

ADIPOCITOKINELE: ROLUL ÎN INSULINOREZISTENȚĂ

Ghenadie Curocichin, dr. în medicină, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

În literatura de specialitate se discută mult despre rolul țesutului adipos în condiționarea rezistenței la insulină, verigei centrale în dezvoltarea sindromului metabolic (SM). O serie de fenomene, care par a fi controversate, pot fi explicate prin complexitatea funcțională a organului adipos și prin varietatea moleculelor de semnalizare secretate cu o denumire comună „adipokine” sau „adipocitokine”. Adipocitele secreteză o varietate de adipocitokine. Printre acestea sunt factorul de necroză a tumorii α (TNF- α), inhibitorul activării plasminogenului 1 (PAI-1), adiponectina, visfatina ș.a., ce contribuie la dezvoltarea rezistenței la insulină, diabetului zaharat de tipul 2 și a afecțiunilor vasculare aterosclerotice. Secreția adipocitokinelor poate fi reglată prin caracterul și cantitatea de alimentație [25]. Reviul în cauză are ca scop descrierea rolului adipocitokinelor în patogenia rezistenței la insulină.

Adipokinele pot fi grupate în trei categorii de bază: adipocitokinele implicate în procesul de inflamație (IL-1 β , 6, 8, 10, TNF- α , TGF- β), substanțele fazei acute de inflamație (amiloidul A seric, PAI-1, ASP), hormonii implicați în rezistență la insulină (leptina, adiponectina, resistina, visfatina). Însă nu toate aceste peptide posedă caracteristicile familiei de citokine și, de fapt, în sensul strict termenul „adipokine” se folosește pentru a indica proteina produsă și secretată de celulele adipoase și nu de alte tipuri de celule prezente în țesutul adipos. Prezența macrofagilor în țesutul adipos determină aproape toată cantitatea de TNF- α și proporția substanțială de IL-6 produsă în acest țesut [54]. Țesutul adipos uman în cultură produce mai multă prostaglandină E-2, IL-8 și IL-6, decât adiponectină sau leptină. Mai mult de 90% din cantitatea produsă de adipokine, cu excepția adiponectinei și a leptinei, se datorează celulelor nonadipoase ale țesutului adipos brun, precum și producția mai mare a factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) și a IL-6, contrar țesutului adipos subcutanat. De menționat că producția de TNF- α , IL-8 și IL-10 de către țesutul adipos la indivizii cu indexul masei corporale (IMC) 45 kg/m² este mai mare decât la indivizii cu IMC 32 kg/m² și această diferență este cauzată de celulele nonadipoase prezente în țesutul adipos [6, 11, 12]. Factorul de necroză a tumorii- α (TNF- α), adiponectina, resistina [19-21] și leptina [36, 41] sunt studiate în calitate de substanțe responsabile pentru medierea legăturilor dintre adipozitate și rezistența la insulină.

Proteina stimulantă a acilării (ASP). Țesutul adipos produce cantități substanțiale de ASP, proteină produsă din interacțiunea componentului C3, factorului B a complementului și adipsinului [7]. ASP favorizează transportul glucozei prin stimularea secreției de insulină [1], sporește re-esterificarea acizilor grași, facilitând stocarea trigliceridelor în adipocite [49]. Concentrațiile plasmatice de ASP sunt majorate la subiecții obezi, iar rezistența la ASP poate contribui la redirectionarea acizilor grași spre ficat [7]. În modele experimentale, șoarecii cu deficit de ASP demonstau diminuarea moderată a masei țesutului adipos și sensibilitatea sporită la insulină, ceea ce autorii explică prin cantitatea redusă de trigliceride în țesutul adipos [31].

