și un raport circumferință abdominală/ înălțime mai mari la sexul masculin versus cel feminin pentru gradul II de obezitate.

Pacienții cu obezitate au prezentat multiple comorbidități. Anemia și steatoza hepatică au fost mai frecvente la femei, în timp ce hipertensiunea arterială primară a afectat mai ales bărbații.

Pacienții obezi au prezentat un status inflamator cronic înregistrând valori mai crescute ale feritinei, proteinei C reactive, fibrinogenului, VSH-ului, comparativ cu subiecții sănătoși. Valoarea markerilor inflamatori a crescut semnificativ odată cu gradul obezității.

Pacienții cu obezitate au prezentat concentrații serice mai crescute ale LDL-colesterol, colesterolului total, trigliceridelor, glicemiei și acidului uric, și concentrații mai scăzute ale HDL-colesterol comparativ cu lotul martor, valorile markerilor metabolici modificându-se semnificativ cu creșterea gradului obezității. Raportat la gradul de obezitate, pacienții cu obezitate de grad III au înregistrat valori mai crescute ale glicemiei, colesterolului total, LDL-colesterol și mai scăzute ale HDL-colesterol, comparativ cu pacienții cu obezitate de grad I. Pacienții cu diabet au prezentat concentrații serice crescute ale insulinei plasmatice și HOMA-IR.

Nivelul speciilor reactive de oxigen a fost mai crescut și capacitatea antioxidantă a fost mai scăzută la lotul de studiu comparativ cu lotul martor. Raportat la gradul obezității, pacienții cu obezitate de gradul III au prezentat un nivel de specii reactive de oxigen mai crescut și o capacitate antioxidantă mai scăzută comparativ cu pacienții cu obezitate gradul I. Pacienții cu obezitate grad II au prezentat doar valori FORT mai scăzute comparativ cu pacienții cu obezitate grad I, valorile FORT fiind similare.

Pacienții cu obezitate au prezentat valori crescute ale leptinei și valori scăzute ale adiponectinei, existând corelații pozitive între FORT și nivelul leptinei și între FORT și adiponectină și corelații negative între FORT și leptină și FORT și adiponectină.

Analiza de regresie liniară univariabilă a stabilită că IMC, circumferința abdominală, raportul circumferință abdominală/înălțime, prezența hipertensiunii arteriale, dislipidemie, diabetul zaharat tip 2, hiperuricemie, fibrinogenul, feritina, proteina C reactivă, colesterolul total, acidul uric și tratamentul cu allopurinol au fost predictorii pozitivi ai valorii FORT.

Pacienții obezi cu dislipidemie și diabet zaharat tip 2 au prezentat un nivel crescut de specii reactive de oxigen. Analiza multivariabilă a

demonstrate că doar prezența dislipidemieii, diabetului zaharat și acidul uric sunt predictorii pozitivi ai valorii FORT. Calitatea prezenței hipertensiunii arteriale și fibrinogenul ca predictor pozitiv ai valorii FORT s-au aflat la limita pragului de semnificație statistică necesitând clarificări în studii viitoare pe loturi extinse.

Analiza de regresie liniară univariabilă a stabilită că IMC, circumferința abdominală, raportul circumferință abdominală/înălțime, prezența hipertensiunii arteriale, dislipidemieii, hiperuricemieii, valorile proteinei C reactive, fibrinogenului, acidului uric și tratamentul cu allopurinol sunt predictorii negativi ai valorii FORD, în timp ce tratamentul cu antihipertensive este un predictor pozitiv.

Pacienții cu dislipidemie și hipertensiune arterială au prezentat o capacitate antioxidantă redusă. Analiza multivariabilă a stabilită că prezența dislipidemieii și hipertensiunii arteriale sunt predictorii negativi ai valorii FORD. Calitatea de predictor pozitiv a valorii FORD a tratamentului cu antihipertensive s-a situat la limita pragului de semnificație statistică necesitând clarificări în studii viitoare pe loturi extinse.

Creșterea fibrinogenului la pacienții cu obezitate se asociază cu o scădere a capacității antioxidante, iar creșterea acidului uric se asociază cu o creștere a nivelului de specii reactive de oxigen și o reducere a capacității antioxidante. Analiza multivariabilă a arătat că nivelul acidului uric seric este un predictor pozitiv al valorii FORT, iar valoarea fibrinogenului și acidului uric sunt predictorii negativi ai valorii FORD.

Dieta și activitatea fizică moderată influențează nivelul de stress oxidativ și parametrii metabolici la pacienții cu obezitate. Pacienții obezi care și-au schimbat stilul de viață au înregistrat scăderi ale nivelului speciilor reactive de oxigen, colesterolului total, LDL-colesterol și glicemiei, și creșteri ale capacității antioxidante și HDL-colesterol.

BIBLIOGRAFIE

- 1.Hernández Bautista RJ, Mahmoudb AM, Königsberga M, López Díaz Guerreroa NE, Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and antiobesity medicinal plants, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019;111:503–516.
- 2.WHO, Obesity and Over Weight, World Health Organization, 2017.
- 3.Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *EndocrPract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2017 Mar;23(3):372.
4. Le Lay S, Simard G, Martinez MC, Andriantsitohaina R. Oxidative stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric point of View, *Oxidative medicine and Cellular Longevity*, 2014, doi.org /10.1155/ 2014/908539.
- 5.Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, şicolab. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 91 million participants. *Lancet*.2011 Feb 12. 377(9765):557-567.
- 6.Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Abraham JP. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014: 384(9945), 766-781.

7. Data and statistics. [cited 2021 Feb 21]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>
8. IOTF. What we do Policy and Prevention, International Obesity Task Force, 2008.
9. Ludwig J, Sanbonmatsu L, Gennetian L, et al. Neighborhoods, obesity, and diabetes—randomized social experiment. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1509-1519.
10. WHO Diabetes Country Profiles 2016. Geneva, World Health Organization, 2016. Available from: https://www.who.int/diabetes/country-profiles/diabetes_profiles_explanatory_notespdf
11. Popa S, Moța M, Popa A, Moța E, Serafinceanu C, Guja C, et al. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Endocrinol Invest*. 2016 Sep;39(9):1045-1053.
12. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista B, Esquivel-Soto J, Morales González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity, *Int. J. Mol. Sci*. 2011; 12: 3117-3132; doi:10.3390/ijms12053117.
13. De Long NE, Holloway AC. Early-life chemical exposures and risk of metabolic syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 2017: Targets and Therapy*;10:101.
14. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology* 2017;152:1695-1706.
15. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 2015;518:197-206.

16. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1249-1263.
17. Sabatti C, Service SK, Hartikainen A-L, Pouta A, Ripatti S, Brodsky J et al, Genomewide association analysis of metabolic traits in a birth cohort from a founder population, 2019, *Nat Genet* 41(1):35.
18. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*, 2011;69(1):41-49.
19. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B et al, The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*, 2006; 14(4):529-644.
20. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V et al, Metaanalysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet*, 2010; 42(11):949-960.
21. Cao Y. Angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Chem Immunol Allergy* , 2014; 99:170-179.
22. Reinehr T, Hinney A, de Sousa G, Austrup F, Hebebrand J, Andler W. Definable somatic disorders in overweight children and adolescents. *J Pediatr*. 2007 Jun;150(6):618-622, e1-5.
23. Urakami T. Tall stature in children and adolescents, *Minerva Pediatr*. 2020 Dec;72(6):472-483.
24. Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, Berg RL, VanWormer JJ, Haws RM. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. *PediatrObes*. 2021 Feb;16(2):e12703.
25. Pip H, Vasconez H, Cottrill C. Carpenter syndrome, *Journal of Craniofacial Surgery*, 2009; 20.1: 254-256.
26. Hebebrand J, Hinney A. Environmental and genetic risk factors in obesity. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am*, 2009; 18(1):83-94.

