

REFERATE GENERALE

ESTE OARE OBEZITATEA ȘI O BOALĂ A ȚESUTULUI ADIPOS?

IS OBESITY ALSO AN ADIPOSE TISSUE DISEASE?

Rezumat

Din cauza unor confuzii existente între conceptul de sindrom metabolic (SM) și obezitate pot lua naștere anumite controverse. Obezitatea este o boală epidemică, cauzată de un mediu de exces de energie nutrițională și susținută de norme sociale adânc înrădăcinate. Epidemia obezității ar trebui să fie prevenită sau controlată prin măsuri sociale și guvernamentale. Ori de câte ori organizațiile de sănătate abilitate au încercat să definească noțiunea de SM, unul dintre scopurile stabilirii criteriilor pentru depistarea SM a fost de a identifica indivizi care sunt cu risc sporit de diabet zaharat (DZ) și boala cardiovasculară (BCV) și care necesită terapie specifică, inclusiv dietă și exerciții. SM poate fi o boală a țesutului adipos, diferită de obezitate; în acest caz ea va fi caracterizată de o inflamație clinic detectată prin markerii inflamatori sistemici cum sunt proteina C-reactivă înalt sensibilă (PCR-îs), și insulinorezistența (IR) reflectată prin schimbări histologice în țesutul adipos.

Liviu GRIB

conferențiar universitar, catedra cardiologie a FR și SC, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

Because of some existing confusions between the concept of metabolic syndrome and obesity there can appear certain controversies. Obesity is an epidemic disease, caused by an environment of excess nutritional energy and reinforced by deeply rooted social norms. The epidemic of obesity should be prevented or controlled by social and governmental means. Every time any attempt to define the metabolic syndrome by major health organizations, the goal to establish criteria for the metabolic syndrome was to identify individuals who are at increased risk of diabetes and cardiovascular disease and who require specific therapy including diet and exercise. Metabolic syndrome may be an adipose tissue disease different from obesity; in that case, it would be characterized by inflammation clinically detected through systemic inflammatory markers such as high-sensitivity C-reactive protein and insulin resistance reflecting histological changes in adipose tissue.

Introducere

Conform datelor OMS, astăzi în lume mai mult de 1 miliard de oameni au surplus de masă corporală (supraponderalitate) și peste 300 milioane suferă de obezitate [47]. Mai mult decât atât, în apropiatele 2 decenii numărul de pacienți se poate dubla, fapt ce va duce la o creștere semnificativă a frecvenței evoluției hipertensiunii arteriale (HTA), diabetului zaharat (DZ) de tip 2, maladiilor cardiovasculare și oncologice (în special, endometriului, prostatei și intestinului), în timp ce durata medie de viață a pacienților cu obezitate e cu 8-10 ani mai scurtă decât la persoanele cu masa corporală normală [30]. Cu toate că mecanismele evoluției obezității nu sunt elucidate definitiv, s-a constatat că cumulara surplusului de masă corporală are loc ca rezultat al creșterii volumului adipocitelor fără creșterea numărului lor sau formării intensive a celulelor de țesut adipos din predecesoarele lor (preadipocite), în plus, se consideră că la dezvoltarea obezității în mai mare măsură contribuie cumulara de țesut adipos visceral în cavitatea abdominală, decât depunerea în surplus a țesutului adipos subcutanat, care e mai puțin activ metabolic [41]. Pentru a clarifica conceptul inovator de boală a țesutului adipos, pe viitor vor fi necesare studii epidemiologice longitudinale și studii histologice ce privesc țesutul adipos visceral uman în mai multe aspecte – în raport cu markerii inflamației sistemice, inclusiv proteina C reactivă înalt sensibilă (PCR-îs), parametrii antropometrici, volumul grăsimii viscerale etc.

