

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ A FACULTĂȚII DE MEDICINĂ
DISCIPLINA MEDICINĂ INTERNĂ

**EFFECTUL PELOIDOTERAPIEI ASUPRA
NIVELELOR PLASMATICE ALE
LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI ÎN
GONARTROZĂ**

- REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT -

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:
Prof.univ.dr. MARIA ȘUȚA

DOCTORAND:
ELENA-VALENTINA IONESCU

**CONSTANȚA
2012**

CUPRINS

Cuvânt înainte.....	8
PARTEA GENERALĂ	
I. NIVELUL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU ȘI MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI.....	13
I.1. STADIUL CUNOAȘTERII ȘI CERCETĂRII ÎN CEEA CE PRIVEȘTE LEPTINA ȘI ADIPONECTINA.....	13
I.2. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI.....	15
I.3. OBEZITATEA ȘI OSTEOARTRITA.....	16
I.4. LEPTINA.....	18
<i>I.4.1. Leptina și osteoartrita.....</i>	<i>23</i>
I.5. ADIPONECTINA.....	26
<i>I.5.1. Adiponectina și osteoartrita.....</i>	<i>32</i>
I.6. CONSIDERAȚII DEFINITORII DESPRE LEPTINĂ ȘI ADIPONECTINĂ.....	36
I.7. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	38
II. TERAPIA BALNEARĂ.....	51
II.1. SCURT ISTORIC.....	51
II.2. DEFINIȚIA ȘI CLASIFICAREA NĂMOLURILOR.....	53
II.3. BIOFIZICA ȘI BIOCHIMIA NĂMOLULUI.....	55
II.4. MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE NĂMOLURILOR.....	59
II.5. EFECTELE FIZIOLOGICE ȘI TERAPEUTICE.....	62
II.6. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	66
PARTEA PERSONALĂ	
III. OBIECTIVELE ȘI SCOPUL LUCRĂRII.....	70
IV. MATERIAL ȘI METODĂ.....	72
IV.1. MATERIALE.....	72
IV.2. INTERVENȚIA TERAPEUTICĂ.....	73
IV.3. METODA DE REALIZARE A PROIECTULUI DE CERCETARE.....	75
IV.4. ANALIZA STATISTICĂ.....	78
<i>IV.4.1. Testul “t” pentru diferența dintre mediile a două eșantioane dependente (perechi)</i>	<i>78</i>
<i>IV.1.2. Testul “t” (eșantioane independente)</i>	<i>79</i>
<i>IV.1.3. Corelația liniară Pearson.....</i>	<i>80</i>
IV.5. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	81
V. REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	83

V.1. PREZENTAREA LOTURILOR DE STUDIU.....	83
<i>V.1.1 Distribuția pe sexe.....</i>	83
<i>V.1.2. Distribuția pe grupe de vârstă.....</i>	85
<i>V.1.3 Distribuția în funcție de nivelul educațional.....</i>	86
<i>V.1.4. Distribuția în funcție de vechimea medie a bolii.....</i>	87
<i>V.1.5. Distribuția în funcție de frecvența tratamentului balneofizical în Sanatoriul Balnear și de Recuparare Techirghiol.....</i>	88
<i>V.1.7. Indicele de masă corporală (IMC)</i>	91
<i>V.1.8. Sindromul X Metabolic.....</i>	94
V.2. EVALUAREA IMPACTULUI PELOIDOTERAPIEI ASUPRA NIVELULUI PLASMATIC AL LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI.....	97
<i>V.2.1. Leptina.....</i>	97
<i>V.2.2. Adiponectina.....</i>	101
V.3. APRECIEREA CLINICO-FUNCȚIONALĂ A TRATAMENTULUI BALNEAR, PRECUM ȘI IDENTIFICAREA INTERELAȚIEI DINTRE ADIPOKINE ȘI PARAMETRI CLINICO-FUNCȚIONALI...	105
<i>V.3.1. Scala analogă vizuală (VAS)</i>	105
<i>V.3.2. Indicele WOMAC.....</i>	107
<i>V.3.3. Indicele LEQUESNE.....</i>	110
<i>V.3.4. Corelații ale parametrilor clinico-funcționali cu cele două adipokine.....</i>	112
V.4. EVALUAREA IMPACTULUI VARIAȚIEI LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI ASUPRA PRINCIPALELOR VERIGI PATOGENICE DIN OSTEOARTRITĂ.....	114
<i>V.4.1. Glicemie.....</i>	114
<i>V.4.2. Acidul uric.....</i>	119
<i>V.4.3. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)</i>	124
<i>V.4.4. Corelația variației nivelului seric a leptinei/adiponectinei cu vârsta.....</i>	129
<i>V.4.5. Corelația variației nivelului seric a leptinei/adiponectinei cu sexul.....</i>	132
<i>V.4.6. Corelația variației nivelului seric a leptinei/adiponectinei cu indicele de masă corporală (IMC)</i>	134
<i>V.4.7. Analiza profilului lipidic în corelație cu variația leptinei și adiponectinei.....</i>	148
<i>V.4.8. Corelația variației nivelului seric a leptinei și adiponectinei cu sindromului X metabolic.....</i>	159
<i>V.4.9. Corelația variației nivelului seric a leptinei și adiponectinei cu activitatea fizică depusă pe parcursul vieții.....</i>	165

<i>V.4.10. Variația leptinei și adiponectinei cu frecvența tratamentului urmat în Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol (SBRT)</i>	<i>171</i>
<i>V.4.11. Corelația variației nivelului seric a leptinei și adiponectinei cu vechimea bolii.....</i>	<i>182</i>
V.5. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	192
VI. CONCLUZII.....	197
VII. BIBLIOGRAFIE GENERALĂ.....	201
VIII. ANEXE.....	220

Cuvinte cheie: leptină, adiponectină, osteoartrită, tratament balnear, nămol, peloidoterapie.

I. NIVELUL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU ȘI MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Obezitatea este considerată un factor de risc pentru osteoartrită și este acceptat faptul că obezitatea contribuie la dezvoltarea și progresia osteoartritei, prin creșterea încărcării mecanice a articulațiilor. Progresele recente în fiziologia țesutului adipos alb, au arătat că celulele de grăsime produc o multitudine de factori, numiți adipokine, care au un rol important în dezvoltarea osteoartritei, în afară de efectele mecanice¹. Osteoartrita (OA) este o boală degenerativă articulară multifactorială caracterizată prin afectarea profundă a cartilajului articular, modificări ale osului subcondral, formarea de osteofite și inflamație sinovială. Deși este cea mai frecventă boală reumatismală, etiologia sa este în mare măsură necunoscută. Vârsta, obezitatea, sexul, și leziunile anterioare sunt considerate a fi factori de risc semnificativi. În OA, deși frecvent descrisă ca boală neinflamatorie, inflamația este recunoscută pentru contribuția la simptomele și evoluția sa^{2,3}. Teoria că țesutul adipos alb ar fi un important factor cu implicații în homeostazia întregului organism, a devenit plauzibilă încă din anul 1994, în momentul descoperirii primei adipokine, leptina⁴. De atunci, au mai fost identificate peste 67 de adipocitokine (adiponectina, rezistina, visfatina, chemerina, lipocaina, etc), dar rolurile lor sunt departe de a fi deslușite, conform medicinei bazate pe dovezi⁵.

Adipokinele includ o varietate de peptide proinflamatorii. Aceste adipokine proinflamatorii sunt crescute în obezitate și par să contribuie la așa-numită "stare inflamatorie de grad redus" de la subiecții obezi, la crearea unui cerc vicios de aberații metabolice, inclusiv complicații cardiovasculare și boli autoimune inflamatorii, lucrarea de cercetare de față axându-se în mod particular pe efectul peloidoterapiei asupra nivelurilor plasmatiche ale adiponectinei și leptinei la pacienții cu gonartroză⁶.

Nămolul este un agent terapeutic utilizat încă din antichitate în tratamentul artrozei. Deși îndelung folosită, mecanismele prin care acționează terapia balneară sunt insuficient studiate, uneori putem spune "pline de surprize". Complexitatea compoziției biochimice, bogata floră microbiană, inter-relațiile dintre componentele lui, îngreunează decelarea efectelor fiziologice și terapeutice și a mecanismelor prin care sunt produse⁷.

Orientarea generală a cercetării în acest domeniu se îndreaptă spre fundamentarea științifică a balneoterapiei, spre evidențierea mecanismelor

de acțiune și efectelor adipokinelor, având în vedere respectarea principiilor medicinei bazate pe dovezi, pentru a se depăși etapa empirică de folosire a nămolurilor în ceea ce privește abordarea terapeutică modernă a pacienților cu gonartroză.

Direcția cercetării. În prezent se dezvoltă cercetări ample referitoare la analiza efectelor balneoterapiei la nivel celular: variația citokinelor plasmatice, a markerilor condrocitari, limfocitari, etc. Sunt studii făcute în străinătate (Italia)⁸⁻¹⁰ cât și în România referitoare la dinamica citokinelor plasmatice sub acțiunea peloidoterapiei atât la persoane sănătoase cât și la pacienții cu afecțiuni reumatismale degenerative și inflamatorii^{11,12}.