Leptina. Descoperirea leptinei, produsul genei ob, hormonului primar sintetizat și secretat de către adipocitele mature, care să leagă cu receptorii specifici în hipotalamus, a dus la considerarea țesutului adipos drept un „organ endocrin” [58]. Leptina prezintă un polipeptid de 16-kDa cu 167 de aminoacizi, structural omologic citokinelor. Adipocitele secreteză leptina în cantități direct proporționale masei țesutului adipos și statutului nutrițional. Secreția este relativ mai mare în țesutul adipos subcutanat, în comparație cu cel visceral [57]. Expresia și secreția leptinei sunt reglate de o serie de factori. De exemplu, secreția este majorată de către insulină, glucocorticoizi, TNF- α , estrogene și diminuată în urma activării receptorilor β 3-adrenergetici, din cauza acțiunii androgenelor, hormonilor glucocorticoizi și agoniștilor receptorului nuclear γ activat de proliferatori ai proxisomelor (PPAR- γ). Receptorii leptinei sunt componente ale superfamiliei de receptori citokinici de clasa I, fiind expresați atât în sistemul nervos central, cât și la periferie [45]. Unele din efectele lor, în special cele legate de consum, stocare și utilizarea energiei, sunt mediate prin căile hipotalamice, iar altele prin acțiunea directă asupra țesuturilor periferice, inclusiv țesutul muscular și celulele β pancreatice.

Considerată inițial drept hormon antiobezitate, leptina îndeplinește un rol de semnal metabolic

de suficiență energetică, dar nu de exces energetic [51]. În modelele experimentale, mutațiile genei leptinei ob/ob și genei receptorului leptinei db/db la șoareci, precum și mutațiile genei leptinei fa/fa la șobolani duc la dezvoltarea obezității [45, 58]. Administrarea leptinei reduce consumul alimentar, masa corporală și cantitatea țesutului adipos la modele experimentale cu gena mutantă a leptinei. Tratatamentul cu leptină normalizează masa corporală la copiii cu obezitate pronunțată, care au mutații în gena leptinei [13]. Concentrațiile sporite ale leptinei circulante la oamenii obezi suportă conceptul de rezistență la leptină, însă cauzele acestui fenomen sunt puțin cunoscute, presupunându-se defectele de semnalizare sau de transport al leptinei prin bariera hematocefalică [51]. Există dovezi că leptina facilitează oxidarea acizilor grași și reduce acumularea ectopică a grăsimilor în țesuturile nonadipoase, majorând, astfel, sensibilitatea la insulină [30]. Leptina activează proteinkinaza dependentă de 5'-AMP (AMPK) prin efectele directe asupra musculaturii scheletale și indirect prin axa hipotalamus – sistemul nervos simpatic [28]. Activarea AMPK duce la sporirea β -oxidării și la diminuarea esterificării acizilor grași în trigliceride, determinând reducerea acumulării lipidelor în mușchi, țesutul adipos și în alte țesuturi.

Factorul de necroză a tumorii – alfa (TNF- α). TNF- α se găsește din abundență în țesutul adipos în obezitate și cantitatea lui descrește odată cu pierderea în greutate și ameliorarea sensibilității la insulină. TNF- α afectează semnalizarea insulinică in vitro și in vivo, reducând expresia adiponectinei în țesutul adipos și concentrațiile ei circulante la indivizii obezi [37, 38]. Anticorpii anti TNF- α sporesc sensibilitatea la insulină în modelele experimentale de obezitate, confirmând rolul TNF- α în dezvoltarea rezistenței la insulină. Excesul de acizi grași liberi majorează nivelul de m-ARN al TNF- α în țesutul adipos și muscular [10, 32]. Șoarecii cu TNF- α blocat nu dezvoltă insulinorezistența la alimentare cu produse bogate în grăsimi, ceea ce confirmă rolul acestui citokin în dezvoltarea rezistenței la insulină indusă de excesul de acizi grași. Un argument suplimentar în favoarea implicării TNF- α în dezvoltarea rezistenței la insulină este faptul că tiazolidindionele (TZD) micșorează expresia lui în adipocite și contracarează rezistența la insulină indusă de TNF- α în modele experimentale [51]. Se presupune că efectele TNF- α se observă mai mult la nivelul local, ci nu la cel sistemic.