1. Obezitatea ca un concept de exces de masă a grăsimii corpului

Multe metode au fost dezvoltate pentru a măsura masa de grăsime a corpului și de a defini obezitatea ca o stare de exces

de grăsime a corpului. Cu toate acestea, în prezent nici o metodă sau definiție nu este superioară din punct de vedere clinic față de indicele masei corporale (IMC). Valoarea IMC de 30 kg/m² este de obicei folosită pentru a defini obezitatea, și cea de 25 kg/m² este utilizată pentru a diferenția persoanele preobeze sau supraponderale de persoanele cu greutate normală.

În Europa, în 1995, a demarat un studiu prospectiv cu supravegherea ulterioară, până în 2007 – studiul EUROASPIRE (EUROpean Action on Secondary and Primary prevention through Intervention to Reduce Events) [46]. Acesta a comprimat aproximativ 3000 pacienți consecutiv, cu vârsta de până la 70 ani. Este un studiu al eficacității prevenției secundare. Datele pacienților au fost colectate din spital după un eveniment coronarian. De la prima evaluare, în 1995-1996 (EUROASPIRE I), până la a doua, în 1999-2000 (EUROASPIRE II) și până la a treia, în 2006-2007 (EUROASPIRE III), rezultatele în schimbările modului de viață au fost dezamăgitoare: suprapondera (IMC >25 kg/m²) a crescut de la 76,8% (I) la 79,9% (II) și 82,7% (III), la fel și obezitatea (IMC >30 kg/m²) – de la 25% (I) la 32,6% (II) și 38% (III), la fel și obezitatea centrală (CA ≥88 cm la femei și 102 cm la bărbați) a crescut de la 42,2% (I) la 53% (II) și 54,9% (III).

Prevalența obezității a fost raportată și în alte părți ale lumii: de 32,2% în 2003-2004 în Statele Unite ale Americii [32] și de 2,9% în 2004 în Japonia [45]. Într-un studiu prospectiv larg de cohortă în Statele Unite, riscul de deces a fost de la 20 până la 40% mai mare la supraponderali și de cel puțin 2-3 ori mai mare la persoanele obeze printre cele care nu au fumat niciodată, comparativ cu persoanele normoponderale nefumătoare [1]. În Japonia, comparativ cu persoanele cu IMC 23,0-24,9 kg/m², persoanele obeze au avut

un risc mai mare de boală cardiacă coronariană (risc relativ: 1,8, cu interval de încredere 95%: 1,1-3,0) la bărbați, nu și la femei, dar nu a fost stabilită o creștere semnificativă a riscului pentru persoanele supraponderale [4].

2. Tipuri de obezitate în conformitate cu topologia depozitării grăsimii

În 1951 Jouve et al. (Tabelul 1) au descris obezitatea de tip masculin ca pe factor de risc pentru BCV, iar în 1982, Kissebah et. al. au raportat că distribuția țesutului adipos și mărimea adipocitelor sunt markeri importanți ai complicațiilor metabolice ale obezității la femei [21]. Despres et al. au accentuat mai târziu rolul adipozității viscerale în asociere cu distribuția regională a țesutului adipos și toleranța la glucoză la femeile obese în premenopauză [10]. Mai târziu, circumferința abdominală (CA) a fost propusă ca marker al obezității abdominale (centrale, părții superioare, tip de măr, sau android) sau viscerale și tulburărilor metabolice legate de obezitate [34]. Cu toate acestea, există un raport care afirmă că CA nu este un marker predictiv al DZ superior față de IMC, și Asociația Managementului Greutății și Prevenirii Obezității, Societatea de Obezitate, Societatea Americană pentru Nutriție și ADA au criticat de comun acord utilitatea clinică a CA [22].

