

CZU: 617.735-002-02:616.379-008.64

## ADIPOCITOKINELE: MEDIATORII VOALAȚI ÎN PATOGENEZA RETINOPATIEI DIABETICE

PAVLOVSCHI Ecaterina, DARII Felicia, ,  
TAGADIUC Olga

*Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF  
„Nicolae Testemițanu”*

**Rezumat. Introducere:** Retinopatia diabetică (RD) este una dintre principalele cauze de orbire la nivel global, fiind o complicație pivotală a diabetului. Esențială pentru înțelegerea și gestionarea RD este elucidarea factorilor care contribuie la evoluția sa, inclusiv identificarea impactului adipocitokinelor.

**Materiale și metode:** A fost realizat un reviu al literaturii, axat pe interrelația dintre adipocitokine și RD. Au fost consultate publicațiile din perioada 01.01.2000-20.03.2024, în bazele de date PubMed, ScienceDirect, Google Academic, Web of Science și Elsevier. Din numărul total de 100 articole, au fost selectate 40 articole relevante pentru analiza modului în care aceste molecule modulează inflamația, stresul oxidativ și disfuncția endotelială la pacienții cu RD.

**Rezultate:** Studiile evidențiază un rol semnificativ al adipocitokinelor în patogeneza RD, corelând direct nivelurile acestora cu inflamația, stresul oxidativ și disfuncția endotelială. Adiponectina, leptina și chemerina sunt printre adipokinele studiate și asociate în timp cu evoluția RD, sugerând utilitatea acestor biomarkeri în evaluarea și monitorizarea RD.

**Concluzii:** Adipocitokinele reprezintă factori cheie în dezvoltarea și progresarea RD, oferind noi ținte terapeutice. Înțelegerea mecanismelor prin care induc modificări la nivelul retinei, deschide calea către abordări terapeutice noi și personalizate. Cercetările ulterioare ar necesita o exploarare detaliată a efectelor adipocitokinelor la nivel de retină în normă și patologie. **Cuvinte cheie:** retinopatie diabetică, adipocitokine, stres oxidativ, inflamație, disfuncție endotelială.

**Abstract. Introduction:** Diabetic retinopathy (DR) stands as one of the leading causes of blindness worldwide, being a pivotal complication of diabetes. Essential for the understanding and management of DR is the elucidation of factors contributing to its progression, including the impact of adipocytokines. **Materials and Methods:** A literature review was conducted, focused on the interrelationship between adipocytokines and diabetic retinopathy (DR).

Publications from the period January 1, 2012, to March 20, 2024, were consulted in databases such as PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Web of Science, and Elsevier. Out of a total of 100 articles, 40 relevant articles were selected for analysis on how these molecules modulate inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in patients with DR. **Results:** Studies highlight a significant role of adipocytokines in the pathogenesis of DR, directly correlating their levels with inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction. Adiponectin, leptin, and chemerin are among the adipokines studied and associated over time with the progression of DR, suggesting that changes in the levels of these biomarkers could be used for the assessment and monitoring of DR. **Conclusions:** Adipocytokines are key factors in the development and progression of DR, offering new therapeutic targets. Understanding the mechanisms by which they induce changes in the retina paves the way for new and personalized therapeutic approaches. Further research would require detailed exploration of the effects of adipocytokines on the retina in both normal and pathological states. **Keywords:** diabetic retinopathy, adipocytokines, oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction.

**Резюме. Введение:** Диабетическая ретинопатия (ДР) является одной из основных причин слепоты во всем мире и главным осложнением диабета. Ключевым для понимания ДР является выяснение факторов, способствующих ее развитию, включая влияние адипоцитокинов. **Материалы и методы:** Был проведен обзор литературы, сосредоточенный на взаимосвязи между адипоцитокинами и диабетической ретинопатией (ДР). Были проконсультированы публикации за период с 01.01.2012 по 20.03.2024 в базах данных PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Web of Science и Elsevier. Из общего числа 100 статей были отобраны 40 релевантных статей для анализа того, как эти молекулы модулируют воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ДР. **Результаты:** Исследования подчеркивают значительную роль адипоцитокинов в патогенезе ДР, напрямую связывая их уровни с воспалением, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. Адипонектин, лептин и хемерин являются среди изученных адипокинов и ассоциируются со временем с прогрессированием ДР, что предполагает, что изменения уровней этих биомаркеров могут быть использованы для оценки

и мониторинга ДР. **Заключения:** Адипоцитокнины являются ключевыми факторами в развитии и прогрессировании ДР, предлагая новые терапевтические цели. Понимание механизмов, по которым они вызывают изменения в сетчатке, открывает путь к новым и персонализированным терапевтическим подходам. Дальнейшие исследования потребуют детального изучения эффектов адипоцитокнинов на сетчатку в норме и патологии. **Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, адипоцитокнины, окислительный стресс, воспаление, эндотелиальная дисфункция.