Interleukina – 6 (IL-6). Citokina se caracterizează prin acțiune pleiotropă și excesivă. În afară de efectele hematologice, imunologice și hepatice, el posedă o serie de însușiri endocrine și metabolice. Este stimulator puternic al axei hipotalamo-hipofizar-adrenale și se află sub un control negativ din partea glucocorticoizilor. În teste acute IL-6 stimulează somatotropina, inhibă secreția tireotropinei și reduce concentrațiile serice ale lipidelor. Secreția IL-6 în stres este cauzată de catecolamine. Se consideră că supraproducția de IL-6 contribuie la dezvoltarea patologiilor legate de îmbătrânire și de stresul cronic [34]. IL-6 este secretată în țesutul adipos, iar concentrațiile ei plasmatiche corelează cu masa corporală și gradul de rezistență la insulină [3]. Există indicații că IL-6 afectează în mod direct semnalizarea insulinică prin inducția supresorului de semnalizare a citokinelor-3 (SOCS-3), care inhibă autofosforilarea receptorului de insulină indusă de insulină [40]. IL-6 poate acționa și prin mecanisme centrale, influențând masa corporală și sensibilitatea la insulină [52, 53].

Rezistina. Adopokininul aparține familiei proteinelor secretate, numite FIZZ (*found in inflammatory zone*). Inițial rezistina a fost clonată din cauza că expresia ei a fost redusă la administrarea TZD. Concentrațiile de rezistină sunt sporite în modelele experimentale de obezitate indusă alimentar și în cea cauzată de defecte genetice [43]. La om, principala sursă de rezistină sunt, probabil, celulele sistemului imunitar, dar nu adipocitele, rolul rezistinei în rezistența la insulină nefiind complet clar [39]. În modelele experimentale, infuzia rezistinei cauzează apariția rezistenței sistemice la insulină, diminuează transportul glucozei stimulat de insulină în celulele adipoase, efectele fiind opuse la infuzia anticorpilor antirezistină. Infuzia de rezistină, la fel, majorează producția hepatică de glucoză, cauzată de rezistența severă a țesutului hepatic la insulină [35, 43].

Adiponectina. A fost descoperită prin analiza randomizată a secvențelor genelor expresate în țesutul adipos și are un câmp larg de acțiune, care include efectele antidiabetice, antiaterosclerotice și antiinflamatorii. Concentrațiile plasmatiche ale adiponectinei se reduc pe măsura acumulării țesutului adipos visceral [26]. Gena adiponectinei, adipoQ este expresată intens în adipocite. Proteina formează complexe dimer-trimer, circulând în sânge în concentrații înalte. Contrar majorității adipokinelor, expresia și concentrația serică a adiponectinei este redusă în stările de obezitate și rezistență

la insulină. În modele experimentale de obezitate, diminuarea concentrațiilor mARN al adiponectinei se constată numai în țesutul adipos visceral, ce se consideră drept cauză a nivelului redus al adiponectinei plasmatică. Reducerea masei corporale prin restricția alimentară sporește expresia mARN al adiponectinei până la nivelul normal [27].

La om a fost demonstrată corelația inversă între concentrațiile de adiponectină și IMC, iar persoanele cu concentrații mai mari de adiponectină au un risc mai mic de diabet zaharat [42]. Până în prezent mecanismele responsabile pentru controlul sintezei adiponectinei nu au fost stabilite complet, însă intervențiile ce ameliorează sensibilitatea la insulină, precum slăbirea ponderală, restricția calorică, tratamentul cu tiazolidindione (TZD), majorează expresia genei adiponectinei în țesutul adipos și concentrațiile ei circulante [8, 24, 27]. Expresia și secreția adiponectinei este redusă semnificativ de TNF- α și IL-6 [15, 16], ce sugerează că rezistența la insulină indusă de TNF- α și IL-6 este cauzată, cel puțin parțial, de mecanismul de reglare autocrină/paracrină a sintezei și secreției adiponectinei [51]. Se consideră că adiponectina și leptina acționează în tandem, sensibilizând țesuturile periferice la insulină, având însă funcții atât similare, cât și diferite.