Tabelul 1

Conceptele care consideră obezitatea drept trăsătură esențială a SM

1951 Jouve et al.	Obezitate de tip masculin ca factor de risc pentru BCV
1982 Kissebah et al.	Obezitate în partea superioară a corpului
1985 Bjorntorp	Obezitate abdominală
1987 Matsuzawa et al.	Obezitate steatozică viscerală (interpretând țesutul adipos subcutanat ca un factor de protecție de efecte morbide ale steatozei viscerale)
1989 Kaplan	Quartetul mortal
1994 Nakamura et al.	Sindromul steatozei viscerale bazat pe obezitatea steatozică viscerală
2000 Lemieux et al.	Abdomen hipertrigliceridemic
2005 IDF*	Obezitatea abdominală drept component esențial al SM
2005 Definiția japoneză	Bazată pe sindromul steatozei viscerale

* IDF: International Diabetes Federation (Federația Internațională a Diabetului)

În 1989 Kaplan a adăugat și obezitatea abdominală la componentele de bază pentru SM și l-a redenumit „quartetul mortal” [17], iar în 1994, Nakamura et al. au propus denumirea de „sindromul obezității viscerale”, considerând adipozitatea subcutanată ca un factor destul de protector față de efectele morbide ale adipozității viscerale [29]. Apoi, în 1997, un articol al lui Matsuzawa a constatat că insulinorezistența (IR) a fost mult mai severă în cazul obezității viscerale decât în cazul obezității subcutanate; bazat pe date limitate, autorul a presupus că grăsimea subcutanată ar putea avea un rol protector față de efectele morbide ale grăsimii viscerale.

În 2000, Lemieux et. al., bazându-se pe datele obținute, au propus termenul de „abdomen hipertrigliceridemic” ca

un marker al triadei metabolice aterogene la bărbați [25]. În 2001, Panoul de Experti în Detectarea, Evaluarea și Tratarea hipercolesterolemiei la Adulți (ATP III) a raportat adoptarea definiției SM, înaintată de către al Treilea Raport al Programului Național de Educație despre Colesterol (NCEP) [44]. Această definiție și versiunile ei modificate au fost folosite în întreaga lume. Definiția NCEP nu necesita demonstrarea însăși a IR. S-a observat, că măsurările exacte ale IR erau anevoioase și rău standardizate și că măsurările substituente, cum ar fi testul de toleranță la glucoză, nu erau utilizate de rutină în practica clinică. Cu toate că ATP III a recunoscut fenomenul de clustering al factorilor de risc metabolic, faptul precum că IR e unicul mecanism patogenic nu a fost convingător. Astfel, definiția NCEP nu necesita doar un singur factor pentru diagnostic, ci se cerea prezența a 3 din 5 factori de risc pentru diagnostic acestea fiind; obezitatea abdominală definită ca circumferința abdominală (CA) ≥ 102 cm la bărbați și ≥ 88 cm la femei, hipertrigliceridemia definită ca fiind ≥ 150 mg/dl, HDL-colesterolul redus definit ca fiind < 40 mg/dl la bărbați și < 50 mg/dl la femei, hipertensiunea arterială definită ca TAs ≥ 130 mmHg și/sau TAd ≥ 85 mmHg, și valori crescute ale glicemiei à jeune definită ca fiind ≥ 110 mg/dl. În 2003, Asociația Americană a Clinicienilor Endocrinologi (AAACE) a modificat această definiție punând accentul pe IR ca fiind cauza primară a SM și din nou s-a întors la denumirea de sindrom de IR [11]. Principalele criterii în definiția AAACE sunt toleranța alterată la glucoză, hipertrigliceridemia, HDL-colesterolul redus, hipertensiunea arterială și obezitatea. Nu a fost specificat un număr anumit de factori pentru diagnostic, aceasta fiind lăsată la discreția gândirii clinice, dar de vreme ce o persoană face DZ, termenul de sindrom de IR nu se mai aplică.

În 2005, Federația Internațională de Diabet (IDF) a emis o nouă definiție de SM, în care pentru diagnostic este suficient prezența obezității abdominale și prezența a 2 factori suplimentari, inițial enumerați în definiția NCEP [2]. Însă, dereglarea glicemiei à jeune a fost modificată la ≥ 100 mg/dl și criteriile obezității abdominale au fost recomandate în funcție de rasă care sunt: pentru europoizi – limita CA de 94 cm la bărbați și de 80 cm la femei; pentru asiatici – CA de 90 cm la bărbați și de 80 cm la femei. În același an, Asociația Americană a Inimii (AHA) și Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI) au criticat în comun definiția IDF de SM și au revizuit puțin definiția NCEP. În consecință, limita alterării glicemiei à jeune a devenit 100 mg/dl și criteriile de obezitate abdominală au devenit dependente de rasă [13].