**Introducere.** Retinopatia diabetică (RD), o complicație critică a diabetului zaharat (DZ), este o cauză primară a orbirii la nivel mondial la adulții cu vârsta cuprinsă între 20-74 de ani, afectând milioane de persoane și împovărând semnificativ sistemele de sănătate [1]. Prevalența RD printre pacienții cu diabet a fost recent estimată la 34.6%. [2]. Pe măsură ce incidența globală a diabetului crește, așteptându-se o amplificare estimativă a populației cu DZ de la 463 mln în 2019 la 700 mln în 2045, înțelegerea căilor și factorilor care contribuie la dezvoltarea RD este imperativă [3].

Tradițional, țesutul adipos a fost și încă este considerat un organ de depozitare al energiei pe termen lung, dar cercetările recente conturează rolul său pivotal în cadrul metabolismului [4]. Per general, țesutul adipos este considerat a fi un organ endocrin ce secretă o diversitate de substanțe, colectiv denumite adipocitokine [5]. Adipocitokinele, precum adiponectina, leptina, chemerina, apelina, rezistina, omentina-1, visfatina, vaspina etc., s-au evidențiat în timp ca potențiali jucători cheie în reglarea metabolică, sugerând implicarea lor în dezvoltarea diverselor complicații legate de diabet [4]. S-a demonstrat că acești mediatori biologic activi contribuie esențial la dezvoltarea rezistenței la insulină (RI) și DZ de tip 2. În contextul diabetului, un dezechilibru în nivelurile de adipocitokine subliniază importanța înțelegerii comportamentului acestora la persoanele diabetice [6].

Țesutul adipos are o contribuție importantă la procesele inflamatorii în obezitate și diabet de tip 2 nu numai datorită citokinelor produse de adipocite în sine. Însă, funcționarea anormală a adipocitelor poate avea un rol semnificativ în dezvoltarea unei stări proinflamatorii cronice de grad scăzut, asociată obezității. Hipertrofia adipocitelor, de exemplu, poate determina un dezechilibru între adipokinele pro- și antiinflamatorii, observându-se o corelație pozitivă între mărimea adipocitelor și secreția de IL-6, IL-8,

proteina chemoattractantă pentru monocite-1 și factorul stimulator al coloniilor de granulocite [7]. Dovezi emergente sugerează că adipocitokinele pot influența direct patogeneza RD prin mecanisme precum disfuncția endotelială (DE), stresul oxidativ (SO) și căi inflamatorii specifice, studii individuale demonstrând nivele elevate de adipocitokine individuale la pacienții cu RD [4]. Prin urmare, implicarea adipocitokinelor în acest proces reflectă o interacțiune complexă între sistemele metabolice, inflamatorii și vasculare. Adicional, receptorii adipocitokinelor au fost identificați la nivel de retină, corp vitros, coroid, iris, corp ciliar și corneea [8], [9]. Înțelegerea rolului adipocitokinelor în RD ar deschide noi căi de cercetare și ar oferi potențiale ținte terapeutice, oferind speranța unei gestionări mai eficiente sau chiar prevenirea complicațiilor debilitante. **Scopul cercetării.** Acest studiu își propune să elucideze relațiile complexe între adipocitokine și retinopatia diabetică, contribuind la o înțelegere mai profundă a patogenezei bolii, prin analiza mecanismelor potențiale de acțiune, implicațiile pentru progresia bolii și perspectivele pentru noi paradigme de tratament.

**Materiale și metode.** O analiză detaliată și vastă a literaturii de specialitate a fost realizată, implicând consultarea sistematică a bazelor de date academice recunoscute, precum PubMed, Web of Science, Elsevier și ScienceDirect. Au fost meticolos selectate și examinate 40 de studii relevante, publicate în decursul ultimelor două decenii, care abordează interrelația dintre adipocitokine și retinopatia diabetică.

**Rezultate.** Se consideră, că țesutul adipos funcționează ca un organ endocrin, eliberând o varietate de substanțe bioactive, cunoscute sub denumirea colectivă de adipocitokine (ex. adiponectina, leptina, apelina, chemerina, omentina-1 etc.) [5]. Prezența și activitatea acestor adipocitokine este considerată a fi intrinsec asociată cu inițierea și evoluția RD, studiile privind acest aspect oferind rezultate duale.