Stadiul actual al cercetării în ceea ce privește nivelurile plasmatice ale leptinei și adiponectinei la pacienții cu gonartroză. În momentul actual, în România, **nu s-a mai întreprins nici un studiu asemănător sau care să trateze acest subiect.**

Pe plan internațional, în prezent se fac încercări de reevaluare a cercetărilor, metaanalize, pentru a demonstra pe baze științifice că există o asociere puternică între OA și nivelul plasmatic al adipokinelor, în acest sens fiind publicate 139 de studii, dintre care numai 61 de studii au pus accentul pe aprofundarea cunoașterii comportamentului leptinei în relație cu OA; 45 de studii s-au axat pe dezvoltarea cunoașterii în ceea ce privește nivelurile adiponectinei în relație cu OA, iar dintre toate aceste cercetări numai 22 de studii au analizat în paralel evoluția leptinei și adiponectinei ca factori „cheie” în patogenia și evoluția OA. Din punctul de vedere al evoluției OA în relație cu balneoterapia există 241 de studii finalizate până în prezent, însă este important de menționat că dintre acestea există **un singur studiu**, recent, finalizat în iulie 2011 în Italia care se focusează spre a puncta efectele balneoterapiei asupra nivelurilor serice de leptină și adiponectină la pacienții cu OA genunchiului¹⁰.

În acest scop am investigat **bazele standard de date medicale:** Medline, Embase, Database, Pedro, PubMed, UpToDate și Registrul studiilor controlate Cochrane, analizând lucrările și studiile înregistrate prin prisma cerințelor codurilor de etică medicală și medicinei bazate pe dovezi.

MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Tema pe care am abordat-o se află la intersecția obiectului de studiu al mai multor discipline - fiziologie, imunologie, genetică, reumatologie – cu recuperare, medicină fizică și balneologie. În plus progresul științific în medicină a depășit etapa de lucru clasică ce utiliza mai ales microscopul optic sau electronic. Studiul structurilor celulare și moleculare este, în acest moment, apanajul biologiei celulare, al geneticii și al imunologiei, domenii care studiază biogeneza organitelor celulare, compoziția lor macromoleculară, controlul genetic al sintezelor necesare diverselor structuri. Cu toate aceste progrese, nu a fost efectuat nici un studiu la nivel național cu privire la influența peloidoterapiei asupra nivelurilor plasmatiche ale leptinei și adiponectinei la pacienții cu gonartroză, în vederea îmbunătățirii abordării terapeutice care este elementul structural și funcțional cel mai solicitat în cursul balneoterapiei.

Am demarat acest proiect de cercetare datorită unor întrebări la care nu am găsit raspuns ivite în practica clinică și datorită entuziasmului creat de provocarea de a descoperi un nou concept care să revoluționeze metodele de abordare terapeutică ale osteoartritei de genunchi cunoscute până în prezent. Precizez că în literatura de specialitate studiată la nivel național nu am găsit **nici un studiu**, iar din literatura de specialitate la nivel internațional **numai un singur studiu** care să evidențieze modificările nivelurilor serice ale adipokinelor în cursul terapiei cu nămol la pacienții cu gonartroză.

Prin elaborarea acestei teme mi-am propus să demonstrez că peloidoterapia este **o opțiune terapeutică valoroasă** atunci când este administrată corespunzător, că **efectele terapeutice produse de nămol sunt autentice** nu placebo, iar **statusul metabolic al pacienților cu gonartroză se ameliorează** fapt ce rezultă din investigațiile paraclinice înainte și după terapie.

Am dorit să contribui la **fundamentarea pe baze științifice** a peloidoterapiei în ceea ce privește o nouă abordare terapeutică cu efecte benefice demonstrate asupra metabolismului lipidic în cazul pacienților cu gonartroză.

LEPTINA

Leptina este un hormon de 16 kDa nonglicozilat, produsă în principal de adipocite, iar nivelurile sale circulante sunt corelate cu masa TAA.. Acest hormon scade aportul alimentar și crește consumul de energie prin acțiunea pe nucleii hipotalamici specifici, inducând factori

anorexigenici prin transcrierea legată de cocaina amfetaminei și suprimarea neuropeptidelor orexigenice, cum ar fi neuropeptidul Y^{6,13}. Nivelul leptinei e în mare parte dependent de cantitatea de grăsime, iar sinteza sa este, de asemenea, reglată de mediatorii inflamatori¹⁴.

Este tot mai evident faptul că acest hormon joacă un rol-cheie în fiziopatologia OA.

Efectele majore ale **leptinei** asupra sistemului imunitar și vascular sunt:

1. acțiune pro-inflamatorie,
2. mărește activarea celulelor T,
3. mărește proliferarea citokinelor,
4. promovează răspunsul limfocitelor (Th1),
5. crește activarea celulelor NK,
6. eliberează citokinele (TNF α , IL6, etc) și activează macrofagele,
7. induce disfuncția endotelială măbind presiunea sângelui.

ADIPONECTINA

Adiponectina, cunoscută sub numele de GBP28, apM1, Acrp30, sau AdipoQ, este o proteină din 244 de reziduuri, care este produsă în principal de către TAA⁶.

Adiponectina este o nouă proteină tridimensională specifică adipocitelor, care, s-a sugerat că joacă un rol în dezvoltarea rezistenței la insulină și aterosclerozei. Deși circulă în concentrații ridicate, nivelurile de adiponectină sunt mai mici la subiecții obezi decât la subiecții subponderali. Adiponectina este, de asemenea, implicată în patogeneza OA. Adiponectina a apărut ca un regulator al răspunsului imun și artritic de natură inflamatorie.

Adiponectina este considerată a fi o adipokină “benefică”, având următoarele efecte:

1. efect antiinflamator destul de controversat,
2. scade activarea celulelor T , TNF- α , IL6,
3. crește IL10,
4. inhibă fagocitoza și arderea oxidativă,
5. este vasculo-protectoare,
6. previne ateroscleroza,
7. scade presiunea sângelui.

Este acum clar că adipokinele au roluri relevante multiple în organism și multe eforturi de cercetare sunt conduse pentru a elucida rețeaua complexă între TAA, tulburări metabolice și boli inflamatorii. Deși, multe aspecte sunt încă neclare, am rezumat cunoștințele prezente despre rolul adipokinelor în fiziopatologia OA.

Rolul fiziologic al adipokinelor devine puțin mai clar și mai multe studii clinice și experimentale au arătat dovezi ale contribuțiilor lor la tulburări inflamatorii și reumatismale. Complexitatea rețelei adipokinelor în patogeniza și progresia bolilor reumatice ridică, încă de la început, o întrebare importantă dacă poate fi posibil să se vizeze mecanismul (-ele), prin care adipokinele contribuie la boală selectiv fără a reprimă acțiunile lor fiziologice. Datele prezentate în această lucrare sugerează că adipokinele și căile lor de semnalizare, pot reprezenta strategii terapeutice inovatoare pentru tulburări autoimune și reumatice.

Cu toate acestea, cunoștințele actuale sunt aproape incomplete pentru a permite traducerea acestor abordări pentru practica clinică, mai multe abordări posibile sunt probabil fezabile. De exemplu, controlul nivelului de leptină prin utilizarea de anticorpi într-un mod similar cu terapia anti-TNF ar putea fi o strategie interesantă.

În lumina aspectelor mai sus prezentate, în afară de perspective farmacologice, este clar că principala sursă a tuturor adipokinelor proinflamatorii este țesutul adipos disfuncțional. Prin urmare, reducerea masei de grăsime, controlul alimentației și creșterea activității fizice rămân strategia esențială de prevenire pentru a contracara efectele negative ale statului de obezitate proinflamatorie.

Numai perspective suplimentare care să clarifice mecanismele adipokinelor de reglare și care sunt rolurile concrete ale acestora în patologia OA, ar putea propune noi abordări farmacologice pentru această boală.

CAPITOLUL II. TERAPIA BALNEARĂ

Techirghiolul beneficiază de existența unor condiții naturale deosebite, concretizate în prezența unor factori naturali sanogeni, și anume: **climatul, nămolul sapropelic, apa sarată a lacului**. Clima este temperat continentală, de stepă, cu influențe marine, temperatura medie anuală este de aproximativ 11 grade Celsius, umiditatea aerului este de circa 80%, vântul este prezent aproape permanent. Apa lacului este clorurată, sulfată, bromurată, sodică, magneziană, hipertona. Nămolul sapropelic, cu PH alcalin, este extras cu ajutorul propriei ambarcațiuni de pe fundul lacului Techirghiol¹⁵.

Nămolurile, folosite ca remedii terapeutice încă din cele mai vechi timpuri sunt în esență pământuri, roci de consistență păstoasă. Unele efecte benefice ale nămolurilor sunt cunoscute în mod empiric din antichitate, în timp ce alte efecte au fost descrise și studiate relativ recent, unele inclusiv în prezent aflându-se într-un stadiu incomplet cercetat. Nămolul a fost și rămâne “o piatră de încercare” pentru multe patologii și un teren de explorat cu multe porțiuni necunoscute încă pentru cercetători.

În practica medicală curentă se folosește o **clasificare simplă** a peloidelor: nămoluri sapropelice, turbe și nămoluri minerale de izvor¹⁶.

1. **Nămolurile sapropelice** sunt depozite sulfuroase de culoare neagră, foarte onctuoase și cu o plasticitate deosebită fapt ce le indică pentru terapie.
2. **Nămolurile de turbă** sunt depozite organice de culoare brună.
3. **Nămolurile minerale** sunt formate din sedimentarea sărurilor anumitor izvoare carbogazoase, calcice, feruginoase sau sulfuroase.
4. Zăcămintul de pe fundul lacului Techirghiol este unul de **nămol sapropelic**¹⁷.

Formarea nămolului sapropelic, terapeutic sau **peloidogeneza** este un proces complex la care concură factori geologici, fizico-chimici, climaterici și biologici.