După publicarea definiției IDF, majoritatea studiilor care comparau diferite definiții ale SM au sugerat că definiția IDF nu este superioară definiției NCEP și au subliniat că prima nu a putut identifica persoanele metabolic anormale, dar neobeze, cunoscute a fi predispușe la DZ și BCV [5, 18, 26].

Cu toate acestea, în 2006, Reaven a analizat 19 studii calificate, din care doar două arată că aportul de glucoză insulinmediată (AGIM) și grăsimea viscerală a fost destul de diferită de cea între AGIM și grăsimea subcutanată abdominală, în timp ce în celelalte 17 studii coeficienții corelaționali între AGIM și grăsimea viscerală sau grăsimea subcutanată nu au variat în mare măsură [35]. În 8 din aceste studii, coeficienții au fost oarecum mai mari la grăsimea viscerală; în 7, au fost mai mari la grăsimea subcutanată; în ultimile două, ei au fost identici.

În 2007, Asociația Managementului Greutății și Prevenirii Obezității, Societatea de Obezitate, Societatea Americană

pentru Nutriție și ADA au emis o Declarație de consensus cu privire la CA [22]. Opinia lor este că nici o metodă standard nu oferă cea mai bună corelare cu măsurarea CA pentru riscul de boală și că diferite repere anatomice au fost utilizate pentru măsurarea CA în diferite studii. Limitele actuale ale CA au fost obținute prin regresie de la indicii de masă corporală (IMC) și încă nu este o dovadă incontestabilă care să demonstreze că CA oferă informații semnificative din punct de vedere clinic care ar fi independente de factorii de risc cardiometabolic bine cunoscuți. Prin urmare, utilitatea clinică a măsurării CA este limitată și puțin probabil poate să influențeze managementul clinic, atunci când IMC și alți factori de risc legați de obezitate au fost deja stabiliți. Sunt necesare mai multe studii pentru a stabili cele mai adecvate limite ale CA; acest efort va fi complex deoarece limitele par a fi legate de sex, rasă/etnie, vârstă, IMC, și de alți factori. Anterior, s-a propus înlocuirea CA cu proteina C-reactivă înalt sensibilă (PCR-îs) printre cele 5 componente ale SM, deoarece PCR-îs este un marker al inflamației de grad mic cel mai pe larg utilizat, este strâns legat de obezitate și insulinorezistență și este un factor de risc pentru DZ și BCV [31]. Desigur, această propunere ar trebui să fie testată de studii ulterioare.

De asemenea, în 2007, Fox et. al. au examinat asocierea volumului țesutului adipos subcutanat (ȚAS) abdominal și a volumului țesutului adipos visceral (ȚAV), evaluate cu un CT multidetector, cu factorii de risc metabolic din Studiul Framingham al Inimii și au raportat că, deși ȚAV era mult mai înalt corelat cu factorii de risc metabolic, este posibil ca volumul ȚAS să contribuie de fapt la un risc absolut mai mare, deoarece volumul ȚAS a fost mai mare decât volumul ȚAV [12]. Mai târziu, Pou et. al. au examinat relațiile volumelor ȚAS și ȚAV cu biomarkerii circulatori ai inflamației și ai stresului oxidativ la 1250 participanți în Studiul Framingham al Inimii; ei au concluzionat că ȚAS și ȚAV, în mod similar, au fost asociate cu creșterea concentrațiilor multiple biomarkeri inflamatori [33]. Aceste rezultate arată clar că ȚAS nu are nici un rol de protecție față de efectele morbide ale ȚAV. Kelley și Goodpaster au analizat legătura dintre excesul de stocare de grăsime în mușchiul scheletal și IR și au demonstrat efectul scăderii ponderale asupra metabolismului substratului mușchiului scheletal [19]. Montani et. al. au discutat rolul stocării ectopice de grăsime în inimă, vasele sangvine și rinichi în patogenia BCV [28], iar Rasouli et. al. au accentuat de asemenea rolul acumulării ectopice a lipidelor în patogeneza SM. Kotronen și Yki-Jarvinen au arătat că steatoza hepatică este extrem de semnificativă și direct corelaționată cu toate componentele SM independent de obezitate, și au propus steatoza hepatică drept un nou component al SM [24].