În modele experimentale de șoareci ob/ob deficienți adiponectina globulară ameliorează rezistența la insulină, dar nu și obezitatea [56]. Au fost clonate două tipuri de receptori ai adiponectinei, AdipoR1 și AdipoR2. AdipoR1 este abundent expresat în țesutul muscular, iar expresia AdipoR2 predomină în ficat. Se consideră că acești receptori servesc pentru proteinele globulare (AdipoR1) și complexe (AdipoR2 se leagă cu ambele forme). AdipoR1 și AdipoR2 mediază efectele adiponectinei de oxidare a acizilor grași și de capturare a glucozei prin activarea kinazei AMP și liganzilor PPAR [55]. Într-o serie de studii se demonstrează că insulina, agoniștii β -adrenergetici și glucocorticoizii inhibă expresia genei adiponectinei și secreția ei, ce susține ipoteza că producția redusă de adiponectină poate juca un anumit rol în rezistența la insulină indusă de cateholamine sau de glucocorticoizi [14, 57].

Visfatina. Este unul din adipocitokinele identificate recent, cunoscut anterior ca factor stimulant al coloniilor celulelor pre-B (PBEF), produs predominant de țesutul adipos visceral cu proprietăți similare insulinei [18]. Expresia visfatinei este majorată în modelele experimentale de obezitate și concentrațiile ei plasmatică sunt sporite la oameni cu obezitate abdominală și diabet zaharat de tipul 2. Visfatina se leagă cu receptorul insulinei în situl diferit de cel cu care se leagă insulina și produce efectul hipoglicemic prin micșorarea eliberării de glucoză din hepatocite, stimulând utilizarea ei de către țesuturile periferice [4], efect care potențial poate fi folosit în tratamentul rezistenței la insulină și al diabetului. Cunoscută ca PBEF, visfatina a fost identificată în celulele din zonele de inflamație și concentrațiile ei au fost sporite în diferite stări inflamatorii [18]. A fost demonstrat că la om în țesutul adipos subcutanat visfatina este mai mult expresată la subiecții slabi și mai sensibili la insulină, expresia fiind redusă la persoanele cu cantități mai mari de lipide în țesutul muscular, sensibilitate joasă la insulină și concentrații sporite de markeri inflamatorii. Visfatina din țesutul adipos subcutanat și cea din țesutul adipos visceral sunt influențate în mod invers de IMC [50]. În alt studiu, concentrațiile plasmatică de visfatină la oamenii obezi au fost reduse, mARN al visfatinei fiind reglat diferențiat în țesutul adipos subcutanat și în cel visceral. Autorii nu au găsit dovezi de legătură a visfatinei cu rezistența la insulină, evaluând indicatorii de homeostază și la infuzia lipidelor [33]. Totodată, visfatinei i se atribuie un rol important ca substanță reglatoare în procesele de inflamație, implicate în patogenia maladiilor asociate obezității [48], deoarece a fost demonstrat că la om ea activează leucocitele și induce producția de citokine: în monocitele CD14⁺ visfatina induce producția IL-1 β , TNF- α , și IL-6. Visfatina poate fi considerată drept unul din adipocitokine proinflamatorii [29]. Studiile recente arată că la indivizii cu SM concentrațiile plasmatică ale visfatinei sunt sporite în comparație cu cele înregistrate la indivizii care nu corespund criteriilor diagnostice ale SM [17]. Concentrațiile visfatinei circulante și de mARN al visfatinei în țesutul adipos subcutanat corelează negativ cu IMC. Concomitent, se constată corelația pozitivă între concentrațiile mARN al visfatinei în țesutul adipos visceral și IMC. Infuzia acizilor grași liberi induce rezistența la insulină, însă nu afectează visfatina circulantă sau mARN-ul ei. Aceste rezultate demonstrează că visfatina plasmatică este redusă în obezitate la om, atunci când mARN specific este reglat diferit în țesutul adipos subcutanat și în cel visceral [33]. În alt studiu voluntarii au fost supuși suprasolicitării alimentare timp de 7 zile, în urma căreia a fost

observată descreșterea visfatinei serice fără o corelație cu concentrațiile insulinei, IL-6, glucozei serice, colesterolul total, HDL- și LDL-colesterolului, precum și cu funcția celulelor β pancreatice și rezistență la insulină [44].