Spre exemplu, adiponectina (APN), considerată un produs aproape exclusiv al adipocitelor mature, reprezintă un model tipic pentru adipocitokinele antiinflamatorii, a căror nivele scad în cazul obezității și sunt invers corelate cu rezistența la insulină, intoleranța la glucoză, dislipidemia și ateroscleroza. Influența adipokinelor circulante nu este determinată exclusiv de nivelurile acesteia din plasma, ci este dirijată și de expresia variată a receptorilor de adipokine pe organele țintă. Spre

exemplu AdipoR1 se găsește preponderent în ficat, mușchi scheletic, macrofage și hipotalamus, pe când AdipoR2 este predominant în ficat, țesutul adipos alb și sistemul vascular. Distribuția diferențiată în cadrul țesuturilor și căile de semnalizare specifice pentru AdipoR1 și AdipoR2 contribuie esențial la diversitatea efectelor biologice ale adiponectinei, printre care se enumeră și medierea metabolismului acizilor grași și homeostazia energetică [9]. Un studiu al lui *Lin și colab. săi* (2013) a demonstrat că APN, AdipoR1 și AdipoR2 sunt prezente în retina umană și cea a șoarecelui și că nivelurile retiniene ale APN și AdipoR1 sunt elevate la șoarecii cu DZ de tip 1, sugerând că axa APN-AdipoR1 poate fi activată în retina diabetică. Însă studiul a concluzionat și faptul că AdipoR2 pare să joace un rol minor în acest proces patologic [10]. Literatura de specialitate oferă date ce confirmă faptul elevării semnificative a adiponectinei la pacienții cu RD, însă interrelația dintre alte adipocitokine și progresia RD, cât și mecanismele prin care acestea induc anumite modificări reprezentative patologiei, rămân încă neelucidate și necesită a fi studiate minuțios [11].

Studiind diverse articole disponibile, ce descriu activitatea adipocitokinelor în diverse patologii, se poate ajunge la o concluzie preliminară privind faptul că acestea pot exercita influențe semnificative asupra retinei prin diverse mecanisme, reflectând rolul acestora în căile metabolice, inflamatorii și angiogenice. În timp, se remarcă câteva explicații plauzibile asupra modului în care adipocitokinele funcționează la nivelul retinei, în special în contextul RD. Inflamația este considerată de mai mulți ani un factor cheie în progresia RD [12]. Din perspectiva adipocitokinelor, existența studiilor confirmă că acestea pot iniția și exacerba procesele inflamatorii în țesutul retinian.

Leptina, un factor activ peptidic secretat în mod specific de către țesutul adipos, este implicată într-o multitudine de procese importante precum cea de reglare în creșterea și dezvoltarea umană, funcția imunitară, răspunsurile inflamatorii celulare, angiogeneza, agregarea plachetară, proliferarea celulelor epiteliale și migrația [4]. Unele studii au demonstrat că nivelurile de leptină din ser și umoarea apoasă la pacienții cu RD au fost semnificativ elevate în comparație cu cele ale grupului de control [13,14]. Cercetările ulterioare realizate de *Malik et al.* (2018), afirmă contrariul demonstrând că nivelurile de leptină din ser ale pacienților cu RD au fost mai scăzute decât cele ale grupului de control, ce relevă controversa în

aprecierea nivelurilor și rolului patogenetic al leptinei în RD [15] [16].

Chemerina, o altă adipocitokină, cunoscută și sub numele de proteina de răspuns la receptorul acidului retinoic-2, a fost identificată de *Bozaoglu și echipa sa*, în 2007, ca un factor adipos semnificativ, cu expresie ridicată în adipocite, fiind direct legată cu obezitatea și sindromul metabolic [17]. Această moleculă este esențială în procesele inflamatorii, având o contribuție notabilă în mediul inflamator asociat cu afecțiuni precum RD la etapa proliferativă (RDP), unde nivelurile de chemerină sunt considerabil crescute [18].

În 2003, *Yang et al.* au izolat pentru prima dată din țesutul adipos omental visceral o altă adipocitokină – omentina 1, demonstrând faptul că aceasta poate îmbunătăți sensibilitatea la insulină, fiind asociată cu obezitatea și complicațiile legate de aceasta (RI și DZ) [19]. Există două tipuri de omentine: 1 și 2, dintre acestea, omentina-1 fiind forma principală care circulă în plasma umană. Studiile demonstrează o diminuare a nivelurile de omentină-1 la persoanele cu DZ de tip 2, sindrom metabolic și obezitate [20].