27. Sepehri Z, Motavaf M, Sargazi A, Kiani Z, Sepehri P, Alavian MS. Interaction Between Genetics and Epigenetics in Obesity and Their Clinical Significance, *Advances in Biochemistry in Health and Disease* 23, Springer Nature Switzerland AG 2021, 43-86.
28. Cordero P, Li J, Oben JA. Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:361-366.
29. Scholz A, Navarrete-Muñoz EM, García-de-la-Hera M, Fernandez-Somoano A, Tardon A, Santa-Marina L, et al. Association between trans fatty acid intake and overweight including obesity in 4 to 5-year-old children from the INMA study. *Pediatr Obes*. 2019 Sep;14(9):e12528.
30. Aiessa HB, Bhupathiraju SN, Malik VS, Wedick NM, Campos H, Rosner B, et al. Carbohydrate quality and quantity and risk of type 2 diabetes in US women. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec;102(6):1543-1553.
31. Sobek G, Łuszczki E, Dąbrowski M, Dereń K, Baran J, Weres A, et al. Preferences for Sweet and Fatty Taste in Children and Their Mothers in Association with Weight Status. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 15;17(2).
32. Bao Y-X, Duan R-N, Yang M-Z, Chen Y-R, Tian G, Luo J, et al. Consumptions of Meat, Dietary Fat, and Fatty-acids and Prevalence of Overweight/Obesity in Children and Adolescents—a Cross-sectional Survey in Chengdu. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017 Jan;48(1):96-100.
33. Lin Y, Huybrechts I, Vereecken C, Mouratidou T, Valtueña J, Kersting M, et al. Dietary fiber intake and its association with indicators of adiposity and serum biomarkers in European adolescents: the HELENA study. *Eur J Nutr*. 2015 Aug;54(5):771-782.
34. Damsgaard CT, Biltoft-Jensen A, Tetens I, Michaelsen KF, Lind MV, Astrup A, et al. Whole-Grain Intake, Reflected by Dietary

- Records and Biomarkers, Is Inversely Associated with Circulating Insulin and Other Cardiometabolic Markers in 8- to 11-Year-Old Children. *J Nutr.* 2017 May;147(5):816-824.
35. Fayet-Moore F, McConnell A, Tuck K, Petocz P. Breakfast and Breakfast Cereal Choice and Its Impact on Nutrient and Sugar Intakes and Anthropometric Measures among a Nationally Representative Sample of Australian Children and Adolescents. *Nutrients.* 2017 Sep 21;9:10.
36. Kim SA, Moore LV, Galuska D, Wright AP, Harris D, Grummer-Strawn LM, et al. Vital signs: fruit and vegetable intake among children - United States, 2003-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 Aug 8;63(31):671-676.
37. McGlone K, Banna J. A. Unique, Innovative, Easy-to-Use Program to Improve Young Children's Attitudes About and Consumption of Fruits and Vegetables. *Am J Lifestyle Med.* 2020 Feb;14(1):24-27.
38. Salter AM. The effects of meat consumption on global health. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* 2018 Apr;37(1):47-55.
39. NCDs | Global Physical Activity Surveillance [Internet]. [cited 2021 Feb 21]. Available from:
<https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/GPAQ/en/>
40. Em A, Rh S, Hz K, Ae A, Zm M. Physical activity pattern and its relationship with overweight and obesity in Saudi children. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020 Apr 11;7(4):181-185.
41. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020 Dec;54(24):1451-1462.
42. Thumann BF, Michels N, Felsó R, Hunsberger M, Kaprio J, Moreno LA, et al. Associations between sleep duration and insulin resistance in European children and adolescents considering the

- mediating role of abdominal obesity. *PloS One*. 2020;15(6):e0235049.
43. Wagner DR, Heyward VH. Measures of body composition in blacks and whites: a comparative review. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1392-1402.
 44. Okusun IS, Tedders SH, Choi S, Dever GEA. Abdominal adiposity associated with established body mass indexes in white, black and Hispanic Americans. A study from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes* 2000;24: 1279-1285.
 45. Harris NM, Stevens J, Thomas N, Schreiner P, Folsom AR. Associations of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population, Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obes Res* 2000;8: 516-524.
 46. Tappia PS, Dhalla NS. Cellular and Biochemical Mechanisms of Obesity, *Advances in Biochemistry in Health and Disease* 23, Springer Nature Switzerland AG 2021.
 47. Eckel RH. Sindromul metabolic, in *Harrison's Principles of internal medicine*, Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. 2022, 19e. Mcgraw-hill.2449-2454.
 48. Yanovski JA. Trends in underweight and obesity-scale of the problem. *Nat Rev Endocrinol*, 2018;14:5-6.
 49. Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J, et al. Inflammation and oxidative stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and Alzheimer's disease. *Mediators Inflamm*, 2015:1-17.
 50. Lee EB, Mattson MP. The neuropathology of obesity: insights from human disease. *Acta Neuropathol*, 2014;127:3-28.
 51. da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, Hall JE. The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension. *Physiology*, 2014;29:196-202.

52. Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J. of Internal Medicine*.2016, oct.<https://doi.org/10.1111/joim.12540>
- 53.King MW. *Integrative Medical Biochemistry: Examination and Board Review*.2014. McGraw-Hill Education Medical.
- 54.King RJ, Ajjan RA. Vascular risk in obesity: Facts, misconceptions and the unknown. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2017; 14(1), 2-13.
- 55.Bergmann K, Sypniewska G. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers?. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2013; 51(1), 177-185.
- 56.Paulsen DF. *Histology & Cell Biology: Examination & Board Review*, 2010, 5e New York,NY: McGraw-Hill.
57. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017; 13(6):338-351, DOI:10.1038/nrendo.2016.222.
- 58.Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay M A, Gómez-ReinoJJ, Gualillo O. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature Reviews Rheumatology*, 2017. Feb;13(2):100-109. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209.
- 59.Santoro A, RasoGM, Meli R. Drug targeting of leptin resistance. *Life sciences*, 2015;140, 64-74.
- 60.Kieć-Klimczak M, Malczewska-Malec M, Huszno B. Leptin to adiponectin ratio, as an index of insulin resistance and atherosclerosis development. *Przegląd Lekarski*, 2007, 65(12), 844-849.
- 61.Gissey LC, Mariolo JC, Mingrone G. Roles of Gut Hormones in the Regulation of Food Intake and Body Weight, in *Obesity*

- Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment, Sbraccia P, Finer N eds, Springer Nature Switzerland AG 2019, 75-88.
- 62.Orlando A, Nava E, Giussani M, Genovesi S. Adiponectin and Cardiovascular Risk. From Pathophysiology to Clinic: Focus on Children and Adolescents *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3228; doi:10.3390/ijms20133228
- 63.Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *Journal of molecular cell biology*, 2016, 8(2), 101-109.
- 64.Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease, *Br J Pharmacol*, 2017. Oct;174(20):3496-3513. doi: 10.1111/bph.13705.
- 65.De Marco V G, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014, 10(6), 364-376.
- 66.Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012;165(3),622-632.
- 67.Rashid S, Kastelein JJ. PCSK9 and resistin at the crossroads of the atherogenic dyslipidemia. *Expert review of cardiovascular therapy*, 2013; 11(11), 1567-1577.
- 68.Ren Y, Zuo ZC, Wan TM. Resistin: Its role in insulin resistance and mechanism of action. *Sheng li xue bao, Acta physiologica Sinica*, 2016; 68(1),65-74.
- 69.Filippidis G, Liakopoulos V, Mertens PR, Kiropoulos T, Stakias N, Verikouki C et al. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005;23: 421-428.
- 70.Hasegawa G, Ohta M, Ichida Y, Obayashi H, Shigeta M, Yamasaki M et al. Increased serum resistin levels in patients with type 2 diabetes