EFECTELE FIZIOLOGICE ȘI TERAPEUTICE ALE NĂMOLURILOR

Componentele chimice active ale nămolului sapropelic și ale extractelor sale naturale difuzează în organism, fie străbătând bariera cutanată, fie intrând direct în circulație-în raport de modul de administrare-și declanșează reacții funcționale locale, tisulare și generale, inhibând sau activând unele sisteme enzimatic și metaboliți intermediari. Modificările bio- și histochimice, care au loc în organism prin acționarea cu nămol sau extractele lui, sunt nespecifice, încadrându-se în reacțiile funcționale generale ale organismului. Sub acțiunea nămolurilor este modulată reactivitatea generală a organismului și îndreptată spre parametri optimali.

A. Reactivitatea cutanată prezintă creșteri ale excitabilității cutanate, ameliorarea capacității de difuziune a hialuronidazei și stimularea sistemului reticulo-endotelial. Tot la nivel cutanat au fost evidențiate modificări metabolice și enzimatic tisulare sub influența aplicațiilor calde de nămol și sau ale extractelor sale naturale administrate parenteral. Este vorba despre: creșterea fosfatazei alcaline și a oxidazelor, scăderea reacției PAS pentru evidențierea mucopolizaharidelor neutre din piele și o accentuare a reacției Hale pentru mucopolizaharidele acide (acidul hialuronic). Baia generală de nămol integral la 43°C modifică starea coloidală a substanței fundamentale din piele și activează funcțiile enzimatic oxidoreducătoare și eliberatoare de energie cu consum de glicogen¹⁸.

B. Reactivitatea metabolico-neuro-endocrină. O perioadă destul de lungă de timp au fost recunoscute doar efectele estrogenice, apoi Șt. Milcu semnalează și proprietăți progesteronice¹⁹, iar mai tarziu este evidențiată tendința de restabilire a echilibrului funcțional tiroidian (și prin intervenția și fixarea electivă în tiroidă a iodului din compoziția nămolului). Sub acțiunea nămolului și/sau a extractului de nămol se produce o stimulare armonică în toate glandele în sensul creșterii activității enzimatic și de sinteză, dar cu păstrarea specificității fiecăreia.

Stimularea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian tradusă clinic prin ameliorarea simptomelor²⁰ persistă cel puțin trei luni de la terminarea curei²¹. Reactivitatea față de mediatorii chimici (acetilcolină și adrenalină) ca și cea față de ionii corelați cu activitatea vegetativă (Ca, Mg, K) este crescută după cura externă cu nămol, iar tonusul vegetativ prezintă o tendință spre reglare/normalizare, ceea ce duce la remediarea stigmatelor vegetative¹⁶.

C. Reactivitatea imunologică prezintă o creștere a capacității de apărare antimicrobiană prin creșterea puterii fagocitare a leucocitelor.

De asemenea, a fost evidențiat **efectul antiinflamator** de aproximativ 50% din cel al diclofenacului atât al extractului din nămolul de turbă cât și al celui din sapropel¹⁸. Deci, studiile au evidențiat implicarea nămolului în răspunsul imun specific și nespecific și în combaterea inflamației.

Alte studii demonstraseră că termoterapia cu nămol influențează nivelul seric al multor citokine implicate în metabolismul condrocitelor și patogenia artrozelor prin modularea producerii lor: IL1, TNF α (a căror creștere se corelează cu prezența fenomenelor inflamatorii), IGF1 (a cărei creștere are influența protectoare asupra cartilajului)²².

Scăderea nivelului prostaglandinelor PGE2 și a leucotrienelor LTB4 (compuși cu potențial proinflamator și proprietăți algezice) în sângele pacienților artrozici supuși tratamentului cu 12 împachetări cu nămol, conduce la concluzia că aplicația de nămol exercită un efect protector asupra cartilagiului și este în stare să inducă scăderea durerii prin scăderea inflamației²⁰. Apare destul de evident conturat efectul antiinflamator al nămolului. Mecanismul endocrin este și el implicat în inducerea efectelor antiinflamatorii ale fangoterapiei prin stimularea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian și prin echilibrarea generală a balanței endocrine persistentă și post-cură, iar factorul termic intervine și el prin stimularea proceselor de apărare, așa cum am amintit la acțiunea factorului termic.

Balneoterapia și-a dovedit eficiența prin multiplele studii efectuate pe principiul medicinei bazate pe dovezi în multiple alte afecțiuni: OA, fibromialgie, spondilită, durerea lombară²³⁻²⁶, iar efectele sunt remanente în timp existând dovezi ale eficienței acestora de până la 6 luni^{23,27}.

III. OBIECTIVELE ȘI SCOPUL LUCRĂRII

Scopul lucrării de față constă în evaluarea complexă a dinamicii citokinelor plasmatice - leptina și adiponectina-sub acțiunea peloidoterapiei la pacienții cu OA de genunchi, pentru a putea aduce noi argumente referitoare la patogenia acestei boli, precum și pentru identificarea factorilor predictivi posibil implicați în evoluția ulterioară.

Obiectivul principal al acestui studiu este:

- **Evaluarea impactului peloidoterapiei asupra nivelului plasmatic al leptinei și adiponectinei.** În acest scop am evaluat într-un prim pas leptina și adiponectina folosind tehnica Elisa, în prima zi și după 10 zile de tratament balnear, la toate cele 3 loturi, și am comparat variația adipokinelor între loturi.

Obiectivele secundare ale cercetării de față au fost:

- **Aprecierea clinico-funcțională a eficienței tratamentului balnear, precum și identificarea interrelației dintre adipokine și parametri clinico-funcționali.** Pentru realizarea acestui obiectiv, am evaluat indicele Womac, indicele algofuncțional Lequesne cât și scorul durerii după scala analogă vizuală a durerii (scala VAS), evaluarea acestora făcându-se în dinamică, în prima și în ultima zi de tratament, toți acești trei parametri i-am analizat în corelație cu nivelul seric al leptinei și adiponectinei.
- **Evaluarea impactului variației leptinei și adiponectinei asupra principalelor verigi patogenice din OA.** Am determinat în acest scop parametri biochimici sanguini: viteza de sedimentare a hematiilor, glicemia, acidul uric, colesterolul total, trigliceridele, HDL colesterolul, lipidele totale. Tot în această idee, am analizat următoarele caracteristici demografice și biopsihosociale ale subiecților incluși în studiu: sexul, vârsta, nivelul educațional, vechimea bolii, frecvența tratamentelor balneofizicale la Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol, intensitatea activității fizice depuse pe parcursul vieții, indicele de masă corporală și existența sindromului metabolic.

IV. MATERIAL ȘI METODĂ

Metoda de realizare a proiectului de cercetare

Lucrarea de față este bazată pe studiul a trei loturi de pacienți, în total au fost 78, care au făcut tratament complex balneo-fizical în perioada 2010-2011 la Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol, toți subiecții semnând un formular de consimțământ informat prin care și-au dat acordul de a participa la această studiu.

Loturile au fost împărțite în felul următor:

- lotul martor (LM) a cuprins 23 de pacienți, care au făcut tratamentul următor: o baie de plante pe zi, trei proceduri adjuvante pe zi, o ședință de masoterapie pe zi și o ședință de kinetoterapie pe zi;
- lotul baie caldă de nămol (BCN), format din 32 de pacienți, a efectuat următorul tratament: o baie de nămol pe zi alternativ cu o baie sărată pe zi (la piscină sau în vană), trei proceduri adjuvante pe zi, o ședință de masoterapie pe zi și o ședință de kinetoterapie pe zi;
- lotul baie rece de nămol (BRN), compus din 23 de pacienți, a efectuat zilnic onchiunea rece de nămol (helioterapie generală progresivă, onchiune cu nămol, imersie în lac), trei proceduri adjuvante pe zi, o ședință de masoterapie pe zi și o ședință de kinetoterapie pe zi.

Așadar, diferența între cele trei loturi constă în modalitatea de aplicare a procedurii principale hidrotermoterapice, în sensul că lotul martor nu a efectuat tratament cu factori naturali specifici arealului Techirghiol, pe când celelalte două loturi au fost supuse la terapii naturale, diferența dintre ele constând în modalitatea de aplicare a acestor terapii.

Pacienții din cele trei loturi au fost evaluați la internare și la sfârșitul curei în același moment al zilei, știut fiind faptul că unele constante biomorale au o anumită variație circadiană a nivelurilor plasmatiche^{28,29}. Evaluarea la internare, înaintea începerii tratamentului, a cuprins: completarea consimțământului informat (anexa nr.1.); completarea chestionarului demografic (anexa nr.2.) – vârsta, sex, educație, vechimea bolii, frecvența tratamentului balnear în Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol, IMC, sindromul X metabolic, activitatea fizică depusă pe parcursul vieții; Indicele algofuncțional Lequesne (anexa nr. 5.); Indicele Womac (anexa nr. 4.);

Scala VAS (anexa nr.3.). Din punct de vedere paraclinic s-au dozat la internare: leptina, adiponectina, VSH, PCR, FR (latex), hemoleucograma,

acidul uric, glicemia, HDL-colesterolul, colesterolul total, trigliceridele și lipidele totale.

La externare pacienții au fost reevaluați atât din punct de vedere clinic-Indicele algofuncțional Lequesne (anexa nr. 5.); Indicele Womac (anexa nr. 4.); Scala VAS (anexa nr. 3.), cât și paraclinic: leptina, adiponectina, VSH-ul, acidul uric și glicemia (anexa nr. 6).