Un alt studiu efectuat de către *Kazama și colab.* (2012) afirmă că omentina 1 inhibă răspunsul inflamator indus de factorul de necroză tumorală  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) în celulele endoteliale umane și celulele musculare netede ale sistemului vascular, citokinele inflamatorii, cum ar fi IL-6 și proteina C-reactivă fiind invers asociate cu nivelurile de omentină-1 din ser [21]. Este cert că inflamația contribuie la dezvoltarea RD, iar omentina-1 poate juca un rol inhibitor în căile inflamatorii în RD. Implicarea anumitor adipocitokine, cum ar fi rezistina, apelina etc. în modularea RI sunt intens discutate, RI fiind o condiție comună în diabet care exacerbează hiperglicemia și efectele sale dăunătoare asupra celulelor retiniene.

Rezistina, un polipeptid bogat în cisteină codat de gena RETN, joacă un rol important în numeroase procese, inclusiv în metabolismul lipidic, inflamație și rezistența la insulină. La persoanele cu DZ de tip 2 și la cele obeze, nivelurile de rezistină au corelat pozitiv cu RI în cazurile cu hiperrezistinemie [22]. Apelina, un hormon peptidic endogen, a primit în ultimul deceniu o atenție semnificativă din partea cercetătorilor ce studiază RI. Deși o serie de cercetări demonstrează niveluri elevate de apelină în cazurile de obezitate și diabet, datorită efectelor sale benefice, aprecierea impactului compusului este mai complexă [23,24]. În unele cercetări recente se atestă niveluri plasmatiche paradoxal diminuate de apelină la pacienții

recent diagnosticați cu DZ tip 2, ceea ce ar putea contribui la rezistența la insulină asociată [25, 26].

Deși este dificil să explicăm aceste constatări divergente, datele sugerează că nivelurile reale de apelină în stările de RI pot varia sugerând posibilitatea unor căi regulatorii alternative pentru producția de apelină în contextul rezistenței la insulină și subliniind existența unui răspuns individual la perturbările metabolice. Alarina este o adipocitokină din familia peptidelor galanine, identificată primar în celulele ganglionare și apoi în jurul vaselor oculare, fiind asociate cu reglarea fluxului sanguin ocular. A fost observată prezența sa în diverse structuri oculare, cum ar fi corneea și vasele retiniene [27]. Studiile pe animale sugerează că alarina influențează consumul alimentar, creșterea în greutate și absorbția glucozei stimulată de insulină. De asemenea, cercetările *in vivo* au demonstrat faptul că alarina poate fi secretată în urma expunerii la factori de stres metabolic, incluzând obezitatea centrală, RI, dislipidemiile, hiperglicemia și hipertensiunea (HTA) [28].

Pe de altă parte, adipsina, un membru al familiei proteazelor serinice și prima adipocitokină descoperită, joacă un rol în metabolismul glucozei și în sistemul imun al complementului. A fost demonstrat că compusul influențează secreția de insulină și ajută la reglarea nivelurilor de glucoză din sânge, observându-se scăderi ale glicemiei și creșteri ale insulinei la șobolanii tratați cu adipsină [29]. Un studiu pilot efectuat de către *Gül și colab.* în 2022, a demonstrat atât în plasma, cât și în umoarea apoasă, niveluri de alarină și adipsină semnificativ mai mari la pacienții cu RD decât în grupul de control, sugerând că acestea joacă un rol important în patogeneza acestei patologii [30].

Chiar dacă în acest studiu nivelurile de alarină și adipsină au fost elevate, ele nu au atins un prag eficace în prevenirea evoluției RD, ceea ce necesită o analiză mai detaliată a receptorilor specifici alarinei și adipsinei și a modului în care acestea acționează. Însă ca și în cazul apelinei, există mai multe rezultate contradictorii în literatură referitoare la nivelurile de adipsină la pacienții obezi și DZ tip 2. S-a raportat că, ca urmare a creșterilor persistente ale glucozei, în special la pacienții cu DZ de tip 2, compensarea în țesutul adipos este afectată și nivelurile de adipsină ar putea scădea. În plus mai mulți factori se consideră potențiali mediatori, cum ar fi durata diabetului, diferențele rasiale, criteriile de selecție ale pacienților și metoda de determinare [31].