Apelina. Pentru prima dată peptida a fost caracterizată ca ligand al receptorului APJ [46]. Apelina este o peptidă scurtă eliberată din adipocite în urma stimulării cu insulină. Concentrațiile plasmatiche de apelină sunt sporite în obezitate, asociată cu rezistența la insulină și hiperinsulinemie. Există trei forme de apelină, care conțin 13, 17 și 36 aminoacizi, toate provenind din precursorul comun de 77 aminoacizi. În sistemul cardiovascular, apelina produce vasorelaxarea dependentă de endoteliu, mediată prin oxidul nitric, și reduce valorile tensionale, exercitând concomitent un efect inotrop pozitiv de lungă durată [4, 47]. Apelina este expresată și secretată predominant de către adipocitele albe, însă mRNA specific și concentrațiile decelabile de peptidă sunt prezente și în alte organe și țesuturi: rinichi, cord și, într-o măsură mai mică, în țesutul adipos brun. Expresia apelinei este sporită în faza de diferențiere a adipocitelor. Reglarea directă a expresiei apelinei în adipocite de către insulină este asociată cu stimularea fosfatidilinositol 3 kinazei, protein kinazei C și protein kinazei mitogen-activabile (MAPK), sugerând că insulina exercită un control direct asupra expresiei genei apelinei în adipocite. La pacienții obezi, concentrațiile plasmatiche sporite de insulină sunt însoțite de concentrațiile sporite de apelină, indicând reglarea apelinei de către insulină. Autorii consideră că apelina este implicată în patogenia stărilor de obezitate asociate rezistenței la insulină [5]. Alt grup de autori susțin că expresia apelinei în țesutul adipos este pozitiv reglată de TNF- α , inducția apelinei fiind realizată prin intermediul kinazei PI3, kinazei JNK și MAPK, însă nu prin activarea protein kinazei C (PKC). Toate acestea sugerează că apelina poate fi încă o verigă de realizare a legăturii dintre obezitate și stările asociate de inflamație și rezistență la insulină [9]. De menționat faptul că stimularea receptorilor APJ ai apelinei produce scăderea TA prin mecanismele antagoniste efectelor angiotensinei II (AT II) produse în urma stimulării receptorilor angiotensinei de tip I (AGTR-1) [22]. Recent a apărut o serie de comunicări care demonstrează interdependența efectelor stimulării receptorilor apelinei (APJ) și receptorilor angiotensinei II de tipul I [2, 23]. Concomitent, evidențierea mecanismelor de acțiune a apelinei demonstrează că efectul ei final hipotensiv este realizat în modelele experimentale de diabet prin fosforilarea nitroxid sintetazei endoteliale (eNOS), sugerând că sistemul apelina-APJ poate fi un factor important în condiționarea rezistenței la insulină și în reglarea funcțiilor vasculare la diabetici [47, 59, 60].

În concluzie, adipocitokinele reprezintă un grup de substanțe cu efecte multiple metabolice și nonmetabolice, produse de către țesutul adipos, și servesc drept verigi de legătură patogenetică între obezitatea viscerală și rezistența la insulină. Elucidarea efectelor adipocitokinelor poate să prezinte interes pentru elaborarea substanțelor noi farmacologice pentru tratamentul rezistenței la insulină, ce ar contribui la reducerea riscului diabetului zaharat de tipul 2 și al bolilor cardiovasculare, pentru care rezistența la insulină prezintă un factor de risc important.