Probele de sânge s-au recoltat în ambele momente respectându-se un repaus digestiv de 12 ore și au fost transportate în condiții optime de frig la 2-8°C, și lucrate în primele 24 de ore la laboratorul SC Micro Medic SRL din Medgidia, laborator ce deține acreditare de tip RENAR. S-au folosit reactivi specifici pentru determinarea leptinei și adiponectinei umane folosind tehnica Eliza, precum și reactivi specifici pentru celelalte dozări biologice. ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay) este o tehnică imunologică de detectare a anticorpilor circulanți și a antigenelor. Metoda exploatează proprietatea anticorpilor de a lega specific anumiți compuși chimici numiți antigeni. În metoda directă anticorpul primar de recunoaștere a antigenului are legată enzima de generare a semnalului. În metoda indirectă se titrează întâi anticorpul de recunoaștere și apoi antianticorpul conjugat cu enzima.

Valorile normale ale analizorului specifice kitului ELISA folosit sunt:

- leptina la femei: 3,63 – 11,09 ng/mL,
 la bărbați: 2,05 – 5,63 ng/mL
- adiponectina: 1,56 – 100 ng/mL.

Criteriile de includere în studiu a subiecților au fost: pacienți diagnosticați cu gonartroză primitivă conform criteriilor ACR indiferent de stadiul bolii, cu vârsta cuprinsă între 30 și 80 de ani. Am ales ca și criteriu de includere osteoartrita de genunchi, doar pentru motivul că este cea mai frecventă localizare a artrozei, în speranța că nu voi întâmpina probleme la alcătuirea loturilor de studiu.

Criteriile de excludere din cercetare au fost: VSH > 40mm/h; persoane cu afecțiuni cutanate (cronice sau acute), inclusiv soluții de continuitate; afecțiuni grave cardiovasculare, respiratorii, digestive, renale, neurologice; neoplazii; prezența unei boli inflamatorii reumatismale; necesar de antiinflamatoare nonsteroidiene și steroidiene cu cel puțin 4 săptămâni înaintea intrării în studiu; intervenții chirurgicale (artroplastie, artroscopie, abraziune, etc.) efectuate cu cel puțin 3 luni înaintea studiului; administrare intra/periarticulară de corticosteroizi cu cel puțin 6 săptămâni înaintea începerii studiului sau acid hialuronic cu cel puțin 6 luni; tratament cu opioide cu cel puțin 4 săptămâni înainte de intrarea în studiu; fizioterapie, acupunctură, TENS, masaj sau kinetoterapie cu cel puțin 4

săptămâni înainte de intrarea în studiu; administrarea de sedative, hipnotice, anticonvulsivante sau miorelaxante cu cel puțin 2 săptămâni înainte de intrarea în studiu.

Din totalul de 92 de pacienți care au fost evaluați inițial conform protocolului mai sus descris, au fost excluși 14 pacienți deoarece au avut unul sau mai multe criterii de excludere (anomalii semnificative ale VSH-ului, PCR, FR, HLG), teza de față cuprinzând un total de 78 de pacienți distribuiți în cele trei loturi caracterizate anterior.

Prelucrarea statistică a datelor studiului de față a utilizat SPSS 18.0³⁰.

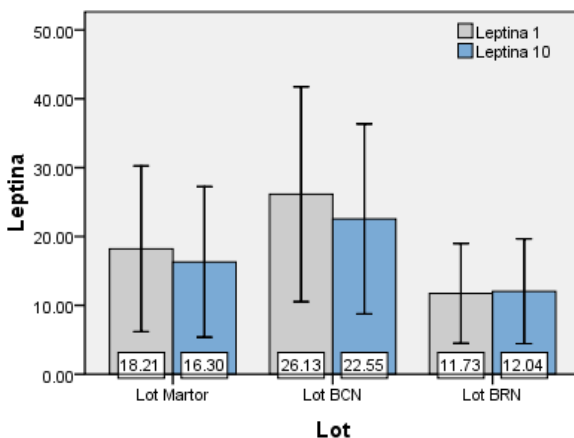
V. REZULTATE ȘI DISCUȚII

EVALUAREA IMPACTULUI PELOIDOTERAPIEI ASUPRA NIVELULUI PLASMATIC AL LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI

LEPTINA

Leptina este un hormon de 16 kDa nonglicozilat, secretată în principal de adipocite.

Am dozat leptina atât la momentul includerii în proiectul de cercetare, ziua 1, cât și după 10 zile de tratament (**Grafic nr.1.**). Probele de sânge s-au recoltat în ambele momente respectându-se un repaus digestiv de 12 ore și respectându-se un anumit moment al zilei, știută fiind variația circadiană a leptinei³¹⁻³³.



Grafic nr.1. Reprezentarea grafică comparativă a valorilor medii de leptină.

Analiza comparativă a loturilor a subliniat faptul că leptina a scăzut semnificativ statistic la loturile martor ($p = 0.019 < 0.05$) și BCN ($p = 0.010 < 0.05$), în timp ce în lotul BRN ($p = 0.773 > 0.05$) aceasta a crescut, dar nesemnificativ statistic. Presupunem că lipsa variației leptinei în lotul BRN se datorează faptului că aplicația rece este o solicitare contrastantă termic, stresantă (contrastul termic se realizează de 4-5 ori în

cursul celor 2 ore cât durează aplicația) și se supraadaugă celorlalți factori stresanți ai curei balneare: climatul, kinetoterapia, electroterapia, masajul. Sub acțiunea complexului termic contrastant, funcția de termoreglare este optimizată la nivelul „termostatului hipotalamic” și adaptată secretor cu răspunsuri prompte. Răspunsul termoregulator depinde de „eroarea” sesizată în periferie de punctul de setare hipotalamic. Atunci când valoarea „erorii” este redusă sau numărul de „erori” este scăzut, atunci și răspunsul adaptativ este redus.

Pe de altă parte, aplicația termoneutră nu solicită semnificativ termoreglarea (loturile LM și BCN), nu generează stres prin diferențe termice, dimpotrivă este blândă, calmantă, deoarece pe durata aplicației temperatura medie de baie rămâne cvasiconstantă. Confortul termic pe durata băii termoneutre stabilizează funcția hipotalamică, nu solicită răspunsuri neuroendocrine majore, ci se adresează acelei zone fiziologice pentru care răspunsurile sunt minime.

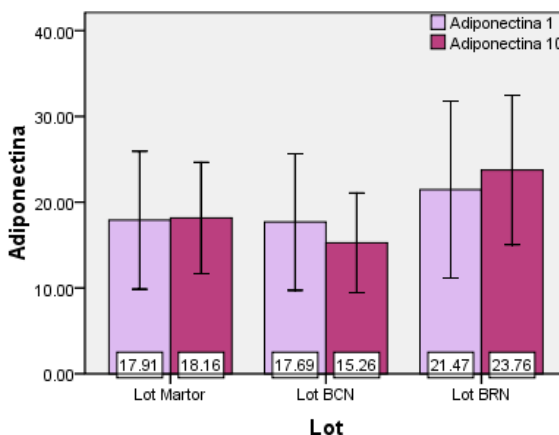
Există cel puțin 5 forme de receptori ai leptinei, cea mai larg distribuită este forma scurtă a acestuia, care poate servi la transportul leptinei în creier. Forma lungă a receptorului se află în zonele în care leptina se crede că acționează, inclusiv nucleii hipotalamici³⁴. Datele recente indică că hipotalamusul este o țintă directă a acțiunii leptinei, așa cum se poate observa în Figura nr.15. Leptina produsă în celulele adipoase, traversează bariera hematoencefalică și interacționează cu receptorul leptinei în nucleul arcuat hipotalamic, și astfel, controlează expresia hormonului tireostimulator, hormonului melanocitostimulator și acidul gamma-aminobutiric, printre alți mediatori, care în cele din urmă vor modula răspunsul metabolic, comportamentul și sistemul nervos autonom³⁵.

Este cert faptul că există o legătură între rezervele de energie ale organismului (grăsime) și controlul punctului de setare (hipotalamusul), în sensul că hipotalamusul este o țintă a acțiunii leptinei, în ceea ce privește aportul alimentar^{36,37}. În urma analizei rezultatelor obținute la lotul BRN, unde se înregistrează o ușoară creștere nesemnificativă statistic a valorilor leptinei, putem emite ipoteza că există și o relație inversă, în sensul că, hipotalamusul ar putea interveni în adaptarea nivelurilor leptinei, această relație având o componentă care ține de termoreglarea mediată de hipotalamus. În sprijinul acestei ipoteze vine modalitatea de reacție a lotului BRN, care a fost supus terapiei contrastante, stimulând activitatea hipotalamusului, dar această ipoteză necesită cercetări suplimentare.

ADIPONECTINA

Adiponectina este o proteină de 244 kDa care este produsă în principal de către țesutul adipos⁶, care face parte din familia adipokinelor, dar care spre deosebire de leptină, este mult mai puțin studiată, în prezent rolurile acesteia în organism fiind extrem de controversate.

Tot ca și obiectiv principal mi-am propus dozarea adiponectinei în populația studiată atât la momentul includerii în proiectul de cercetare, ziua 1, cât și după 10 zile de tratament (**Grafic nr.2.**). Probele de sânge s-au recoltat în ambele momente respectându-se un repaus digestiv de 12 ore.



Grafic nr.2. Reprezentarea grafică comparativă a valorilor medii de adiponectină.

După cele 10 zile de tratament nu există diferențe semnificative statistic în variația acestui parametru bioumoral în LM ($p = 0.852 > 0.05$) și lotul BRN ($p = 0.221 > 0.05$), însă există diferențe semnificative statistic în variația nivelurilor adiponectinei în lotul BCN ($p = 0.013 < 0.05$), lucru care vine în sprijinul ipotezei că terapia cu nămol cald este un beneficiu real în abordarea acestei condiții patologice, deoarece scade inflamația.