Prin urmare, modulând RI, aceste adipocitokine contribuie la disfuncția metabolică care stă la baza

RD. Se consideră că căile disfuncției endoteliale joacă un rol de bază în patogeneza RD [32]. Endoteliul vaselor de sânge retiniene poate fi afectat direct de către adipocitokine. De exemplu, se știe că APN îmbunătățește funcția endotelială, în timp ce alte adipocitokine pot contribui la exacerbarea DE, un semn distinctiv al RD. Disfuncția menționată poate duce la creșterea permeabilității vasculare, leucostază și flux sanguin deficitar, toate acestea putând contribui la deteriorarea stării retinei. Datorită capacității sale de a suprima angiogeneza vaselor de sânge prin inhibarea factorilor de creștere celulară, de a reduce apoptoza celulelor endoteliale și de a întârzia dezvoltarea patologică a RD, APN este strâns legată de progresarea acesteia, precum a fost menționat și mai sus [33].

Adipocitokinele, cum ar fi leptina, pot promova și au capacitatea să crească permeabilitatea vasculară la nivelul retinei. În contextul RD, acest aspect poate explica dezvoltarea de vase de sânge anormale, fragile și scurgerea de lichid la nivel de retină, contribuind la dezvoltarea edemului macular și pierderea vederii. Leptina, fiind un factor angiogenic, se consideră a fi un contribuabil direct la complicațiile fibrovasculare ale RD prin efectele sale proangiogenice la nivel ocular. Diverse studii au identificat leptina în umoarea vitroasă a ochiului uman, iar nivelurile acesteia în vitros au corespuns cu cele serice, ceea ce ne sugerează că, în parte, leptina din vitros provine din circulația generală. La pacienții cu retinopatie proliferativă sau cu detașare de retină, elevarea nivelului de leptină în vitros față de ser este mai accentuată, evidențiindu-se un acces mai mare al proteinelor din ser la cavitatea vitreană în aceste condiții, ca urmare a creșterii permeabilității barierelor dintre sânge și ochi. Rămâne neclar modul în care leptina ajunge în interiorul ochiului, fie printr-un proces pasiv, fie prin unul activ și permisiv, sau alternativ, ar putea fi de asemenea produsă local în ochi ca o manifestare a maladiei retiniene, fiind necesare studii exhaustive [13].

S-a menționat că RD este asociată cu angiogeneza. S-a demonstrat că migrația celulelor endoteliale și angiogeneza indusă de VEGF sunt semnificativ reduse de omentina-1. Omentina-1 poate servi ca un factor de protecție important împotriva dezvoltării RD, acționând ca un mediator antiangiogenic, însă studiile demonstrează precum menționasem anterior, că nivelul acesteia este diminuat în DZ [34]. Unele adipocitokine pot influența supraviețuirea și apoptoza în cadrul celulelor retiniene. De exemplu, APN este considerată în

general că are efecte protectoare, cum ar fi acțiuni anti-apoptotice și anti-inflamatorii, care pot fi benefice în contracararea efectelor dăunătoare ale diabetului asupra retinei. De asemenea joacă un rol important în anti-aterogeneză și sensibilizarea la insulină. Spre deosebire de alte adipokine, concentrațiile de adiponectină sunt mai scăzute în cazul rezistenței la insulină și al DZ de tip 2 [35].

Dar și în cadrul cercetărilor privind rolul patogenetic al adiponectinei sunt studii cu rezultate contradictorii. Studiul lui *Fan și colab.* (2014), demonstrează la pacienții cu RD un nivel de adiponectină semnificativ crescut, ce corelează și cu RD, ceea ce ar presupune existența unui mecanism de compensare local [11]. Un alt studiu al lui *Kato et al.* (2008) oferă aceleași rezultate [36]. Însă studiul lui *Yilmaz et al.* (2004) demonstrează concentrații plasmatiche de adiponectină la pacienții cu RD proliferativă și RD non-proliferativă semnificativ mai scăzute decât cele la pacienții fără RD [37].

Pare dificil să se prezică cu certitudine dacă concentrațiile crescute sau diminuate de adiponectină precedă retinopatia sau invers. Nu este clar nici dacă concentrațiile de adiponectină sunt asociate cu progresarea RD, în prezent nefiind nici un studiu care ar doza nivelul de adiponectină în diverse stadii ale RD. Adipocitokinele servesc drept legătură între țesutul adipos și procesele inflamatorii, determinând astfel dezechilibru dintre stresul oxidativ și mecanismele de protecție antioxidantă. În procesul de dezvoltare a retinopatiei diabetice, țesutul retinian este deosebit de expus riscului de deteriorare prin stres oxidativ, având în vedere conținutul său înalt de lipide polinesaturate [38].