Bibliografie selectivă

1. Ahren, B., Havel, P. J., Pacini, G., Cianflone, K., *Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion* // Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. 27(9): p. 1037-1043.
2. Ashley, E., Chun, H.J., and Quertermous, T., *Opposing cardiovascular roles for the angiotensin and apelin signaling pathways* // J Mol Cell Cardiol, 2006. 41(5): p. 778-781.
3. Bastard, J.P. et al., *Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro* // J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(5): p. 2084-2089.
4. Beltowski, J., *Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?* // Med Sci Monit, 2006. 12(6): p. RA112-119.
5. Boucher, J. et al., *Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity* // Endocrinology, 2005. 146(4): p. 1764-1771.
6. Bruun, J.M. et al., *Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue* // Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004. 286(1): p. E8-13.
7. Cianflone, K., Xia, Z., and Chen, L.Y., *Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents* // Biochim Biophys Acta, 2003. 1609(2): p. 127-143.

8. Combs, T.P. et al., Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin // *Diabetes*, 2003. 52(2): p. 268-276.
9. Daviaud, D. et al., TNF $\{\alpha\}$ up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue // *FASEB J*, 2006. 20(9): p. 1528-1530.
10. Fabris, R. et al., Preferential channeling of energy fuels toward fat rather than muscle during high free fatty acid availability in rats // *Diabetes*, 2001. 50(3): p. 601-608.
11. Fain, J.N., Bahouth, S.W., and Madan, A.K., *TNF α release by the nonfat cells of human adipose tissue* // *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004. 28(4): p. 616-622.
12. Fain, J.N. et al., Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans // *Endocrinology*, 2004. 145(5): p. 2273-2282.
13. Farooqi, I.S., et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuro-endocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency // *J Clin Invest*, 2002. 110(8): p. 1093-1103.
14. Fasshauer, M., et al., Negative regulation of adipose-expressed galectin-12 by isoproterenol, tumor necrosis factor alpha, insulin and dexamethasone // *Eur J Endocrinol*, 2002. 147(4): p. 553-559.
15. Fasshauer, M. et al., Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes // *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 301(4): p. 1045-1050.
16. Fasshauer, M. and Paschke, R., *Regulation of adipocytokines and insulin resistance* // *Diabetologia*, 2003. 46 (12): p. 1594-1603.
17. Filippatos, T.D. et al., Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome // *J Endocrinol Invest*, 2007. 30(4): p. 323-326.
18. Fukuhara, A. et al., Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // *Science*, 2005. 307(5708): p. 426-430.
19. Ginsberg, H.N., *Treatment for patients with the metabolic syndrome* // *Am J Cardiol*, 2003. 91(7A): p. 29E-39E.
20. Grundy, S.M. Brewer, H.B. Jr., Cleeman, J.I. et al., For the conference participants. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(2): p. e13 - e18.
21. Hsueh, W.A., Lyon, C.J., Quinones, M.J., *Insulin resistance and the endothelium* // *Am J Med*, 2004(117): p. 109-117.
22. Ishida, J. et al., Regulatory Roles for APJ, a Seven-transmembrane Receptor Related to Angiotensin-type 1 Receptor in Blood Pressure in Vivo // *J. Biol. Chem.*, 2004. 279(25): p. 26274-26279.
23. Iwanaga, Y. et al., Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system // *J Mol Cell Cardiol*, 2006. 41(5): p. 798-806.
24. Maeda, N. et al., PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes*, 2001. 50(9): p. 2094-2099.
25. Matsuzawa, Y., *Adipocytokines and Metabolic Syndrome* // *Seminars in Vascular Medicine*, 2005. 5(1): p. 34-39.
26. Matsuzawa, Y. et al., *Adiponectin and Metabolic Syndrome* // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(1): p. 29-33.
27. Milan, G. et al., Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss // *Obes Res*, 2002. 10(11): p. 1095-1103.
28. Minokoshi, Y. et al., Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nature*, 2002. 415(6869): p. 339-343.
29. Moschen, A.R. et al., Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties // *J Immunol*, 2007. 178(3): p. 1748-1758.
30. Muoio, D.M. et al., *Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle* // *Diabetes*, 1997. 46(8): p. 1360-1363.
31. Murray, I. et al., Reduced body weight, adipose tissue, and leptin levels despite increased energy intake in female mice lacking acylation-stimulating protein // *Endocrinology*, 2000. 141(3): p. 1041-1049.
32. Nisoli, E. et al., Induction of fatty acid translocase/CD36, peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2, leptin, uncoupling proteins 2 and 3, and tumor necrosis factor- α gene expression in human subcutaneous fat by lipid infusion // *Diabetes*, 2000. 49(3): p. 319-324.
33. Pagano, C. et al., Reduced Plasma Visfatin/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor in Obesity Is Not Related to Insulin Resistance in Humans // *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(8): p. 3165-3170.