3. Boala țesutului adipos ca un concept al sindromului metabolic

Țesutul adipos secretă multe substanțe similare hormonilor, așa ca tumor necrosis factor- α (TNF- α) [14], leptina, adiponectina, rezistina, visfatina, proteina 1 chemoattractantă a monocitelor (MCP1), proteina 4 ligand a retinolului și proteina ligand a acizilor grași de tip adipocit [42], iar obezitatea este considerată ca o tulburare endocrină și metabolică mai degrabă legată cu IR, decât doar cu un statut antropometric gras, o distribuție a grăsimii topografic modificată, sau o depozitare ectopică de grăsime. Multitudinea punctelor

de vedere și markerii obezității și a bolii țesutului adipos sunt rezumate în Tabelul 2. Hotamisligil et. al. au raportat expresia adipoasă a TNF- α și rolul direct al acestei cytokine inflamatorii în IR legată de obezitate [14]. Dandona et. al. au raportat că insulina inhibă factorul nuclear- κ B și inhibă inflamația [8]. Mai târziu, Hotamisligil a revizuit legătura dintre stresul celular, inflamație și boala metabolică, focusându-se pe c-Jun NH2-terminal kinaza, pe un inhibitor al factorului nuclear- κ B kinaza și pe stresul reticulului endoplasmatic indus de obezitate [14]. Semenkovich revizuește, de asemenea, IR și ateroscleroza, punând accent pe stresul mitocondrial, nuclear și reticular endoplasmatic, cauzat de excesul de livrare a combustibilului și a recomandat o alimentare moderată și cât mai multe exerciții [38].

Deci, un concept propus actualmente al SM este rezumat în Tabelul 2. Kim et. al. au raportat un model transgenic de obezitate extremă, asociat cu un profil metabolic îmbunătățit, în comparație cu șoarecii inițial obezi [20]. În acest model transgenic, adiponectin acționează ca un semnal de foame periferic, care promovează depozitarea trigliceridelor preferabil în țesutul adipos și reduce infiltratul de macrofage în țesutul adipos, astfel împiedicând inflamația sistemică și IR. Bains et. al. au raportat un model transgenic de obezitate viscerală severă fără IR, în care dimensiunea adipocitelor nu este crescută iar nivelul plasmatic de adiponectin este crescut [3]. Cinti et. al. au descris moartea similar necrozei adipocitelor mărite, având o structură asemănătoare unei coroane constituită de macrofage activate, nu numai în țesutul adipos al șoarecilor obezi și în țesutul adipos subcutanat și visceral al oamenilor obezi, dar și în țesutul adipos al șoarecilor cu deficit lipazic hormonal sensibil, care este un model de hipertrofie adipocitară fără obezitate, dar cu IR [7]. Kanda et. al. au raportat un model transgenic de șoareci cu masa corporală și adipoasă normală, dimensiuni normale ale adipocitelor și nucleu plasmatic normal de adiponectină, care manifestau infiltrat macrofagic în țesutul adipos, IR și toleranță alterată la glucoză [16]. Wellen et. al. au raportat un model transgenic de șoareci care manifestau un infiltrat macrofagic, inflamație evidentă numai în țesutul adipos visceral și nu în țesutul adipos subcutanat, iar aceasta a dus la boala metabolică spontană, manifestând IR, toleranță alterată la glucoză, hiperglicemie ușoară, dislipidemie și steatoză hepatică. Oricum, în acest model de "sindrom" metabolic sau de obezitate viscerală, masa grăsimii viscerale nu era crescută, dar masa grăsimii subcutanate și grăsimii ficatului erau crescute în comparație cu tipul sălbatic de șoareci. Strissel et. al. au raportat moartea adipocitelor și remodelarea țesutului adipos la șoarecii la care obezitatea a fost indusă de o dietă bogată în lipide [40]. În acest model, moartea adipocitelor și infiltratul macrofagic în țesutul adipos epididimal (visceral) au fost critice, dar masa țesutului adipos epididimal la o anumită etapă (12 săptămâni) a obezității era scăzută și masa ficatului era crescută la aceeași etapă. Aceste modele transgenice și dietar induse de animale obeze indică faptul că infiltratul macrofagic în țesutul adipos și inflamația, mai mult decât dimensiunile crescute ale adipocitelor, masa țesutului adipos, sau masa grăsimii viscerale sunt cruciale pentru consecințele metabolice ale obezității.