În celulele endoteliale microvasculare retiniene umane (HMRECs) expuse la hiperglicemie, s-a observat că APN scade considerabil producția de specii reactive de oxigen (SRO) și de azot (SRN), intensifică expresia enzimei antioxidante superoxid dismutază 2 (SOD2) și atenuază stresul oxidativ și apoptoza [39]. FABP4, o proteină care facilitează transportul acizilor grași, prezentă în cantități mari în adipocite, macrofage și celule endoteliale capilare, este asociată pozitiv cu obezitatea și DZ de tip 2. Studii recente indică o corelație directă între nivelurile de FABP4 și gradul de severitate al RD la indivizii cu DZ de tip 2. Cercetări pe termen lung au remarcat că nivelurile inițiale de FABP4 sunt legate de dezvoltarea ulterioară a RD. FABP4 a fost identificat și în lichidul vitros al pacienților cu RD proliferativă (PDR), fiind în concentrații mai elevate față de pacienții fără PDR. De asemenea cercetările au demonstrat că blocarea

FABP4 poate reduce SO și peroxidarea lipidică în modele de laborator ale DR, ceea ce indică potențialul inhibitorilor de FABP4 în tratarea RD. Adicional, FABP4 ar putea juca mai multe roluri în evoluția RD, inclusiv în promovarea proceselor proangiogenice, proliferative și proinflamatorii [40]. Prin urmare, adipocitokinele pot influența și nivelurile de SO la nivel de țesut retinian, nivelurile ridicate ale anumitor adipocitokine intensificând SO prin creșterea producției de SRO și/sau SRN. Acestea la rândul lor pot deteriora celulele retiniene și pot duce la progresia RD.

**Discuții.** Adipocitokinele, compuși biologic activi similari hormonilor eliberați de țesutul adipos, joacă un rol esențial în comunicarea cu organele principale pentru a asigura echilibrul metabolic. Disfuncția acestora este asociată direct cu diverse afecțiuni metabolice. În contextul obezității, se observă o funcționare defectuoasă a adipocitokinelor, o producție crescută de citokine inflamatorii de către celulele adipoase, o infiltrare intensificată a celulelor imune în țesutul adipos și un proces inflamator cronic de intensitate scăzută. Deși adipocitokinele au fost studiate amănunțit în contextul obezității și afecțiunilor metabolice corelate, informațiile despre nivelurile lor serice la pacienții cu DZ de tip 2 sunt mai restrânse, în special când vine vorba de diverse complicații ale acestuia, cum ar fi RD. O serie de studii demonstrează implicarea adipokinelor în patogeneza DZ de tip 2 și a complicațiilor sale. Leptina și APN, cele mai studiate adipokine, au fost sugerate ca potențiali biomarkeri ai RD. Au fost conturate și enunțate o serie de mecanisme, prin care adipocitokinele ar putea contribui direct și indirect la inițierea și progresia RD afectând vasele de sânge retiniene, celulele neurale și inducând procese inflamatorii. Înțelegerea acestor căi este crucială pentru dezvoltarea terapiilor țintite pentru combaterea complicațiilor retiniene asociate cu diabetul.

Prin aducerea în atenție a interacțiunilor complexe între adipocitokine și RD, studiul nostru contribuie la o mai bună înțelegere a mecanismelor subiacente ale acestei afecțiuni debilitante și la explorarea lor în calitate de noi markeri diagnostici și/sau ținte de tratament. Luând în considerare aceste informații, se sugerează că adipokinele circulante ar putea fi factori de risc pentru RD și ar putea avea potențialul de a prezice progresia acestei afecțiuni. Continuarea cercetărilor în acest domeniu este crucială pentru îmbunătățirea prognosticului și calității vieții pacienților cu RD. În pofida dovezilor acumulate, rămân lacune semnificative în înțelegerea

rolurilor și mecanismelor specifice ale adipocitokinelor individual în patogeneza RD. Abordarea acestor lacune este crucială pentru dezvoltarea terapiilor țintite și strategiilor preventive. Studiul de asemenea subliniază necesitatea unui management integrativ al pacienților diabetici, care include evaluarea și monitorizarea nivelurilor de adipocitokine pentru a preveni sau a încetini progresia RD.