Adiponectina acționează prin intermediul a doi receptori, primul (AdipoR1) ce se găsește în special în mușchii scheletici și al doilea (AdipoR2), în ficat^{38,39}. Efectele biologice ale adiponectinei sunt mediate în principal prin intermediul acestor doi receptori care, se crede că activează diferite căi de semnalizare^{40,41}. În cartilajul uman sunt exprimați atât AdipoR1 cât și AdipoR2, dar se pare că ei au o distribuție heterogenă pe condrocite⁴², lucru care ar putea explica reactivitatea diferită a celor 3 loturi, în ceea ce privește variația valorilor adiponectinei.

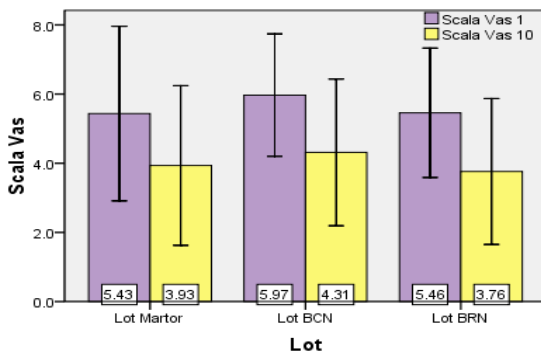
Un alt aspect extrem de puțin studiat până în acest moment, este

implicarea hipotalamusului în exprimarea efectelor adiponectinei. Adiponectina poate acționa asupra creierului prin creșterea cheltuielilor energetice și reducerea greutateii corporale, prin mecanisme care nu sunt în întregime cunoscute. Se consideră că ambii receptori ai adiponectinei sunt exprimați în neuronii senzitivi calzi din aria preoptică hipotalamică care au un rol critic în reglarea temperaturii bazale a organismului și a balanței energetice³⁹, dar modul în care acestea sunt reglate cu ajutorul hipotalamusului nu este elucidat, necesitând studii suplimentare. Valorile obținute în studiul de față pot pleda spre ipoteza că există o interrelație hipotalamus-adiponectină, prin calea termoreglării, deoarece la cele două aplicații termoneutre (LM și lot BCN) rezultatele sunt diferite față de lotul BRN unde se înregistrează o creștere a valorilor de la 21,47 ng/mL la 23,76 ng/mL, lot care s-a aflat sub acțiunea complexului termic contrastant. Deși rolul adiponectinei în OA este controversat, studii recente⁴³ susțin rolul proinflamator al adiponectinei în această condiție patologică. Sub acest aspect putem emite ipoteza că din punct de vedere al scăderii inflamației, baia caldă de nămol acționează pe această verigă patogenică, lucru pe care nu îl putem spune despre baia rece de nămol.

APRECIEREA CLINICO-FUNCȚIONALĂ A TRATAMENTULUI BALNEAR, PRECUM ȘI IDENTIFICAREA INTERRELAȚIEI DINTRE ADIPOKINE ȘI PARAMETRII CLINICO-FUNCȚIONALI

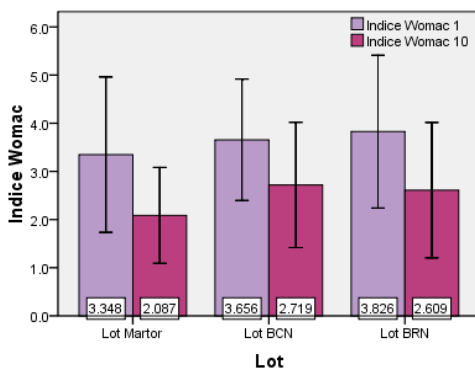
1. SCALA ANALOGĂ VIZUALĂ (VAS)

La toate cele 3 loturi analizate observăm o scădere înalt semnificativă statistic a durerii subiectiv apreciate de pacienți (**$p < 0.0001$**), ceea ce aduce dovezi puternice pentru eficiența clinică a tratamentului balneofizical complex, indiferent de forma de aplicare a acestuia. Rezultatele obținute (**Grafic nr.3.**) sunt în concordanță cu studiile din bazele de date internaționale care ilustrează scăderea durerii semnificativ statistic cuantificată prin scala VAS, la aplicația terapiilor complementare nonfarmacologice ale OA⁴⁴⁻⁴⁶.



Grafic nr.3. Reprezentarea grafică comparativă a valorilor VAS în ziua 1 și ziua 10.

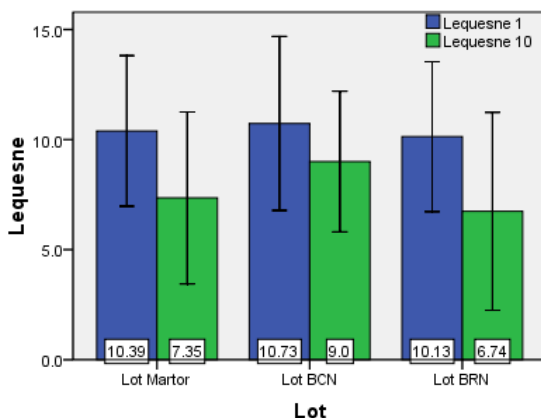
2. INDICELE WOMAC



Grafic nr.4. Reprezentarea grafică comparativă a indicelui Womac în ziua 1 și ziua 10.

La toate cele 3 loturi analizate (**Grafic nr. 4**), observăm o scădere înalt semnificativă statistic a redorii articulare subiectiv apreciate de pacienți ($p < 0.0001$), ceea ce aduce dovezi puternice pentru eficiența clinică a tratamentului balneofizical complex indiferent de forma de aplicare a acestuia. Analizând datele din literatura de specialitate, am constatat că există numeroase studii care atestă terapia balneară în OA de genunchi, existând dovezi solide în sprijinul creșterii calității vieții pacienților^{47,48}.

3. INDICELE LEQUESNE

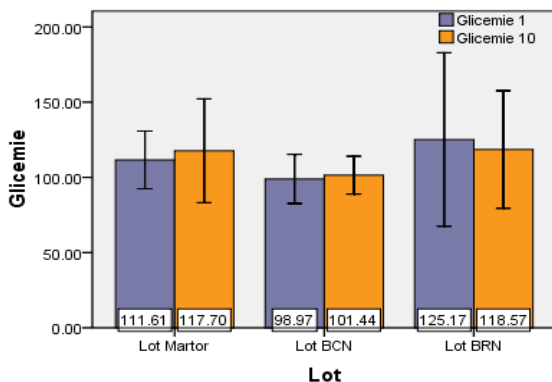


Grafic nr.5. Reprezentarea grafică comparativă a indicelui LEQUESNE în ziua 1 și în ziua 10.

La toate cele 3 loturi analizate, observăm o scădere înalt semnificativă statistic a valorii indicelui LEQUESNE subiectiv apreciate de pacienți ($p < 0.0001$ la loturile M și BRN, $p < 0.05$ la lotul BCN), ceea ce aduce dovezi puternice pentru eficiența clinică a tratamentului balneofizical complex indiferent de forma de aplicare a acestuia. Rezultatele obținute (**Grafic nr.5**) sunt în concordanță cu studiile din bazele de date internaționale care arată îmbunătățirea semnificativă statistic a indicelui LEQUESNE la aplicația terapiilor complementare nonfarmacologice ale OA^{44,46-48}.

V.4. EVALUAREA IMPACTULUI VARIAȚIEI LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI ASUPRA PRINCIPALELOR VERIGI PATOGENICE DIN OSTEOARTRITĂ

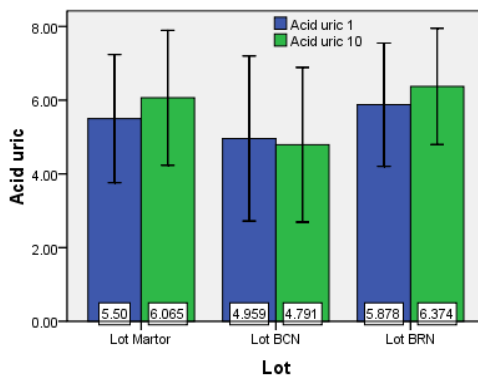
1. GLICEMIE



Grafic nr.6. Reprezentarea grafică comparativă a valorilor medii de glicemie.

Prin urmare, aplicația terapiei balneare nu modifică statusul glicemic la nici unul din loturile analizate (**Grafic nr.6**), lucru ce evidențiază aspectul pozitiv al terapiei balneare, bine cunoscut fiind rolul protector al glucozei în stres-ul oxidativ.

2. ACIDUL URIC



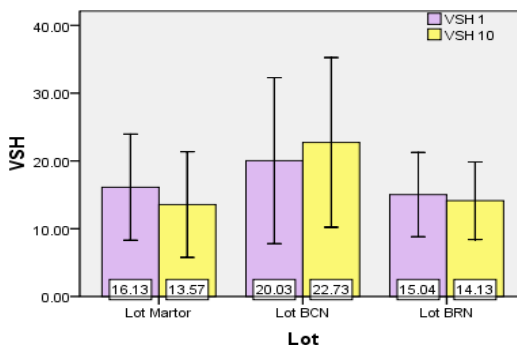
Grafic nr.7. Reprezentarea grafică comparativă a valorilor medii de acid uric înregistrate.

Și rolul acidului uric este extrem de controversat în acest moment. Multe studii epidemiologice au arătat o interrelație între acidul uric și diverse tulburări ca obezitatea, sindromul metabolic, hipertensiunea arterială și boala coronariană ischemică. Ce este cert este că acidul uric este

un marker al stres-ului oxidativ deoarece poate inhiba funcția endotelială prin inhibarea funcției NO⁴⁹.