Proteina 4 ligand a retinolului (RBP4); proteina ligand a acizilor grași de tip adipocit (aFABP); proteina C-reactivă înalt sensibilă (PCR-îs); proteina 1 chemoattractantă a monocitelor (MCP1); Inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1); tumor necrosis factor- α (TNF- α)

Tabelul 2

Diverse puncte de vedere ale obezității și bolii țesutului adipos

Puncte de vedere	Markerii
Obezitate generală	IMC, masa totală de grăsime, etc.
Obezitate abdominală	CA, raportul CA/CȘ, etc.
Obezitate viscerală	Zona grăsimii viscerale, volumul grăsimii viscerale, etc.
Depozitare ectopică de grăsime	Steatoza hepatică, steatoza intramusculară, etc.
Deregări endocrine	Leptina, adiponectina, RBP4, aFABP, etc.
Inflamație de grad scăzut	PCR- α , MCP1, PAI-1, TNF- α , etc.
Schimbări histologice	Structuri asemănătoare cu coroana (adipocite mărite, adipocite moarte și acumulare de macrofage)

La oameni, Kolak et. al. au demonstrat o creștere a infiltratului macrofagic în țesutul adipos subcutanat și structuri asemănătoare unei coroane care înconjoară adipocitele moarte în țesutul adipos subcutanat într-un grup cu masa grăsimii ficatului crescută în comparație cu un grup cu masa grăsimii ficatului scăzută, independent de obezitate și dimensiunile adipocitelor [23]. Deși sunt puține studii histologice ce implică oameni [7; 23], studii pe un marker al inflamației sistemice, PCR- α ca factori de risc pentru DZ și BCV sunt numeroase [9, 36; 37] și Ridker et. al. au propus PCR- α ca un component al SM, deoarece PCR- α este puternic legată cu obezitatea și IR, și a fost stabilit ca un factor de risc pentru DZ și BCV [36]. Deși numai aproximativ o treime din persoanele cele mai insulinorezistente sunt de fapt persoane obeze, conform lui Reaven [35], PCR- α este semnificativ pozitiv corelată cu nivelul plasmatic al leptinei [39] și semnificativ negativ legată de nivelul plasmatic al adiponectinei [27], chiar și în cazul persoanelor cu IMC normal. Nakamura et. al. au raportat că CA are cea mai puternică corelare cu PCR- α dintre cele 5 componente ale SM [29]. Komatsu et. al. au raportat, într-un studiu multivariat printre bărbații aparent sănătoși, că adiponectina a fost semnificativ corelată cu PCR- α , dar nu cu IMC sau CA, iar Yoneda et. al. au raportat că PCR- α a diferentiat steatohepatita nonalcoolică (SHNA) de steatoza simplă a ficatului, dar IMC sau zona adipozității viscerale nu a diferentiat-o [43]. Oda și coautorii au propus PCR- α $\geq 0,65$ mg/l ca un component al SM la japonezi [31] și această limită poate fi interpretată nu numai ca un component al SM, dar de asemenea ca un factor de risc pentru BCV [27], spasmul coronarian, și SHNA [43]. Ei au propus înlocuirea CA cu PCR- α ca fiind drept un marker al bolii țesutului adipos printre cele 5 componente NCEP ale SM, nu pentru diagnosticarea persoanelor cu SM în prezent, ci mai degrabă pentru studierea sindromului; în acest raport, de asemenea, au recomandat utilizarea CA, IMC, sau alți markeri antropometrici de obezitate, ca instrumente convenabile pentru screening-ul mult mai precoce al factorilor de risc la DZ și BCV [31]. Oricum, dacă această nouă definiție este sau nu este utilă, pentru precizarea riscului de apariție a DZ și BCV ar fi necesar de evaluat în studii epidemiologice longitudinale și studii histologice cu privire la țesutul adipos visceral uman în raport cu markerii inflamației sistemice, inclusiv PCR- α , parametrii antropometrici și volumul grăsimii viscerale, pentru a clarifica conceptul de boală a țesutului adipos.