Rămâne încă o provocare să se determine cu precizie dacă concentrațiile majorate sau scăzute ale adipocitokinelor preced dezvoltarea retinopatiei sau se manifestă ca urmare a acesteia. De asemenea, nu este clar dacă există o corelație între concentrațiile de adipocitokine și progresia RD, dat fiind că, în prezent, nu există cercetări care să evalueze sistematic nivelurile acestora în diferite stadii ale RD. În ciuda progreselor semnificative, rămân întrebări nerezolvate referitoare la mecanismele exacte prin care adipocitokinele influențează RD și relația lor cu alți factori metabolici. Este imperativ de a fi continuate cercetările, inclusiv și pentru a elucida aceste dinamici complexe. **Concluzii.** Importanța adipocitokinelor – inclusiv ale adiponectinei, leptinei, chemerinei etc., în contextul patogenezei RD, este indubitabilă, compușii jucând roluri critice în procese inflamatorii, stres oxidativ și disfuncția endotelială. Nivelurile de adipocitokine par a fi biomarkeri potențiali fiabili pentru diagnosticarea și monitorizarea RD. Aceste concluzii deschid calea către dezvoltarea unor noi strategii terapeutice care ținesc căile mediate de adipocitokine. **Lista abrevierilor.** adiponectina (APN); disfuncția endotelială (DE); diabet zaharat (DZ); factor de necroză tumorală (TNF); hipertensiune (HTA); celule endoteliale microvasculare retiniene umane (HMRECs); interleukină (IL); retinopatie diabetică (RD); retinopatie diabetică proliferativă (RDP); rezistență la insulină (RI); stres oxidativ (SO); specii reactive de oxigen (SRO); specii reactive de azot (SRN); superoxid dismutază 2 (SOD2);  
Declaratie de conflict de interese. Nu există conflict de interese.

### Bibliografie

- LEE, R., WONG, TY., SABANAYAGAM, C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. In: *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2
- ZEGEYE, AF., TEMACHU, YZ., MEKONNEN, CK. Prevalence and factors associated with Diabetes retinopathy among type 2 diabetic patients at Northwest Amhara Comprehensive

Specialized Hospitals, Northwest Ethiopia 2021. In: *BMC Ophthalmol* 2023;23:9. doi:10.1186/s12886-022-02746-8

- TEO, ZL., THAM, YC., YU, M., et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. In: *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027
- JIANG, Y., FAN, H., XIE, J., et al. Association between adipocytokines and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1271027. doi: 10.3389/fendo.2023.1271027
- UNAMUNO, X., GOMEZ-AMBROSI, J., RODRIGUEZ, A. et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. In: *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. doi: 10.1111/eci.12997
- ESTEVE, E., RICART, W., FERNÁNDEZ-REAL, JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. In: *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S362-7. doi: 10.2337/dc09-S340.
- FERNÁNDEZ-REAL, JM., PICKUP, JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. In: *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(1):10-6. doi: 10.1016/j.tem.2007.10.004.
- BORA, PS., KALIAPPAN, S., XU, Q., et al. Alcohol linked to enhanced angiogenesis in rat model of choroidal neovascularization. In: *FEBS J*. 2006;273(7):1403–14. doi:10.1111/j.1742-4658.2006.05163.x
- YAMAUCHI, T., KADOWAKI T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. In: *Cell Metab*. 2013;17(2):185-196. doi:10.1016/j.cmet.2013.01.001
- LIN, T., QIU, Y., LIU, Y., et al. Expression of adiponectin and its receptors in type 1 diabetes mellitus in human and mouse retinas. In: *Mol Vis*. 2013;19:1769-1778. PMID: 23922494
- FAN, X., WU, Q., LI, Y., et al. Association between adiponectin concentrations and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a meta analysis. In: *Chin Med J-Peking*. 2014;127(4):765–71. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132507
- FORRESTER, JV., KUFFOVA, L., DELIBEGOVIC, M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. In: *Front Immunol*. 2020;6(11):583687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.
- GARIANO, RF., NATH, AK., D'AMICO, DJ., et al. Elevation of vitreous leptin in diabetic