- are not linked with markers of insulin resistance and adiposity. *Acta Diabetol.* 2005;42: 104-109.
71. Laudes M, Oberhauser F, Schulte DM, Freude S, Bilkovski R, Mauer J et al. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. *HormMetab Res* 2010;42: 268-273.
72. Nasser S, Younis N, Bhagani H, Al-Dhaheri Y, Pintus G, et al. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells.* 2020 Nov 9;9(11).
73. Ezzati-Mobaser S, Malekpour-Dehkordi Z, Nourbakhsh M, Tavakoli-Yaraki M, Ahmadpour F, Golpour P, et al. The up-regulation of markers of adipose tissue fibrosis by visfatin in pre-adipocytes as well as obese children and adolescents. *Cytokine.* 2020 Oct;134:155193.
74. Audrito V, Messina VG, Deaglio S. NAMPT and NAPRT: Two Metabolic Enzymes With Key Roles in Inflammation. *Front Oncol.* 2020;10:358.
75. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2007 Apr;56(4):451-458.
76. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Sep;27(6):515-527.
77. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutrition & metabolism,* 2020, 7(1), 27.

78. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 2007, 56(6),1655-1661.
79. Erikstrup C, Mortensen OH, Nielsen AR, Fischer CP, Plomgaard P, Petersen AM, et al. RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Mar;11(3):204-212.
80. Berry DC, Jin H, Majumdar A, Noy N. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein regulates gene expression to inhibit insulin responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Mar 15;108(11):4340-4345.
81. Gliniak CM, Brown JM, Noy N. The retinol-binding protein receptor STRA6 regulates diurnal insulin responses. *J Biol Chem*. 2017 Sep 8;292(36):15080-15093.
82. Rychter AM, Skrzypczak-Zielińska M, Zielińska A, Eder P, Souto EB, Zawada A, et al. Is the Retinol-Binding Protein 4 a Possible Risk Factor for Cardiovascular Diseases in Obesity? *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 23;21(15):5229
83. Bergmann K, Sypniewska G. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers?. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2013; 51(1), 177-185.
84. Ellies LG. Collagen and fibronectin: threads linking obesity and breast cancer. *Annals of translational medicine*, 2016; 4(Suppl 1).
85. Diedrich J, Gusky HC, Podgorski I. Adipose tissue dysfunction and its effects on tumor metabolism. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 2015; 21(1), 17-41.
86. Miller NE, Michel CC, Nanjee MN, Olszewski WL, Miller IP, Hazell G, et al. Secretion of adipokines by human adipose tissue in vivo: partitioning between capillary and lymphatic transport, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2011;301 (4) E659-667.

87. Kang YE, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ, Ryu MJ et al. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction, *PLoS One*. 2016; 11 (4) e0154003.
88. Stienstra R, Tack CJ, Kanneganti TD, Joosten LAB, Netea MG. The Inflammasome Puts Obesity in the Danger Zone, *Cell Metabolism*. 2012; 15, January 4, Elsevier Inc., 10-18.
89. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'i H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complication, *Arch Med Sci* 2017; 13, 4: 851-863.
90. Marseglia L, Manti S, D'angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, et al. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases, *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16(1), 378-400; <https://doi.org/10.3390/ijms16010378>.
91. Kohlgruber AC, La Marche NM, Lynch L. Adipose tissue at the nexus of systemic and cellular immunometabolism. *Seminars in Immunology*. 2016; 28:5, 431-440.
92. Ray I, Mahata SK, De RK. Obesity: An Immunometabolic Perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 2016; 7.
93. Lopes HF, Corrêa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2016; 8(1), 40.
94. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*. 2014; 15(4), 6184-6223.
95. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Feb; 36(1):14-20.

96. Chan LP, Liu C, Chiang FY, Wang LF, Lee KW, Chen WT, et al. IL-8 promotes inflammatory mediators and stimulates activation of p38 MAPK/ERK-NF- κ B pathway and reduction of JNK in HNSCC. *Oncotarget*. 2017 Apr 7. doi: 10.18632/oncotarget.16914.
97. Martos-Moreno GA, Gil-Campos M, Bueno G, Bahillo P, Bernal S, Feliu A, et al. Obesity associated metabolic impairment is evident at early ages: spanish collaborative study], *Nutr. Hosp.* 2014;30 (4):787-793.
98. Jin B, Lin H, Yuan J, Dong G, Huang K, Wu W, et al. Abdominal Adiposity and Total Body Fat as Predictors of Cardiometabolic Health in Children and Adolescents With Obesity. *Front Endocrinol.* 2020;11:579.
99. Soni H, Dangwal S. The Epigenetics and Molecular Interplay in Obesity and Associated Complications, in *Cellular and Biochemical Mechanisms of Obesity Advances, Biochemistry in Health and Disease*, Tapia PS, Dhalla NS, Ramjiawan B eds, Springer Nature Switzerland AG 2021, 87-104.
100. Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction, *Nature Reviews/Gastroenterology & Hepatology*, 2020.
101. Gupta G, Wadhwa R, Pandey P, Singh SK, Gulati M, Sajita S, et al. Obesity and Diabetes: Pathophysiology of Obesity-Induced Hyperglycemia and Insulin Resistance Springer Nature Switzerland AG 2020, P. S. Tappia et al. (eds.), *Pathophysiology of Obesity-Induced Health Complications, Advances in Biochemistry in Health and Disease* 19.
102. Yu M, Jia H, Zhou C, Yang Y, Zhao Y, Yang M, et al. Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017; 138, 231-239.

103. Moreira CG, Russell R, Mishra AA, Narayanan S, Ritchie JM, Waldor MK, et al. Bacterial adrenergic sensors regulate virulence of enteric pathogens in the gut. *mBio*. 2016; 7, e00826-16.
104. Houlden A, Goldrick M, Brough D, Vizi ES, Lénárt N, Martinecz B, et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav. Immun.* 2016; 57, 10-20.
105. Sovran B, Hugenholtz F, Elderman M, Van Beek AA, Graversen C, Huijskes M, et al. Age-associated impairment of the mucus barrier function is associated with profound changes in microbiota and immunity. *Sci. Rep.* 2019; 9, 1437.
106. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 16, 461-478.
107. McLoughlin RF, Berthon BS, Jensen ME, Baines KJ, Wood LG. Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106, 930-945.
108. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2016; 21, 410-417.
109. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TJ, Claesson MJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl. Psychiatry.* 2016; 6, e774.
110. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids in Health and Disease.* 2021.
111. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in

- adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim. Biophys. Acta.*2014;1842, 473-481.
112. Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, Morrison HG, Christensen BC, Karagas MR, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome.*2018; 6, 109.
113. Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.*2016;8,77.
114. Bhagavata Srinivasan SP, Raipuria M, Bahari H, Kaakoush NO, Morris MJ. Impacts of diet and exercise on maternal gut microbiota are transferred to offspring. *Front. Endocrinol.*2018;9, 716.
115. Jasarevic E, Howard CD, Morrison K, Misic A, Weinkopff T, Scott P, et al. The maternal vaginal microbiome partially mediates the effects of prenatal stress on offspring gut and hypothalamus. *Nat. Neurosci.*2018; 21, 1061-1071.
116. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int. J. Obes.*2015;39, 665-670.
117. Marcobal A, Sonnenburg JL. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18, 12-15.
118. Roger LC, Costabile A, Holland DT, Hoyles L, McCartney AL. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology.*2010;156, 3329-3341.
119. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.*2016; 22, 713-722.

120. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr. Metab. Insights.* 2015;8,1-9.
121. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public. Health.* 2014;14,1267.
122. Bogen DL, Hanusa BH, Whitaker RC. The effect of breastfeeding with and without formula use on the risk of obesity at 4 years of age. *Obes. Res.* 2004;12, 1527-1535.
123. Forbes JD, Azad MB, Vehling L, Tun HM, Konya TB. Association of exposure to formula in the hospital and subsequent infant feeding practices with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life. *JAMA Pediatr.* 2018. 172, e181161.
124. Stark CM, Susi A, Emerick J, Nylund CM. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. *Gut* 2019;68,62-69.
125. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hämäläinen AM, Härkönen T, Ryhanen SJ, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci. Transl Med.* 2016;8, 343ra381.
126. Hemmingsson E. Early childhood obesity risk factors: socioeconomic adversity, family dysfunction, offspring distress, and junk food self-medication. *Curr. Obes. Rep.* 2018;7, 204-209.
127. Hemmingsson E, Johansson K, Reynisdottir S. Effects of childhood abuse on adult obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2014;15, 882-893.
128. Farr OM, Ko BJ, Joung KE, Zaichenko L, Usher N, Tsoukas M, et al. Posttraumatic stress disorder, alone or additively with early life adversity,

- is associated with obesity and cardiometabolic risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015;25, 479-488.
129. Forster GL, Anderson EM, Scholl JL, Lukkes JL, Watt MJ. Negative consequences of early-life adversity on substance use as mediated by corticotropin-releasing factor modulation of serotonin activity. *Neurobiol. Stress.* 2018;9, 29-39.
130. Osadchiy V, Mayer EA, Bhatt R, Labus JS, Gao L, Kilpatrick LA, et al. History of early-life adversity is associated with increased food addiction and sex-specific alterations in reward network connectivity in obesity. *Obes. Sci. Pract.* 2019;5, 416-436.
131. Inam QU, Ikram H, Shireen E, Haleem DJ. Effects of sugar rich diet on brain serotonin, hyperphagia and anxiety in animal model of both genders. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2016.29, 757-763.
132. Sharma M, Li Y, Stoll ML, Tollefsbol TO. The Epigenetic Connection Between the Gut Microbiome in Obesity and Diabetes, *Frontiers in Genetics*, 2020, Jan.10, art.1329.
133. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017.122:1-7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013.
134. WHO. BMI-for-age (5-19 years) [Internet]. WHO. 2019. Available from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
135. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio [Internet]. WHO. 2019. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waist_circumference_and_waisthip_ratio/en/. Awadallah S, Hasan H, Attlee A, Raigangar V, Unnikannan H, Madkour M, et al. Waist circumference is a major determinant of oxidative stress in subjects with and without metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jul-Aug;13(4):2541-2547.
136. Bojanic D, Ljubojevic M, Krivokapic D, Gontarev S. Waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-height ratio

- reference percentiles for abdominal obesity among Macedonian adolescents. *Nutr Hosp.* 2020 Aug 27;37(4):786-793.
137. Parente EB, Mutter S, Harjutsalo V, Ahola AJ, Forsblom C, Groop P-H. Waist-height ratio and waist are the best estimators of visceral fat in type 1 diabetes. *Sci Rep.* 2020 Oct 29; 10(1):18575.
138. Martin-Calvo N, Moreno-Galarraga L, Martinez-Gonzalez MA. Association between Body Mass Index, Waist-to-Height Ratio and Adiposity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016 Aug 20;8(8).
139. Tantawy SA, Kamel DM, Alsayed N, Rajab E, Abdelbasset WK. Correlation between body mass index, neck circumference, and waist-hip ratio as indicators of obesity among a cohort of adolescent in Bahrain: A preliminary cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Apr;99(17):e19950.
140. Alaa Youssef Ahmed Baioumi. Comparing Measures of Obesity: Waist Circumference, Waist-Hip, and Waist-Height Ratios in Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity. 2019 (second edition).
141. de-Mateo-Silleras B, de-la-Cruz-Marcos S, Alonso-Izquierdo L, Camina-Martín MA, Marugán-de-Miguelsanz JM, Redondo-Del-Río MP. Bioelectrical impedance vector analysis in obese and overweight children. *PloS One.* 2019;14(1):e0211148.
142. Stroescu R, Bizerea T, Doroş G, Marazan M, Lesovici M, Mărginean O. Correlation between adipokines and carotid intima media thickness in a group of obese Romanian children: is small for gestational age status an independent factor for cardiovascular risk? *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Feb;61(1):14-20.
143. Lahey R, Khan SS. Trends in Obesity and Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Epidemiol Rep.* 2018 Sept;5(3):243-251.
144. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity. Pathophysiology and Management. *JACC.* 2018;71(1):69-84.

145. Kushner RF. Evaluation and Management of Obesity. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. (2022). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e* New York, NY: McGraw-Hill.
146. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us?, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article ID 7432797 doi.org/10.1155/2016/7432797
147. Manna P, Jain S. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction and the associated health risks: causes and therapeutic strategies, *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2015; 13:10.
148. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 5th edition. London, Oxford University Press, 2015.
149. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress, *Histol. Histopathol.* 2008;23:381-390.
150. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA, *Oxidative Stress and Oxidative Damage in Carcinogenesis, Toxicologic Pathology*, 2010, vol 38, 1, 96-109.
151. Zhang B, Zehnder JL. Oxidative Stress and Immune Thrombocytopenia, *Seminars in Hematology*, 2013; 50;3,1-e4.
152. Cui H, Kong Y and Zhang H. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *Journal of Signal Transduction*, 2012: 1-13, doi:10.1155/2012/646354.
153. Hornsby PJ. Cellular aging and cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2011, 79.189-195.
154. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh C, Leonarta ME. Oxidative stress and cancer: An overview, *Ageing Research Reviews*, 2013, 12, 376-390.

155. Găman AM, Uzoni A, Popa-Wagner A, Anghel A, Petcu EB. The role of oxidative stress in etiopathogenesis of chemotherapy induced cognitive impairment (CICI)-“Chemobrain“. *Aging Dis.* 2016; 7(3): 307-317.
156. Găman AM, Buga AM, Găman MA, Popa-Wagner A. The role of oxidative stress and the effects of antioxidants on the incidence of infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Oxid Med Cell Longev.* 2014:158135.
157. Zhou FL, Zhang WG, Wei YC, Meng S, Bai GG, Wang BY, et al. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia. *J Biol Chem.* 2010;285(20):15010-15015.
158. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*, 2006. 1763, 1755-1766.
159. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging.* 2018;13, 757-772.
160. Quinn MT, Ammons MCB, De Leo FR. The expanding role of NADPH oxidases in health and disease: no longer just agents of death and destruction. *Clinical Science*, 2006. 111: 1:1-20.
161. Juarez JC, Manuia M, Burnett E, Betancourt O, Boinvin B, Shaw DE, et al. Superoxide dismutase 1 (SOD1) is essential for H₂O₂-mediated oxidation and inactivation of phosphatases in growth factor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105, 7147-7152.
162. Udensi KU, Tchounwou PB. Dual effect of oxidative stress on leukemia cancer induction and treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2014, 33:106, 14-15.
163. Johnson F, Giulivi C. Superoxide dismutases and their impact upon human health, *Molecular aspects of Medicine*, 2005, 26:340-352.
164. Mueller S, Riedl HD, Stremmel W. Direct evidence for catalase as the predominant H₂O₂-removing enzyme in human erythrocytes, *Blood*, 1997, 90.