Concluzii

Nu toate persoanele obeze dezvoltă în cele din urmă DZ sau suferă de BCV și invers – un număr substanțial de per-

soane nonobeze suferă de aceste boli. Prin urmare, obezitatea ca boală a țesutului adipos, care rezultă din stresul celular datorat unui mediu de continuu exces de energie și definită de caracteristici histologice și parametri sistemici inflamatori, endocrini și metabolici, poate fi diferită de obezitatea definită de parametrii antropometrici. Pe de altă parte, PCR- α poate fi un marker clinic util în diagnosticul bolii țesutului adipos. Cu toate acestea, obezitatea este o boală epidemică și o cauză majoră a DZ și BCV în multe țări dezvoltate; prin intermediul anumitor „norme” sociale, ea se răspândește la fel ca o boală contagioasă. Una din importantele strategii de prevenire a obezității poate fi cea de oprire a răspândirii anumitor aspecte legate de stilul de viață, în special de predominarea regimului alimentar nesănătos în societate, prin reglementări politice, guvernamentale și social-economice. Obezitatea, este un “adevăr incomod”, și terapia acestuia ar putea fi aplicată mai bine și mai ușor doar prin astfel de reglementări “incomode” asupra culturii alimentare și stilului de viață.

Bibliografie

- ADABS, K. F., SCHATZKIN, A., HARRIS, T. B., et al., Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-778.
- ALVERTI, KGMM, ZIMMET, P., SHAW, J., Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
- BAINS, R. K., WELLS, S. E., FLAVELL, D. M., et al., Visceral obesity without insulin resistance in late-onset obesity rats. *Endocrinology* 2004; 145: 2666-2679.
- CHEI, C. L., ISO, H., YAMAGISHI, K., INOUE M., TSUGANE, S., JPHC Study Group: Body mass index and weight change since 20 years of age and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based Study. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 144-151.
- CHEN, H., PAN, W., Probable blind spot in the International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome. *Obesity* 2007; 15: 1096-1100.
- CHRISTAKIS, N. A., FOWLER J. H., The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007; 357: 370-379.
- CINTI, S., MITCHELL, G., BARBATELLI, G. et al., Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46: 2347-2355.
- DANDONA, P., ALJADA, A., MOHANTY, P. et al., Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3257-3265.
- DEGHAN, A., VAN HOEK, M., SIJBRAND, E. J. G., STIJNEN, T., HOFMAN, A., WITTEMAN, J. C. M., Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors. *Diabetes Care* 2007; 30: 2695-2699.
- DESPRES, J., NADEAU, A., TREMBLAY, A. et al., Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989; 38: 304-309.
- EINHORN, D., REAVEN, G. M., COBIN, R. H. et al., American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-252.
- FOX, C. S., MASSARO, J. M., HOFFMANN, U. et al., Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments. Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39-48.
- GRUNDY, S. M., CLEEMAN, J. I., DANIELS, S. R. et al., Diagnosis and management of the metabolic syndrome: a statement for health care professionals: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.