Nivelul acidului uric este menținut constant la loturile BCN și BRN (**Grafic nr.7**), dar are o scădere semnificativă statistic la lotul M ($p=0.046 < \alpha = 0.05$). Aceste rezultate susțin puternic ipoteza că peloidul este condroprotector și antiinflamator, având în vedere rolul protector al acidului uric în stresul oxidativ.

3. VITEZA DE SEDIMENTARE A HEMATILOR (VSH)

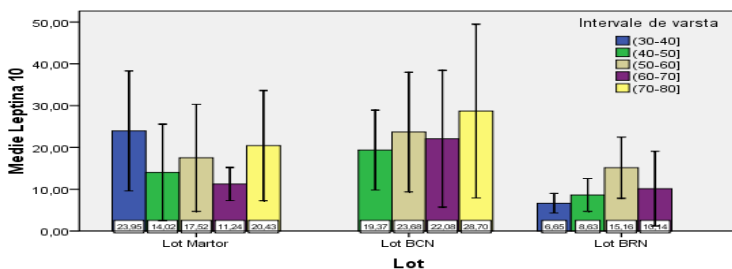
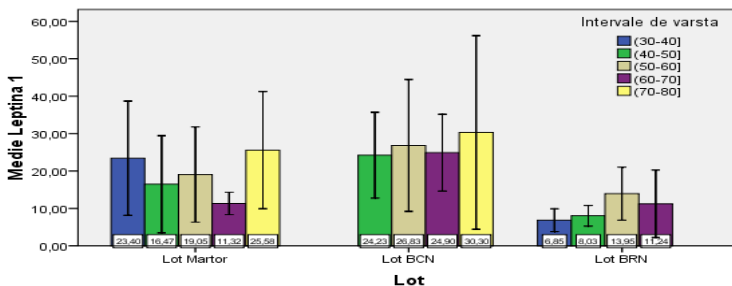


Grafic nr.8. Reprezentarea grafică comparativă a valorilor medii de VSH.

Nivelul vitezei de sedimentare a hemoglobinei nu este modificat nici la pacienții cu aplicații terapeutice de nămol rece sau cald, nici la pacienții din lotul martor care nu au făcut aplicație terapeutică de nămol (**Grafic nr.8**). Menționez că valoarea VSH-ului a fost criteriul de excludere în studiul de față, valoarea maximă admisă a fost de 40 mm/h. Rezultatele obținute în această teză de doctorat vin în concordanță cu studiile de cohortă din literatura internațională care evidențiază o slabă corelație între OA și valoarea VSH-ului⁵⁰.

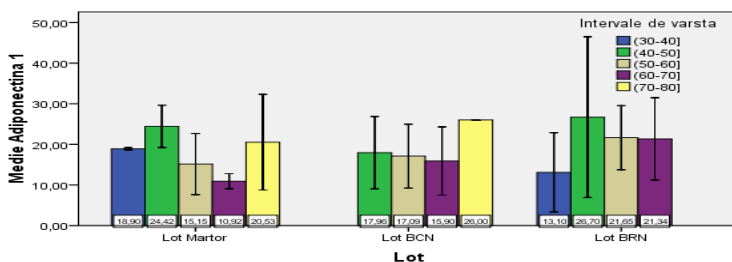
4. CORELAȚIA VARIAȚIEI NIVELULUI SERIC A LEPTINEI/ADIPONECTINEI CU VÂRSTA

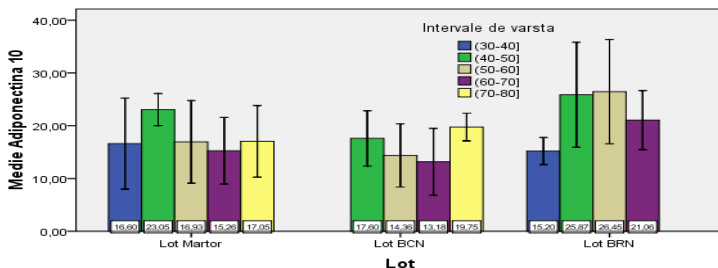
Cele mai mari valori ale leptinei se regăsesc la cele mai mari categorii de vârstă.



Grafic nr.9 Reprezentarea grafică a valorilor medii de leptină 1 și 10 pe categorii de vârstă.

Am observat că și în ziua a 10-a se menține aceeași distribuție a leptinei în funcție de intervalele de vârstă, dar având valori mai mici decât în prima zi pentru lotul LM și lotul BCN. La lotul BRN se observă o ușoară creștere a valorilor leptinei (**Grafic nr.9**).



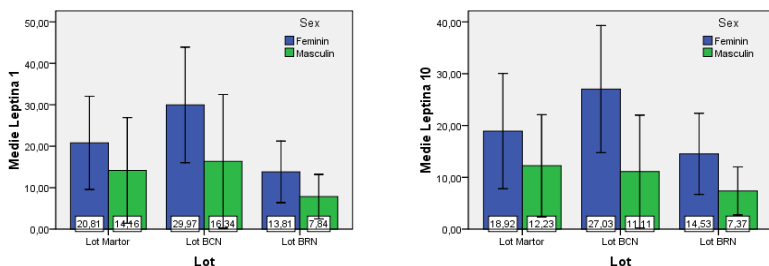


Grafic nr.10 Reprezentarea grafică a valorilor adiponectinei 1 și 10 pe categorii de vârstă.

Nu am găsit corelații între valoarea adiponectinei în prima zi în funcție de intervalele de vârstă, probabil datorită faptului că în toate cele 3 loturi studiate predomină sexul feminin, în timp ce categoria barbaților peste 70 de ani este slab reprezentată (**Grafic nr.10**).

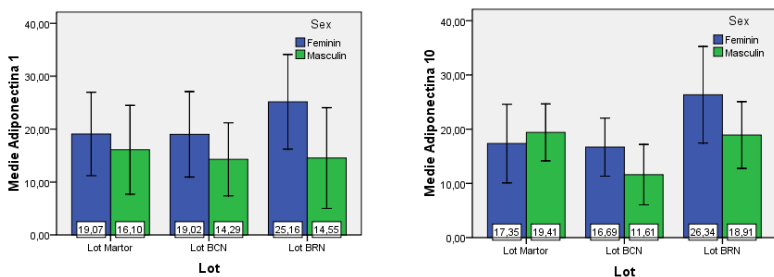
Și după 10 zile de tratament se poate spune că adiponectina nu se pliază categoriilor de vârstă, dar ce se observă la lotul BRN este creșterea valorilor acesteia. Această observație vine să argumenteze faptul că terapia contrastantă pe care a efectuat-o lotul BRN, are rol protector pentru patologia cardiovasculară, dovadă fiind creșterea valorilor medii ale adiponectinei.

5. CORELAȚIA VARIAȚIEI NIVELULUI SERIC A LEPTINEI/ADIPONECTINEI CU SEXUL



Grafic nr.11 Reprezentarea grafică a valorilor medii de leptina 1 și 10 în funcție de sex.

Se constată valori medii de leptină mai mari la femeii decât la bărbați, această distribuție menținându-se și după 10 zile de tratament (**Grafic nr.11**).

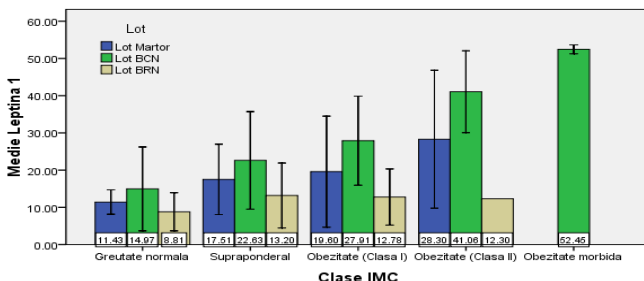


Grafic nr.12. Reprezentarea grafică a valorilor medii de adiponectină 1 și 10 în funcție de sex.

Și adiponectina în ziua 1 este mai mare la femei decât la bărbați (**Grafic nr.12**), dar la finalul curei balneare, nu se păstrează această proporție la lotul M, ceea ce sugerează că peloidul este implicat în patogenia OA.

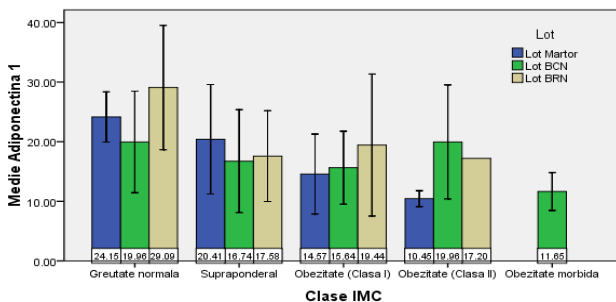
6. CORELAȚIA VARIAȚIEI NIVELULUI SERIC A LEPTINEI/ADIPONECTINEI CU INDICELE DE MASĂ CORPORALĂ (IMC)

S-a pus problema dacă artroza, prin hipomobilitatea și sedentarismul pe care le induce, favorizează obezitatea, sau dacă lucrurile stau invers: obezitatea favorizează apariția artrozei. Studiile par a înclina balanța în favoarea celei din urmă ipoteze, arătând că reducerea greutateii corporale încetinește procesul artrozic. Asocierea dintre artroză și obezitate este mai evidentă la femei și este legată mai ales de localizarea de la nivelul genunchiului (unde determină afectare bilaterală), mai puțin de cea de la șold și deloc de cea de la mâini. Mecanismul nu este pe deplin elucidat. Prima explicație și cea mai facilă ar fi cea a suprasolicitării mecanice, dar numai aceasta nu explică diferențele dintre gonartroză (asociată strâns cu obezitatea) și coxartroză (pentru care nu există o asociere evidentă). În ultima vreme, se discută tot mai mult de implicarea preponderentă a unor factori metabolici și nu a unora mecanici, lucru pe care eu mi l-am propus să îl investighez, încercând să identific dacă există vreo relație de interdependență între leptină, adiponectină și indicele de masă corporală.