165. Schnekenburger M, Karius T, Diederich M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis. *Front. Pharmacol.* 2014;5:170.
166. Yoshida T, Oka S, Masutani H, Nakamura H, Yodoi J. The role of thioredoxin in the aging process: involvement of oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2003, 5, 563-570.
167. Dejića D. Antioxidanți și terapie antioxidantă, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2023.
168. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome, *Journal of Clinical Investigation*, 2004;114(12) 1752-1761.
169. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.* 2009 Aug;15(8):914-20. doi: 10.1038/nm.1964.
170. Diaz-Meco MT, Moscat J. The atypical PKCs in inflammation: NF- κ B and beyond. *Immunol Rev.* 2012;246:154-167.
171. Piperi C, Adamopoulos C, Dalagiorgou G, Diamandi-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Crosstalk between advanced glycation and endoplasmic reticulum stress: Emerging therapeutic targeting for metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2231-2242.
172. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem.* 2012;68:707-711.
173. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Molecular Metabolism*, 2013;2(3) 133-141.

174. Orlando A, Nava E, Giussani M, Genovesi S. Adiponectin and Cardiovascular Risk. From Pathophysiology to Clinic: Focus on Children and Adolescents. *Int.J.Mol.Sci.* 2019;20:3228.
175. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes.* 2000;49:1939-1945.
176. Li L, Mamputu J, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin, *Diabetes.* 2005; 54(7),2227-2234.
177. Dandona P, Kumar V, Aljada A, Ghanim H, Syed T, Hofmyer D, et al. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: Evidence of an anti-inflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4496-4501.
178. Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F, Thatcher SE. Local adipose tissue renin-angiotensin system. *Current Hypertension Reports.* 2008,10(2),93-98.
179. Vincent HK, Morgan JW, Vincent KR. Obesity exacerbates oxidative stress levels after acute exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:772-779.
180. Saiki S, Sato T, Kohzuki M, Kamimoto M, Yosida T. Changes in serum hypoxanthine levels by exercise in obese subjects. *Metabolism.* 2001;50:627-630.
181. Jakicic J, Rogers R, Davis K, Collins CA. Role of physical activity and exercise in

- treating patients with overweight and obesity. *Clin Chem.* 2018;64(1): 99-107.
182. Cameron N, Nichols J, Hill L, Wing D, Hill L, Patrick K. Associations between physical activity and BMI, body fatness, and visceral adiposity in overweight or obese Latino and non-Latino adults. *Int J Obes.* 2017;41: 873-877.
183. Rippe JM. Exercise Management for the Patient with Obesity, in *Obesity Prevention and Treatment*, 2022, 43-51.
184. Reitman A, Friedrich I, Ben-Amotz A, Levy Y. Low plasma antioxidants and normal plasma B vitamins and homocysteine in patients with severe obesity. *Isr Med Assoc J.* 2002;4:590-593.
185. Riobó Serván P. Obesity and diabetes. *Nutr Hosp.* 2013;28:suppl5:138-143.
186. Svart MV, Rittig N, Kampmann U, Voss TS, Møller N, Jessen N. Metabolic effects of insulin in a human model of ketoacidosis combining exposure to lipopolysaccharide and insulin deficiency: a randomised, controlled, crossover study in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2017; 60 (7):1197-1206.
187. Robinson MM, Soop M, Sohn TS, Morse DM, Schimke JM, Klaus K. et al. High insulin combined with essential amino acids stimulates skeletal muscle mitochondrial protein synthesis while decreasing insulin sensitivity in healthy humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99 (12): E2574-2583.
188. Titchenell PM, Chu Q, Monks BR, Birnbaum MJ. Hepatic insulin signalling is dispensable for suppression of glucose output by insulin in vivo. *Nat. Commun.* 2015;6:7078.
189. Jorgensen SB, O'Neill HM, Sylow L, Honeyman J, Hewitt KA, Palanivel R, et al. Deletion of skeletal muscle SOCS3 prevents insulin resistance in obesity. *Diabetes.* 2013; 62 (1):56-64.

190. Butani L, Dharmar M, Devaraj S, Jialal I. Preliminary report of inflammatory markers, oxidative stress, and insulin resistance in adolescents of different ethnicities, *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2016;(3):182-186.
191. Fischer HJ, Sie C, Schumann E, Witte AK, Dressel R, van den Brandt J, et al. The Insulin Receptor Plays a Critical Role in T Cell Function and Adaptive Immunity, *J. Immunol.* 2017;198(5):1910-1920.
192. Makoveichuk E, Vorrsjö E, Olivecrona T, Olivecrona G. TNF- α decreases lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes by up-regulation of angiotensin-like protein 4. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2017;1862(5):533-540.
193. Raj R, Bhatti JS, Badada SK, Ramteke PW. Genetic basis of dyslipidemia in disease precipitation of coronary artery disease (CAD) associated type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes.* 2015;31(7), 663-671.
194. Palmisano BT, Le TD, Zhu L, Lee YK, Stafford JM. Cholesteryl ester transfer protein alters liver and plasma triglyceride metabolism through two liver networks in female mice. *Journal of Lipid Research.* 2016.jlr-M069013.
195. van der Vorst EP, Theodorou K, Biessen EA, Donners MM. HDL and macrophages: explaining the clinical failures and advancing HDL-based therapeutics in cardiovascular diseases? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017 May;15(5):343-344.
196. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obesity research & clinical practice,* 2013. 7(5), e330-e341
197. Rippe JM. Obesity and the Metabolic Syndrome, in *Obesity Prevention and Treatment,* 2022, 165-173.

198. Chrysant SG. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*. 2019, March. DOI: 10.1111/jch.13518.
199. Gong M, Wen S, Nguyen T, Wang C, Jin J, Zhou L. Converging Relationships of Obesity and Hyperuricemia with Special Reference to Metabolic Disorders and Plausible Therapeutic Implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2020;13:943-962.
200. Cristobal-Garcia M, García-Arroyo FE, Tapia E, Osorio H, Arellano-Buendia AS, Madero M, et al. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension. *Oxid Med Cell Longev*. 2015:535686.
201. Baldwin W, McRae S, Marek G, Wymer D, Pannu V, Baylis C, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60 (4):1258-1269. doi:10.2337/db10-0916
202. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Hotowy K, Czapinska E, Majda J, Wojcicka IK, et al. Paraoxonase (PON)-1 activity in overweight and obese children and adolescents: Association with obesity-related inflammation and oxidative stress. *Adv Clin Exp Med* 2013;22:229-236.
203. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Bicchiega V. HDL paraoxonase and membrane lipid peroxidation: A comparison between healthy and obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1079-1084.
204. Lega IC, Lipscombe LL. Diabetes, Obesity and Cancer- Pathophysiology and Clinical Implications. *Endocrine Reviews*. 2020;41:33-52.
205. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Carreira MC, Amil M, Casanueva FF. Oxidative stress associated to dysfunctional adipose tissue: A

- potential link between obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer. *Free Radic Res* 2013;47:243-256.
206. Wang Y, Lam KS, Xu A. Adiponectin as a negative regulator in obesity-related mammary carcinogenesis. *Cell Res* 2007;17:280-282.
207. Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Ann NY Acad Sci* 2014;1311:31-41
208. Holguin F, Fitzpatrick A. Obesity, asthma, and oxidative stress. *J Appl Physiol* 2010; 108: 754-759.
209. Sumida Y, Niki E, Naito Y, Yoshikawa T. Involvement of free radicals and oxidative stress in NAFLD/NASH. *Free Radic Res* 2013;47:869-880.
210. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2012;52:59-69.
211. Tepel M, Echelmeyer M, Orle NN, Zidek W. Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end stage renal failure: Effect of hemodialysis. *Kidney Int* 2000;58:867-872.
212. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:49.
213. Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nat Rev Urol* 2010;7:153-161.
214. Powers AC. Diabetul zaharat. Diagnostic, clasificare și fiziopatologie. in Harrison's Principles of internal medicine, Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. 2022, 19e. Mcgraw-hill. Vol2.2399-2422.
215. Epîngeac ME, Găman, MA, Diaconu CC, Gad M, Găman AM. The Evaluation of Oxidative Stress Levels in Obesity, *REV. CHIM. (Bucharest)*, 2019;70:6:2241-2244.

216. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:678159. doi: 10.1155/2013/678159.
217. Padwal MK, Murshid M, Nirmale P, Melinkeri RR. Association of Serum Ferritin Levels with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *J Clin Diagn Res.* 2015 Sep;9(9):BC11-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/13480.6564.
218. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökçe EI, Seker G, Tunç G et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014 Jan;20(1):19-22.
219. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017 Jan 3;10(1):12.
220. Epîngeac ME, Găman, MA, Diaconu CC, Găman AM. Crosstalk between Oxidative Stress and Inflammation in Obesity, *REV. CHIM. (Bucharest),* 2020;71:1:228-232.
221. Hou N, Tori S, Saito N, Hosaka M, Takeuchi T. Reactive oxygen species-mediated pancreatic beta-cell death is regulated by interactions between stress-activated protein kinases, p38 and c-Jun N-terminal kinase, and mitogen-activated protein kinase phosphatases. *Endocrinology.* 2008 Apr;149(4):1654-1665.
222. Kim JJ, Li P, Huntley J, Chang JP, Arden KC, Olefsky JM. FoxO1 haploinsufficiency protects against high-fat diet-induced insulin resistance with enhanced peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation in adipose tissue. *Diabetes.* 2009 Jun;58(6):1275-82.
223. Diaz-Meco MT, Moscat J. The atypical PKCs in inflammation: NF- κ B and beyond. *Immunol Rev.* 2012 Mar;246(1):154-67.

224. Gaens KH, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and its receptor for advanced glycation end products in obesity. *Curr Opin Lipidol*. 2013 Feb;24(1):4-11.
225. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002 Nov 21;420(6913):333-336.
226. Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PI. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J* 2016; 473: 4527-4550.
227. Picu A, Petcu L, Ștefan S, Mitu M, Lixandru D, Ionescu-Tîrgoviște C, et al. Markers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Romanian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Molecules*. 2017; 22.
228. Găman MA, Epîngeac ME, Diaconu CC, Găman AM. Evaluation of oxidative stress levels in obesity and diabetes by the free oxygen radical test and free oxygen radical defence assays and correlations with anthropometric and laboratory parameters, *World J Diabetes* 2020 May 15; 11(5): 193-201.
229. Pavlatou MG, Papastamataki M, Apostolakou F, Papassotiriou I, Tentolouris N. FORT and FORD: two simple and rapid assays in the evaluation of oxidative stress in patient with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 1657-1662.
230. Singh A, Singh A, Kushwaha R, Yadav G, Tripathi T, Chaudhary SC, et al. Hyperlipidemia and Platelet Parameters: Two Sides of the Same Coin. *Cureus*, 2022. 14(6): p. e25884.
231. Zhu J, Zhang Y, Wu Y, Xiang Y, Tong X, Yu Y, et al. Obesity and Dyslipidemia in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study in Shanghai, China. *Nutrients*. 2022 May 31;14(11):2321.

232. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci* 2016; 148: 183-193.
233. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes* 2019; 10: 280-290.
234. Vekic J, Vujcic S, Bufan B, Bojanin D, Al-Hashmi K, Al-Rasadi K, et al. The Role of Advanced Glycation End Products on Dyslipidemia. *Metabolites* 2023,13, 77.
235. Rabbani N, Godfrey L, Xue M, Shaheen F, Geoffrion M, Milne R, et al. Glycation of LDL by methylglyoxal increases arterial atherogenicity: A possible contributor to increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes* 2011, 60, 1973-1980.
236. Brown BE, Rashid I, van Reyk DM, Davies MJ. Glycation of low-density lipoprotein results in the time-dependent accumulation of cholesteryl esters and apolipoprotein B-100 protein in primary human monocyte-derived macrophages. *FEBS J.* 2007, 274, 1530-1541.
237. Sima AV, Botez GM, Stancu CS, Manea A, Raicu M, Simionescu M. Effect of irreversibly glycated LDL in human vascular smooth muscle cells: Lipid loading, oxidative and inflammatory stress. *J. Cell Mol. Med.* 2010, 14, 2790-2802.
238. Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, Kashirskikh DA, Myasoedova VA, Gerasimova EV, et al. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front. Pharmacol.* 2021, 11, 613780.
239. Ioannidou S, Kazeli K, Ventouris H, Amanatidou D, Gkinoudis A, Lymperaki E. Correlation of Vitamin 25(OH)D, Liver Enzymes, Potassium, and Oxidative Stress Markers with Lipid Profile and Atheromatic Index: A Pilot Study. *J. Xenobiot.* 2023, 13, 193-204.
240. Turkdogan KA, Akpinar O, Karabacak M, Akpinar H, Turkdogan FT, Karahan O. Correlation between oxidative stress index and serum

- lipid levels in healthy young adults. *J. Pak. Med. Assoc.* 2014, 64, 379-381.
241. Viktorinova A, Svitekova K, Stecova A, Krizkon M. Relationship between selected oxidative stress markers and lipid risk factors for cardiovascular disease in middle-aged adults and its possible clinical relevance. *Clin. Biochem.* 2016, 49, 868-872.
242. Glueck CJ, Jetty V, Rothschild M, Duhon G, Shah P, Prince M, et al. Correlations between Serum 25-hydroxyvitamin D and Lipids, Lipoprotein Cholesterols, and Homocysteine. *N. Am. J. Med. Sci.* 2016, 8, 284.
243. Bennett AL, Lavie CJ. Vitamin D Metabolism and the Implications for Atherosclerosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017, 996, 185-192.
244. Shih MH, Lazo M, Liu SH, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J. Formos. Med. Assoc.* 2015, 114, 314–320. *Nutrients* 2023, 15, 492, 14 – 16.
245. Castro VMF, Melo AC, Belo VS, Chaves VE. Effect of allopurinol and uric acid normalization on serum lipids hyperuricemic subjects: A systematic review with meta-analysis. *Clin. Biochem.* 2017, 50, 1289-1297.
246. Ando K, Takahashi H, Watanabe T, Daidoji H, Otaki Y, Nishiyama S. et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016, 23, 932-939.
247. Ekici B, Kütük U, Alhan A, Töre HF. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol. Pol.* 2015, 73, 533-538.
248. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta* 2018, 484, 150-163.

249. LimaWG, Martins-Santos ME, ChavesVE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie* 2015, 116,17-23.
250. Ko J, Kang HJ, Kim DA, Kim MJ, Ryu ES, Lee S, et al. Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding. *FASEB J.*2019, 33, 13334-13345.
251. Song C, Zhao X. Uric acid promotes oxidative stress and enhances vascular endothelial cell apoptosis in rats with middle cerebral artery occlusion. *Biosci. Rep.* 2018, 38, BSR20170939.
252. Wu SS,Kor CT, Chen TY, Liu KH, Shih KL,SuWW et al. Relationships between Serum Uric Acid, Malondialdehyde Levels, and Carotid Intima-Media Thickness in the Patients with Metabolic Syndrome. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, 6859757.
253. Lee TS, Lu TM, Chen CH, Guo BC, Hsu CP. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosisby disturbing the asymmetric dimethylarginine/ dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway. *Redox. Biol.* 2021, 46, 102108.
254. Rahman S, Islam S, Haque T,Molla NH, SumonA, Kathak RR, et al. The relationship between serum uric acid and lipid profile in Bangladeshi adults. *BMC Cardiovasc. Disor.* 2019, 19, 42.
255. MasudoR,Yasukava K, Nojiri T, Yoshikava N, Shimosaka H, Sone S, et al. Evaluation of human nonmercaptalbumin as a marker for oxidative stress and its association with various parameters in blood. *J.Clin.Biochem.Nutr.*2017,61, 79-84.
256. Ishizaka Y,YamakadoM, Toda A,Tani M, Ishizaka N. Relationship between serum uric acid and serum oxidative stress markers in the Japanese general population. *Nephron. Clin. Pract.* 2014,128, 49-56.