14. HOTAMISLIGIL, G. S., Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes* 2006; 54: 573–578.
15. KAMEI, N., TOBE, K., SUZUKI, R. et al., Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissue causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006; 281: 26602–26614.
16. KANDA, H., TATEYA, S., TAMORI, Y. et al., MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006; 116: 1494–1505.
17. KAPLAN, N. M., The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514–1520.
18. KATZMARZYK, P. T., JANSSEN, I., ROSS, R., CHURCH, T. S., BLAIR, S. N., The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome. Prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care* 2006; 29: 404–409.
19. KELLEY, D. E., GOODPASTER, B. H., Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24: 933–941.
20. KIM, J. Y., WALL, E., LAPLANTE, M. et al., Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007; 117: 2621–2637.
21. KISSEBAH, A. H., VYDELINGUM, N., MURRAY, R. et al., Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254–260.
22. KLEIN, S., ALLISON, D. B., HEYMSFIELD, S. B. et al., Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight 1290 Hypertens Res Vol. 31, No. 7 (2008) Management and Obesity Prevention; NAAISO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 1647–1652.
23. KOLAK, M., WESTERBACKA, J., VELAGAPUDI, V. R. et al., Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1960–1968.
24. KOTRONEN, A., YKI-JARVINEN, H., Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 27–38.
25. LEMIEUX, I., PASCOT, A., COUILLARD, C. et al., Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179–184.
26. LORENZO, C., SERRANO-RIOS, M., MARITINEZ-LARRAD, M. T. et al., Is waist circumference an essential component of the metabolic syndrome? *Diabetes Care* 2007; 30: 2141–2142.
27. MATSUSHITA, K., YATSUYA, H., TAMAKOSHI, K. et al., High-sensitivity C-reactive protein is quite low in Japanese men at high coronary risk. *Circ J* 2007; 71: 820–825.
28. MONTANI, U. P., CARROLL, J. F., DWYER, T. M., ANTIC, V., YANG, Z., DULLOO, A. G., Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 558–565.
29. NAKAMURA, T., TOKUNAGA, K., SHIMOMURA, I. et al., Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994; 107: 239–246.
30. NEARY, N. M., GOLDSTONE, A. P., BLOOM, S. R., Appetite regulation: from gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 153–60.
31. ODA, E., Criteria for diagnosing the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1251–1252.
32. OGDEN, C. I., CARROLL, M. D., CUTIN, L. R., MCDOWELL, M. A., TABAK, C. J., FLEGAL, K. M., Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1549–1555.
33. POU, K. M., MASSARO, J. M., HOFFMANN, U. et al., Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 1234–1241.
34. POULIOT, M. C., DESPRES, J., LEMIEUX, S. et al., Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indices of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460–468.
35. REAVEN, G. M., The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237–1247.
36. RIDKER, P. M., COOK, N., Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955–1959.
37. SABATINE, M. S., MORROW, D. A., JABLONSKI, K. A. et al., Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 1528–1536.
38. SEMENKOVICH, C. F., Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1813–1822.
39. SHAMSUZZAMAN, A. S. M., WINNICKI, M., WOLK, R. et al., Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2181–2185.
40. STRISSEL, K. J., STANCHEVA, Z., MIYOSHIM H. et al., Adipocyte death, Oda: Metabolic Syndrome 1291 adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* 2007; 56: 2910–2918.
41. VIDAL, H., Gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissues. *Ann Med* 2001; 33: 547–55.
42. XU, A., WANG, Y., XU, J. Y. et al., Adipocyte fatty acid binding protein a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 2006; 52: 405–413.
43. YONEDA, M., MAWATARI, H., FUJITA, K. et al., High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007; 42: 573–582.
44. Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
45. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan: The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2004. Tokyo, Daiichi Shuppan, 2004.
46. EUROASPIRE III Study Group. *Clin Res Cardiol.* 2007; 96: 767–786.
47. WHO / Global Strategy on diet, physical activity and health. World Health Organisation, 2006 (<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/index.html>).