Grafic nr.13. Reprezentarea grafică a leptinei la internare în funcție de clasele IMC.

La includerea în studiu, se observă (conform **Graficului nr. 13.**) că există o relație direct proporțională între nivelurile leptinei și greutatea pacienților cuantificată în clase IMC, exemplul cel mai elocvent fiind valoarea medie crescută a leptinei (52.45 ng/mL) înregistrată la subiecții cu obezitate morbidă.



Grafic nr. 14. Reprezentarea grafică a adiponectinei la internare în funcție de clasele IMC.

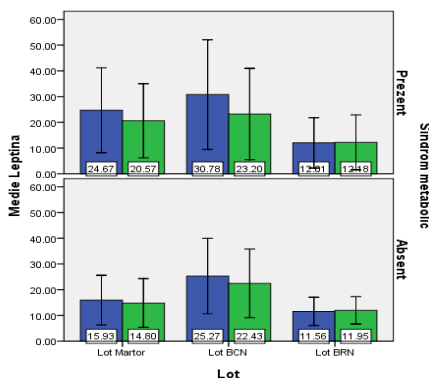
La includerea în studiu se observă (conform **Graficului nr.14.**) că există o relație invers proporțională între nivelurile adiponectinei și greutatea pacienților cuantificată în clase IMC, exemplul cel mai elocvent fiind valoarea medie scăzută a adiponectinei (11.65 ng/mL) înregistrată la subiecții cu obezitate morbidă.

7. ANALIZA PROFILULUI LIPIDIC ÎN CORELAȚIE CU VARIAȚIA LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI

Obezitatea este o boală multifactorială care rezultă din combinația a multipli factori: genetici, de mediu, psihologici, sociali și culturali. Este considerată o problemă majoră de sănătate publică pentru că e asociată cu rezistența la insulină, diabetul, hipertensiunea arterială, dislipidemia și boala coronariană ischemică. În acest moment țesutul adipos alb este considerat un organ endocrin secretor.

Mi-am propus să analizez profilul lipidic în relație cu variația leptinei și adiponectinei la tratamentul balnear, deoarece nu există nici un studiu în literatura de specialitate referitor la acest aspect. Analizând rezultatele studiului nostru constatăm că nu există o corelație evidentă între variația leptinei și adiponectinei și profilul lipidic al subiecților analizați, cu excepția adiponectinei în relație cu HDL-colesterolul, ceea ce vine în concordanță cu datele din literatura de specialitate, aducând un argument în plus pentru rolul protector al adiponectinei în bolile cardio-vasculare. În literatura de specialitate, datele referitoare la acest aspect sunt sărace.

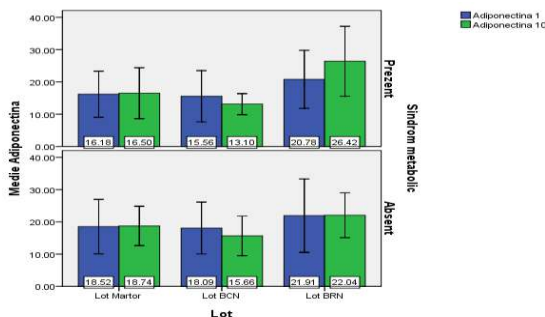
8. CORELAȚIA VARIAȚIEI NIVELULUI SERIC A LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI CU SINDROMULUI X METABOLIC



Grafic nr. 15. Reprezentarea grafică comparativă a variației leptinei în funcție de sindromul metabolic.

Este cert că la pacienții cu sindrom metabolic, valorile medii ale leptinei, atât în ziua 1 cât și în ziua 10, sunt semnificativ mai mari decât la pacienții fără sindrom metabolic. De asemenea, tot la pacienții cu sindrom metabolic prezent, se observă o scădere mai mare a valorilor leptinei la

toate cele 3 loturi, față de subiecții fără sindrom metabolic (**Grafic nr. 15.**).

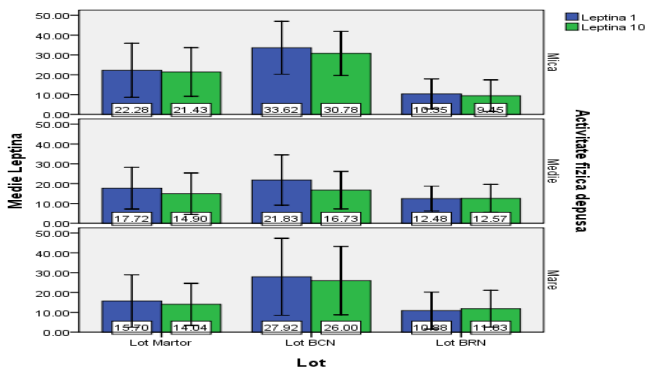


Grafic nr. 16. Reprezentarea grafică comparativă a variației adiponectinei în funcție de sindromul metabolic.

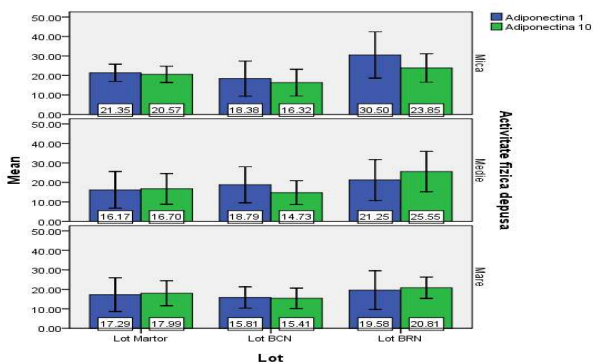
Este cert că la pacienții cu sindrom metabolic, valorile medii ale adiponectinei, atât în ziua 1 cât și în ziua 10, sunt semnificativ mai mici decât la pacienții fără sindrom metabolic, cu excepția valorilor înregistrate la lotul BRN, unde se observă că după 10 zile de tratament valoarea adiponectinei 10 este mai mare la pacienții cu sindrom metabolic prezent (**Grafic nr. 16.**). Menționez că aceste rezultate se aliniază la rezultatele expuse în bazele de date internaționale.

9. CORELAȚIA VARIAȚIEI NIVELULUI SERIC A LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI CU ACTIVITATEA FIZICĂ DEPUȘĂ PE PARCURSUL VIEȚII

În urma analizei am dedus că valorile medii ale leptinei în ziua 1, cât și după 10 zile de tratament în LM sunt în scădere pe măsură ce crește gradul de activitate fizică depusă pe parcursul vieții. Nu se poate vorbi despre o astfel de corelație în celelalte două loturi (**Grafic nr. 15.**). Nu există date în literatura de specialitate care să trateze acest aspect.



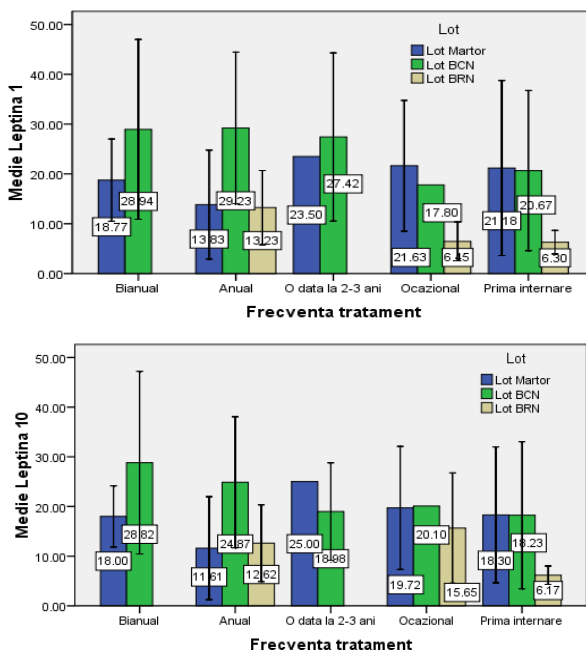
Grafic nr. 17. Reprezentarea grafică a variației leptinei în funcție de activitatea fizică.



Grafic nr. 18. Reprezentarea grafică a variației adiponectinei în funcție de activitatea fizică.

Se constată că valorile medii ale adiponectinei atât la demararea proiectului de cercetare cât și după 10 zile de tratament nu au nici o corelație cu gradul de activitate fizică depusă pe parcursul vieții în toate cele 3 loturi de studiu (**Grafic nr. 18**). Nu am găsit în literatura de specialitate referiri la acest aspect.

10. VARIAȚIA LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI CU FRECVENȚA TRATAMENTULUI URMAT ÎN SANATORIUL BALNEAR ȘI DE RECUPERARE TECHIRGHIOI (SBRT)

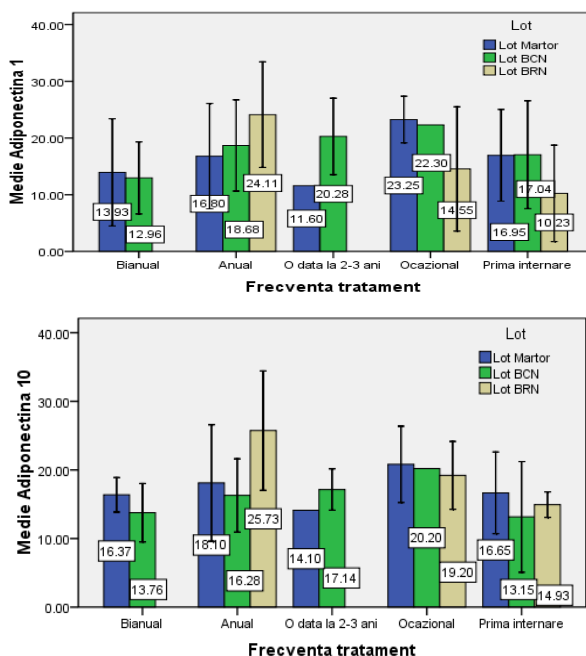


Grafic nr. 19. Reprezentarea grafică a leptinei 1 și 10 în funcție de frecvența tratamentului la SBRT.