34. Papanicolaou, D.A. et al., *The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease* // Ann Intern Med, 1998. 128(2): p. 127-137.
35. Rajala, M.W. et al., Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production // J Clin Invest, 2003. 111(2): p. 225-230.
36. Ren, J., Leptin and hyperleptinemia: from friend to foe for cardiovascular function // J Endocrinol, 2004. (181): p. 1-10.
37. Ruan, H. et al., Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory // Diabetes, 2002. 51(5): p. 1319-1336.
38. Ruan, H. et al., Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance // Diabetes, 2002. 51(11): p. 3176-3188.
39. Savage, D.B. et al., Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans // Diabetes, 2001. 50(10): p. 2199-2202.
40. Senn, J.J. et al., Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes // J Biol Chem, 2003. 278(16): p. 13740-13746.
41. Sorisky, A., Molecular links between obesity and cardiovascular disease // Am J Ther, 2002(9): p. 516-521.
42. Spranger, J. et al., *Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus* // Lancet, 2003. 361(9353): p. 226-228.
43. Steppan, C.M. et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes* // Nature, 2001. 409(6818): p. 307-312.
44. Sun, G. et al., Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthy young men // Am J Clin Nutr, 2007. 85(2): p. 399-404.
45. Tartaglia, L.A. et al., *Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R* // Cell, 1995. 83(7): p. 1263-1271.
46. Tatemoto, K., Hosoya, M., Habatab, Yu., Fujii, R., Kakegawa, T., Zoua, M-X, Kawamata, Yu., Fukusumi, S., Hinuma, S., Kitada, C., Kurokawa, T., Onda, H., Fujino, M., *Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor* // Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998. 251(2): p. 471-476.
47. Tatemoto, K. et al., The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism // Regul Pept, 2001. 99(2-3): p. 87-92.
48. Tilg, H. and Moschen, A.R., Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases // Clin Sci (Lond), 2008. 114(4): p. 275-288.
49. Van Harmelen, V. et al., Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylation-stimulating protein and insulin // J Biol Chem, 1999. 274(26): p. 18243-18251.
50. Varma, V. et al., Human Visfatin Expression: Relationship to Insulin Sensitivity, Intramyocellular Lipids, and Inflammation // J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(2): p. 666-672.
51. Vettor, R. et al., *Review article: adipocytokines and insulin resistance* // Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2005. 22(s2): p. 3-10.
52. Wallenius, K. et al., *Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats* // Biochem Biophys Res Commun, 2002. 293(1): p. 560-565.
53. Wallenius, V. et al., *Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity* // Nat Med, 2002. 8(1): p. 75-79.
54. Weisberg, S.P. et al., *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue* // J Clin Invest, 2003. 112(12): p. 1796-1808.
55. Yamauchi, T. et al., Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // Nature, 2003. 423(6941): p. 762-769.
56. Yamauchi, T. et al., The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity // Nat Med, 2001. 7(8): p. 941-946.
57. Zhang, Y. et al., Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting // Biochim Biophys Acta, 2002. 1584(2-3): p. 115-122.
58. Zhang, Y. et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // Nature, 1994. 372(6505): p. 425-432.
59. Zhong, J.C. et al., The novel peptide apelin regulates intrarenal artery tone in diabetic mice // Regul Pept, 2007. 144(1-3): p. 109-114.
60. Zhong, J.C. et al., Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice // Cardiovasc Res, 2007. 74(3): p. 388-395.