257. Ok EJ, Kim K, Park SB. Association between serum uric acid and oxidative stress in Korean Adults. *Korean J. Fam. Med.* 2018,39, 295-299.
258. Kurajoh M, Fukumoto S, Yoshida S, Akari S, Murase T, Nakamura T, et al, Uric acid shown to contribute to increased oxidative stress level independent of xanthine oxidoreductase activity in MedCity21 health examination registry, www.nature.com. *Scientific Reports*.2021.11:7378.
259. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic. Biol. Med.*2020,152,116-141.
260. Gonzalez J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. Essential hypertension and oxidative stress: new insights. *World J. Cardiol.* 2014,6, 353-366.
261. D’Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, et al. The role of oxidative stress in cardiac disease: from physiological response to injury factor. *Oxid. Med. Cell Longev.*2020,5732956.
262. Sun HL, Pei D, Lue KH, Chen YL. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. *PLoS ONE* 2015, 10, e0143786.
263. Van Der Schaft N, Brahimaj A, Wen KX, Franco OH, Dehghan A. The Association between Serum Uric Acid and the Incidence of Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: The Rotterdam Study. *PLoS ONE* 2017, 12, e0179482.
264. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients with Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheumatol.* 2007, 57, 109-115.
265. Ohno I. Relationship between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011, 30, 1039-1044.

266. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the Risk for Subclinical Coronary Atherosclerosis-Data from a Prospective Observational Cohort Study. *Arthritis Res. Ther.* 2011, 13, R66.
267. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 12394.
268. Wu SS, KorCT, Chen TY, Liu KH, Shih KL, Su WW, et al. Relationships between Serum Uric Acid, Malondialdehyde Levels, and Carotid Intima-Media Thickness in the Patients with Metabolic Syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Vol 2019, ID 6859757.
269. Russo E, Leoncini G, Esposito P, Garibotto G, Pontremoli R, Viazzi F. Fructose and Uric Acid: Major Mediators of Cardiovascular Disease Risk Starting at Pediatric Age. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 4479.
270. Umamo GR, Pistone C, Tondina E, Moiraghi A, Lauretta D, Miraglia Del Giudice E, et al. Pediatric obesity and the immune system. *Front. Pediatr.* 2019, 7, 487.
271. Bjornstad P, La_el L, Lynch J, El Ghormli L, Weinstock RS, Tollefsen SE, et al. TODAY Study Group. Elevated serum uric acid is associated with greater risk for hypertension and diabetic kidney diseases in obese adolescents with type 2 diabetes: An observational analysis from the treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth (TODAY) study. *Diabetes Care* 2019, 42, 1120-1128.
272. Griendling KK, Camargo LL, Rios F, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension, *Circ Res.* 2021 April 02; 128(7): 993-1020.
273. Chung HS, Wang SB, Venkatraman V, Murray CI, Van Eyk JE. Cysteine oxidative posttranslational modifications: emerging

- regulation in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2013;112(2):382-392.
274. Tomin T, Schittmayer M, Honeder S, Heining C, Birner-Gruenberger R. Irreversible oxidative post-translational modifications in heart disease. *Expert Rev Proteomics.* 2019;16(8):681-693.
275. Victorino VJ, Mencalha AL, Panis C. Post-translational modifications disclose a dual role for redox stress in cardiovascular pathophysiology. *Life Sci.* 2015;129:42-47.
276. Manna A, Hanisch FG. Redox Proteomes in Human Physiology and Disease Mechanisms. *J Proteome Res.* 2020;19(1):1-17.
277. Sun HJ, Ren XS, Xiong XQ, Chen YZ, Zhao MX, Wang JJ, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to VSMC phenotypic transformation and proliferation in hypertension. *Cell Death Dis.* 2017;8(10):e3074.
278. Akhigbe R, Ajayi A, The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: a review, *Lipids in Health and Disease.* 2021; 20:23.
279. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol, Cell Physiol.* 2007;292:C82-97.
280. Youwakim J, Vallerand D, Girouard H. Neurovascular Coupling in Hypertension Is Impaired by IL-17A through Oxidative Stress, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 3959.
281. Jayalath VH, de Souza RJ, Ha V, Mirrahimi A, Blanco-Mejia S, Di Buono M, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 102, 914-921.
282. Yokota R, Ronchi FA, Fernandes FB, Jara ZP, Rosa RM, Leite APO, et al. Intrarenal angiotensin levels are increased in high-fructose fed

- rats in the extracorporeal renal perfusion model. *Front. Physiol.* 2018, 9, 1433.
283. Cuevas S, Villar VAN, Jose PA. Genetic Polymorphisms Associated with Reactive Oxygen Species and Blood Pressure Regulation, *Pharmacogenomics J.* 2019 August ; 19(4): 315–336.
284. Zhang H, Sun ZQ, Liu SS, Yang LN. Association between GRK4 and DRD1 gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. *Clin. Interv. Aging* 2015;11: 17-27.
285. Lu Q, Yang Y, Villar VA, Asico L, Jones JE, Yu P, et al. D5 dopamine receptor decreases NADPH oxidase, reactive oxygen species and blood pressure via heme oxygenase-1. *Hypertens Res.* 2013; 36: 684-690.
286. Han JH, Lee HJ, Choi HJ, Yun KE, Kang MH. Lymphocyte DNA damage and plasma antioxidant status in Korean subclinical hypertensive patients by glutathione S-transferase polymorphism. *Nutr Res Pract* 2017; 11: 214-222.
287. Daenen KE, Martens P, Bammens B. Association of HO-1 (GT)n Promoter Polymorphism and Cardiovascular Disease: A Reanalysis of the Literature. *Can J Cardiol.* 2016; 32: 160-168.
288. Cheng J, Tao F, Liu Y, Venners SA, Hsu YH, Jiang S, et al. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype with blood pressure levels in Chinese population with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2018; 40: 207-212.
289. Turgut Cosan D, Colak E, Saydam F, Yazıcı HU, Degirmenci I, Birdane A, et al. Association of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and concentration with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2016; 38: 602-607.
290. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: A harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ* Aug 2008, 179 (4) 333-337.

291. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2006, 290, F625-F631.
292. Baldwin W, McRae S, Marek G, Wymer D, Pannu V, Baylis C, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011, 60, 1258-1269.
293. Bucci M1, Vellecco V, Cantalupo A, Brancalone V, Zhou Z, Evangelista S, et al. Hydrogen sulfide accounts for the peripheral vascular effects of zofenopril independently of ACE inhibition. *Cardiovasc Res.* 2014; 102: 138-147.
294. Tomino Y. Renoprotective effects of the L-/T-type calcium channel blocker benidipine in patients with hypertension. *Curr Hypertens Rev.* 2013; 9: 108-114.
295. Ahmad KA, Yuan Yuan D, Nawaz W, Ze H, Zhuo CX, Talal B, et al. Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension. *Free Radic Res* 2017; 51:428-438.
296. do Vale GT, Simplicio JA, Gonzaga NA, Yokota R, Ribeiro AA, Casarini DE, et al. Nebivolol prevents vascular oxidative stress and hypertension in rats chronically treated with ethanol. *Atherosclerosis.* 2018; 274: 67-76.
297. Mirhosseini NZ, Knaus SJ, Bohaychuk K, Singh J, Vatanparast HA, Weber LP. Both high and low plasma levels of 25-hydroxy vitamin D increase blood pressure in a normal rat model. *Br J Nutr* 2016 116: 1889-1900.
298. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015 65: 1195-1201.
299. Hodgson JM, Croft KD, Woodman RJ, Puddey IB, Bondonno CP, Wu JH, et al. Effects of vitamin E, vitamin C and polyphenols on