- retinopathy and retinal detachment. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3576-81. PMID: 11006255
14. UCKAYA, G., OZATA, M., BAYRAKTAR, Z. Is leptin associated with diabetic retinopathy? In: *Diabetes Care.* 2000;23(3):371-6. doi: 10.2337/diacare.23.3.371
15. MALIK, TG., AHMED, SS., GUL, R., AYESHA, E. Comparative analysis of serum proangiogenic biomarkers between those with and without diabetic retinopathy. In: *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(9):686-9. doi: 10.29271/jcpsp.2018.09.686
16. ONYEMELUKWE, OU., OGOINA, D., ONYEMELUKWE, GC. Leptin concentrations in type 2 diabetes and non-diabetes Nigerian-Africans. In: *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10(4):444-454. PMID: 33224595
17. SATO, K., YOSHIZAWA, H., SEKI, T., et al. Chemerin-9, a potent agonist of chemerin receptor (ChemR23), prevents atherogenesis. In: *Clin Sci (Lond).* 2019;133:1779-96. doi: 10.1042/CS20190336
18. PAROLINI, S., SANTORO, A., MARCENARO, E., et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. In: *Blood.* 2007;109:3625-32. doi: 10.1182/blood-2006-08-038844
19. YAMAWAKI, H., KURAMOTO, J., KAMESHIMA, S., et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. In: *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;408(2):339-43. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.04.039
20. PAN, HY., GUO, L., LI, Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. In: *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 88(1):29-33. doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.013
21. KAZAMA, K., USUI, T., OKADA, M., et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF-alpha-induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. In: *Eur J Pharmacol.* 2012;686(1-3):116-23. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.04.033
22. SU, KZ., LI, YR., ZHANG, D., et al. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Front Physiol.* 2019;10:1399. doi: 10.3389/fphys.2019.01399
23. LI, L., YANG, G., LI, Q., et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. In: *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(10):544-548 doi:10.1055/s-2006-948309
24. SORIGUER, F., GARRIDO-SANCHEZ, L., GARCIA-SERRANO, S., et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. In: *Obes Surg.* 2009;19(11):1574-1580. doi:10.1007/s11695-009-9955-y
25. JIANG, Y., WANG, S., LIU, X. Low serum apelin levels are associated with mild cognitive impairment in Type 2 diabetic patients. In: *BMC Endocr Disord.* 2022;22:137. doi:10.1186/s12902-022-01051-1
26. ZHANG, Y., SHEN, C., LI, X., et al. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. In: *Diabetes Care.* 2009;32(12):e150. doi:10.2337/dc09-1146
27. SCHRÖDL, F., TROST, A., STROHMAIER, C., et al. Distribution of the regulatory peptide alarin in the eye of various species. In: *Exp Eye Res.* 2013;106:74-81. doi:10.1016/j.exer.2012.11.009
28. FANG, X., ZHANG, T., YANG, M., et al. High Circulating Alarin Levels Are Associated with Presence of Metabolic Syndrome. In: *Cell Physiol Biochem.* 2018;51:2041-51. doi:10.1159/000495823
29. LO, J., LJUBICIC, S., LEIBIGER, B., et al. Adipsin is an adipokine that improves b cell function in diabetes. In: *Cell.* 2014;158:41-53. doi:10.1016/j.cell.2014.06.005
30. GÜL, FC., KOBAT, SG., ÇELIK, F. et al. Plasma and aqueous levels of alarin and adipsin in patients with and without diabetic retinopathy. In: *BMC Ophthalmol* 2022;22:176. <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02403-0>
31. ZHOU, Q., GE, Q., DING, Y. et al. Relationship between serum adipsin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance. In: *J Diabetes Investig.* 2018;9:1128-34. doi:10.1111/jdi.12819
32. KERN TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. In: *Exp Diabetes Res* 2007; 2007: 95103. doi:10.1155/2007/95103
33. LI, FY., CHENG, KK., LAM, KS., et al. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. In: *Acta Physiol* 2011;203:167-180. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02216.x
34. PAN, X., KAMINGA, AC., WEN, SW., et al. Omentin-1 in diabetes mellitus: A systematic review

and meta-analysis. In: PLoS One. 2019;10:14(12):e0226292. doi: 10.1371/journal.pone.0226292.

35. Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1595-1599. doi:10.1161/01.atv.20.6.1595

36. Kato, K., Osaawa, H., Ochi, M., et al. Serum total and high molecular weight adiponectin levels are correlated with the severity of diabetic retinopathy and nephropathy. In: *Clinical Endocrinology*, 2008;68(3):442-449. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03063.x

37. Yilmaz, M., Sonmez, A., Acikel, C., et al. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy. In: *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):135-140. doi:10.1530/eje.0.1510135

38. Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., et al. Oxidative stress in type 2 diabetes: impacts from pathogenesis to lifestyle modifications. In: *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(8):6651-66. doi: 10.3390/cimb45080420

39. Bushra, S., Al-Sadeq, D.W., Bari, R., et al. Adiponectin ameliorates hyperglycemia-induced retinal endothelial dysfunction, highlighting pathways, regulators, and networks. In: *J Inflamm Res.* 2022;15:3135-3166. doi: 10.2147/JIR.S358594

40. An, Y., Cao, B., Li, K., et al. A Prediction Model for Sight-Threatening Diabetic Retinopathy Based on Plasma Adipokines among Patients with Mild Diabetic Retinopathy. In: *J Diabetes Res.* 2023;2023:8831609. doi:10.1155/2023/8831609

**Autor corespondent: PAVLOVSKI Ecaterina**

dr. șt. med., conf. univ., Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Tel. : 079571092, Email: ecatrina.pavlovski@usmf.md