Rezumat

În literatura de specialitate este discutat pe larg rolul țesutului adipos în condiționarea rezistenței la insulină și al sindromului metabolic. Lucrarea trece în revistă publicațiile privind rolul adipocitokinelor, substanțelor secretate de către adipocite în condiționarea rezistenței la insulină, ca verigi de bază ale sindromului metabolic și legăturilor acestuia cu bolile cardiovasculare.

Summary

The role of adipose tissue in causing insulin resistance and metabolic syndrome has been widely discussed in the literature. The article reviews publications regarding the role of adipocytokines, substances secreted by adipocytes, in causing insulin resistance as central component of the metabolic syndrome, and its possible links with cardiovascular diseases.

PERCEPȚIA SOCIALĂ A PROFESORULUI INSTITUȚIEI DE ÎNVĂȚĂMÂNT SUPERIOR MEDICAL (IÎSM)

Iuliana Fornea, lector universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

Percepția socială corectă a profesorului de către studenți favorizează formarea imaginii adecvate a cadrului didactic universitar (CDU) în viziunea studenților și condiționează reușita instruirii și educației în IÎSM.

Problema percepției și înțelegerii personalității pedagogului de către studenți a fost cercetată de psihosociologii R. Pages, D. Bannister, I. Radu, S. Chelcea, A. Neculau, S. Moscovici, M. Cucelaru, V. P. Bituev, P. R. Gazuzo, G. G. Guseva, B. A. Eremeev, S. V. Kondratieva, H. E. Laht, I. Urklin, I. V. Golovneva ș.a. [1, p. 17].

În același timp, practic, nu au fost studiate conținutul și structura imaginii profesorilor din diverse IÎS (de profil diferit), în special, a profesorilor din IÎSM.

Imaginea profesorului IÎSM este caracteristica integrală, complexă, care include în sine totalitatea trăsăturilor individuale externe și interne, de personalitate și profesionale ale CDU, ce contribuie la eficacitatea activității pedagogice.

Trăsătura psihică este acel concept care evidențiază aceste însușiri sau particularități relativ stabile ale unei persoane sau ale unui proces psihic. În practica de cercetare a personalității, trăsăturile, în calitate de constructe psihologice, au fost teoretizate și operaționalizate în mod divers, în funcție de modelul de la care s-a pornit. Cu regret, în psihologia personalității și în cea socială s-a ajuns la o intensificare a disputelor pro sau contra utilității trăsăturilor și mai puțin la o clarificare a structurii și a modului lor de funcționare. Deoarece trăsăturile sunt întotdeauna reflectate în comportament, ele sunt mult mai adecvate scopurilor cercetării decât alte tipuri de concepte.

Rezultatele obținute s-au supus apoi analizei factoriale, cu scopul de a determina care trăsături variază în comun. Această procedură am realizat-o în scopul cercetării percepției sociale a profesorului IÎSM.

Un termen care numește o trăsătură implică o interpretare a comportamentelor observate și are funcția de a descrie o persoană în contextul comportamentului și al relațiilor cu alte persoane.

Trăsăturile personalității profesorului sunt dimensiunile structurale specifice ale personalității, ce se formează în calitate de constructe psihologice personale și reprezintă esența personalității profesorului. N. Mitrofan consideră că principala trăsătură a personalității profesorului este *vocația pedagogică* [4, p. 32-37].

Materiale și metode. În total au fost supuși cercetărilor circa 1036 de subiecți experimentali din învățământul superior medical (*tab. 1*).