- the rate of blood pressure variation: results of two randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2014; 112: 1551-1561.
300. Castrejón-Téllez V, Villegas-Romero M, Rubio-Ruiz ME, Pérez-Torres I, Carreón-Torres E, Díaz-Díaz E, et al. Effect of a Resveratrol/Quercetin Mixture on the Reversion of Hypertension Induced by a Short-Term Exposure to High Sucrose Levels Near Weaning and a Long-Term Exposure That Leads to Metabolic Syndrome in Rats. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2231-2239.
 301. Prisyazhna O, Wolhuter K, Switzer C, Santos C, Yang X, Lynham S, et al. Blood Pressure-Lowering by the Antioxidant Resveratrol Is Counterintuitively Mediated by Oxidation of cGMP-Dependent Protein Kinase. *Circulation.* 2019;140(2):126-137.
 302. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M, Gottschald M, Dietrich S, Hoffmann G, et al. Dietary Supplements and Risk of Cause-Specific Death, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Primary Prevention Trials. *Adv Nutr* 2017; 8: 27-39.
 303. Mullan BA, Young IS, Fee H, McCance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension* 2002; 40: 804-809.
 304. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J Galan P, Briançon S, Favier A et al. Effect of supplementation with antioxidants upon long-term risk of hypertension in the SU.VI.MAX study: association with plasma antioxidant levels. *J Hypertens* 2005; 23: 2013-2018.
 305. Hodgson JM, Croft KD, Woodman RJ, Puddey IB, Bondonno CP, Wu JH, et al. Effects of vitamin E, vitamin C and polyphenols on the rate of blood pressure variation: results of two randomised controlled trials. *Br.J.Nutr* 2014;112:1551-1561
 306. Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized

- clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83: 163-171.
307. Sorriento D, De Luca N, Trimarco B, Iaccarino G. The Antioxidant Therapy: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Front Physiol.* 2018; 9: 258.
308. Yang CS, Ho CT, Zhang J, Wan X, Zhang K, Lim J. Antioxidants: Differing Meanings in Food Science and Health Science. *J Agric Food Chem.* 2018; 66: 3063-3068.
309. <http://www.2018PhysicalActivityGuidelinesAdvisoryCommittee.org>. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC, 2018.
310. Lewis CE, Bantle JP, Bertoni AG, Blackburn G. History of cardiovascular disease, intensive lifestyle Intervention, and cardiovascular outcomes in the Look AHEAD trial. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(2):247-258.

ABREVIERI

- ABCD -boală cronică bazată pe adipozitate
ADN- acid dezoxiribonucleic
ADP -adenozindifosfat
AGE - produși de glicare avansată
AGL - acizi grași liberi
AgRP - peptidul corelat cu Agouti
Akt - serine-threoninekinaza
AMPc -adenozinmonofosfat ciclic
AMPK - proteinkinaza AMP-activată
ATF1 -Factor de transcripție activat 1
ATP -adenozintrifosfat
DAG -diacilglicerol
EDCF - factor contractant derivat din endoteliu
eNOS- nitric oxid sintetazaendotelială
ERK-kinaza care reglează semnalizarea extracelulară
FADH2 - flavinadenin dinucleotid
FORD -FreeOxygenRadicals Defence
FORT - FreeOxygenRadicalsTesting
FTO - gena asociată obezității
GAPDH - gliceraldehid-3-fosfatdehidrogenaza
GLUT4 - transportorul de glucoză 4
GSH - glutation
HIF-1 α - factorul de transcriere indus de hipoxie
HDL-lipoproteine cu densitate mare
HOMA-IR - homeostatic model assessment of insulinresistance

IFN γ - interferon gamma
IL -interleukină
IMC -indice de masă corporală
iNOS - nitric oxid sintetizabil
INSIG2 - gena indusă de insulina 2
IOTF- Grupul de lucru internațional pentru obezitate
IRS-1 - substratul receptorului insulic
JAK2 -calea de semnalizare Januskinaza 2
JNK - c-Jun N-terminal kinaza
LDL- lipoproteine cu densitate joasă
MAPK-proteinkinaze activate de mitogeni
MC4R - gena receptorului melanocortin-4
MCP-1 -proteina-1 chemoatractantă a monocitelor
MIF - factorul de inhibare a migrării macrofagelor
MKP-1 - fosfataza MAPK -1
mTORC1 - mammalian target of rapamycin complex 1
mtROS - specii reactive de oxigenmitocondriale
NADH/NADPH - nicotinamidadenin dinucleotid /fosfat redus
NAFDL - ficatul gras non-alcoolic
NAMPT- nicotinamidă fosforibosiltransferaza
NASH -hepatosteatoza non-alcoolică
NF-E2 - Nuclear factor erythroid 2
NF-kB- Nuclear inducingimmunoglobulin k lightchain in B cells
NLR - raport neutrofile/limfocite
Nrf2 - Nuclear factor-erythroid 2-related factor
NOX – NADPH oxidaza
NPY – neuropeptidul Y
OMS -Organizația Mondială a Sănătății
PAI-1 - inhibitorul activatorului plasminogenului tip 1
PCR - proteina C reactivă
PEPCK - fosfoenolpiruvatcarboxikinaza

PI3K - fosfoinositol-3-kinaza
PBK - proteinkinaza B
POMC -proopiomelanocortina
PON-1 - paraoxonaza-1
PREDATORR -Prevalența diabetului zaharat, prediabetului, excesului ponderal, obezității, dislipidemieii, hiperuricemieii și a BCR in România
PTP - proteintirozin fosfataza
p38 MAPK-proteinkinazaactivată de mitogen p38
RAGE - receptori pentru produși de glicare avansată
RBP4- Proteina de legare a retinolului 4
RLDO - radicalii liberi de oxigen
RMN - rezonanța magnetică nucleară
SDH- succinatdehidrogenaza
SII -indicesistemicimuno-inflamator
SOD -superoxiddismutaza
SOCS3 -supresor al căii de semnalizare 3
Sp1 - factor de transcripție omniprezent necesar menținerii expresiei genelor
SRAA- sistemul renina-angiotensina-aldosteron
SRO - specii reactive de oxigen
STAT5 - Signal Transducerand Activator of Transcription5
TGF β - factor de creșteretransformant beta
TNF α - factor de necroză tumoralăalpha
TTR- Transtiretină
UCP-1 - proteina de decuplare mitocondrială
USF - factor de transcripție care activează promotorul genei insulinei
VEGF - factor de creștere al endoteliului vascular
VLDL-lipoproteinecu densitate foarte mică
XO – xantin oxidaza

Cuprins

Prefață.....	5
Obezitatea- generalități	7
Epidemiologie	7
Etiopatogenia obezității.....	8
Obezitatea si inflamația cronică	10
Țesutul adipos, adipokinele și statusul inflamator cronic	10
Rolul microbiotei intestinale in obezitate	16
Strategii terapeutice în obezitate	19
Obezitatea și stresul oxidativ.....	21
Sistemele antioxidante	22
Interrelația obezitate - stres oxidativ- inflamație cronică	23
Implicarea stresului oxidativ în complicațiile asociate obezității	24
Studiu personal	32
Bibliografie.....	96
Abrevieri.....	133



Tiparul executat la Imprimeria Editurii

MJM

Str. Felix Aderca, Bl.7, parter, 200410-Craiova

Telefon: 0786 035 472

e-mail: redactia@edituramjm.ro;

www.edituramjm.ro;

IMPRIMAT ÎN ROMÂNIA