Analizând valorile leptinei în ziua 1 în funcție de frecvența tratamentului în SBRT, am observat că acestea nu se pliază pe nici un model de corelație statistică la nici unul din cele 3 loturi studiate. Am analizat și valorile leptinei în relație cu frecvența tratamentului urmat la SBRT inclusiv după 10 zile de cură balneară (**Grafic nr. 19.**). Se remarcă o tendință generală de scădere a nivelelor leptinei după 10 zile de tratament pe măsură ce scade frecvența tratamentului în această unitate sanitară cu paturi.

Este evident că valorile leptinei după 10 zile de cură balneară tind să scadă direct proporțional cu scăderea frecvenței tratamentului în SBRT, cea mai bună ilustrare în acest sens fiind în lotul BCN: 28,82 ng/mL, 24,87 ng/mL, 18,98 ng/mL, acestea caracterizând nivelurile leptinei conform protocolului de cercetare în ziua 10 la subiecții care au urmat tratament bianual, anual și o dată la 2-3 ani.

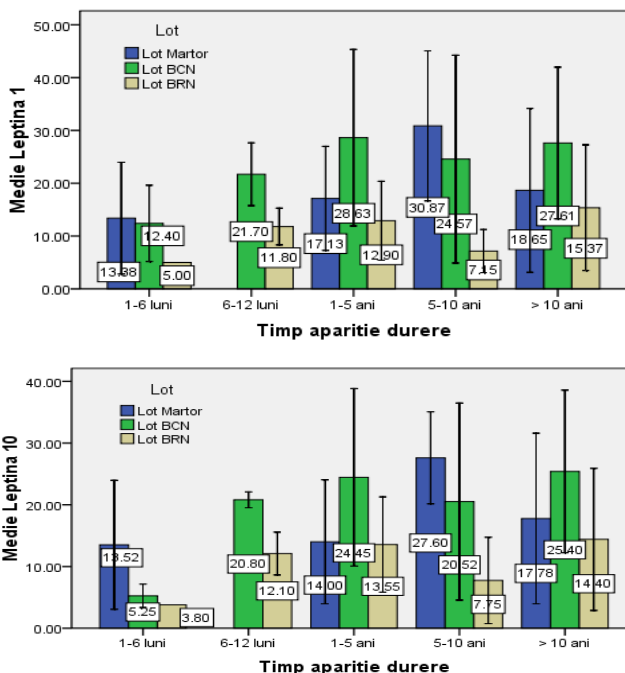
La pacienții care au urmat un tratament bianual la sfârșitul perioadei de cercetare în LM și lotul BCN, valorile leptinei au scăzut discret în comparație cu nivelurile leptinei din momentul includerii în studiu (**Grafic nr. 18**). Această scădere discretă a valorilor leptinei, o putem pune pe seama faptului că pacienții care fac terapie balneară bianuală (conform protocoalelor de prescriere a terapiei balneare), au valori general scăzute ale nivelurilor leptinei, secreția de leptină este controlată cu ajutorul peloidoterapiei, subliniind în acest mod valoarea terapeutică de condroprotecție și de scădere a inflamației terapiei balneare.



Grafic nr. 20. Reprezentarea grafică a variației adiponectinei 1 și 10 în funcție de frecvența tratamentului la SBRT.

Analizând valorile adiponectinei în ziua 1 în funcție de frecvența tratamentului în SBRT, am observat că acestea nu se pliază pe nici un model de corelație statistică la nici unul din cele 3 loturi studiate (**Grafic nr. 20**). După 10 zile de tratament, se remarcă inexistența unei corelații evidente între aceste două variabile, cu excepția lotului BRN unde valoarea medie a adiponectinei în ziua 10 scade pe măsură ce tratamentele balneare se răresc.

11. CORELAȚIA VARIAȚIEI NIVELULUI SERIC A LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI CU VECHEMEA BOLII



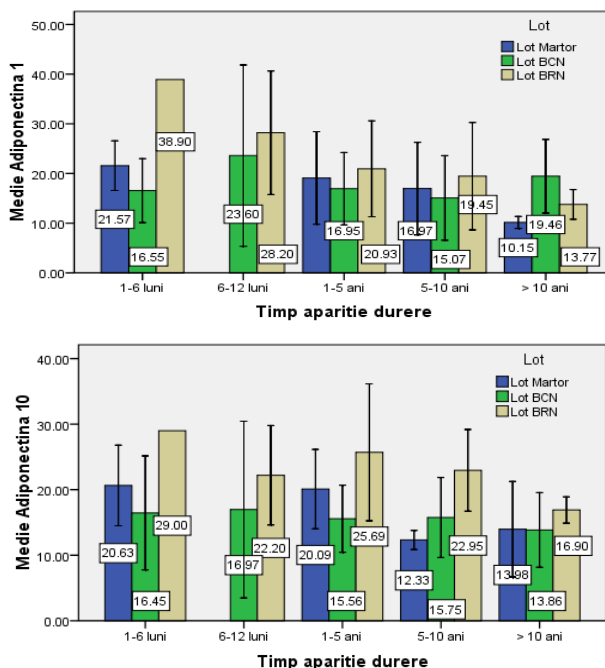
Grafic nr. 21. Reprezentarea grafică a leptinei 1 și 10 în funcție de vechimea bolii.

Cele mai mari valori ale mediei leptinei s-au întâlnit în intervalul de apariție a durerii de 5-10 ani, probabil putem emite ipoteza că boala devine mai agresivă în acest interval (**Grafic nr.21.**), iar inflamația este mai evidentă. Am observat după 10 zile de tratament, o scădere a valorilor medii ale leptinei în cele 3 loturi ceea ce susține faptul că toți pacienții sunt responsivi la tratamentul balnear indiferent de vechimea bolii.

Așa cum este ilustrat în **Grafic nr.21.**, cea mai evidentă scădere a nivelurilor leptinei s-a înregistrat la pacienții cu debutul durerii în ultimele 6 luni, iar pe măsură ce vechimea bolii crește, nivelurile leptinei scad din ce în ce mai discret.

În plus față de ceilalți parametri studiați, am încercat să stabilesc dacă există vreo corelație între vechimea OA de genunchi (vechimea este cuantificată prin timpul de apariție a durerii) și variația adiponectinei sub tratamentul balnear. Analizând valorile adiponectinei la internare în

corelație cu timpul de apariție a durerii, se constată o tendință generală de scădere a acesteia în raport cu vechimea bolii în loturile LM și BRN, mai puțin în lotul BCN, unde nu se observa nici o corelație statistic evidentă în acest sens.



Grafic nr. 22. Reprezentarea grafică a adiponectinei 1 și 10 în funcție de vechimea bolii.

Analizând **Grafic nr.22.** am constatat că valorile adiponectinei la debutul curei balneare cele mai mari înregistrate se regăsesc în grupul pacienților cu un debut al durerii în ultimele 6 luni, ceea ce pledează pentru efectul proinflamator al acesteia. Am analizat de asemenea valorile adiponectinei după 10 zile de cură balneară prevăzută în protocolul de cercetare în toate cele 3 loturi și am ajuns la concluzia că nu există nici o corelație statistic evidentă între comportamentul acestei constante bioumorale și vechimea bolii.

CAPITOLUL VI – CONCLUZII

Introducerea unui nou concept despre țesutul adipos alb, ca și organ foarte dinamic cu roluri complexe metabolice în organismul uman, lansează noi provocări pentru progresul științific în medicină referitor la înțelegerea mecanismelor patogenice ale osteoartritei. Progresele recente în studiul fiziologiei țesutului adipos alb au arătat că adipocitele produc o multitudine de factori activi biologic implicați în geneza și progresia osteoartritei numiți generic adipokine. Pe de altă parte, se știe că bolile au apărut o dată cu omul care instinctiv a învățat să-și trateze suferințele cu ajutorul elementelor care îl înconjurau: apa, caldura, plantele. Natura a fost prima care a oferit ajutor omului bolnav fiind în același timp medic și remediu terapeutic. Balneoterapia, care datează “de când lumea și pământul” are dovezi arheologice încă din epoca bronzului, constituind pentru multe popoare din antichitate o metodă terapeutică cu rol purificator spiritual și vindecător al trupului.

Originalitatea acestei teze rezultă din cercetarea unor factori-cheie ce par a juca un rol major în patogenia osteoartritei, leptina și adiponectina, adipokine de ultimă generație, și comportamentul acestora sub efectul terapiei balneare, metodă de tratament cu o vechime consacrată, îmbunătățită de-a lungul vremii, spre a obține beneficiul maxim pentru abordarea terapeutică a pacientului osteoartritic.

Pentru elaborarea concluziilor referitoare la variația leptinei și adiponectinei la peloidoterapie, am grupat rezultatele obținute pornind de la obiectivele pe care mi le-am propus. Acolo unde am găsit date din literatura de specialitate din țară sau din străinătate le-am comparat cu rezultatele obținute în acest studiu.

1. EVALUAREA IMPACTULUI PELOIDOTERAPIEI ASUPRA NIVELULUI PLASMATIC AL LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI.

Leptina: Variația nivelului plasmatic al leptinei evidențiază un răspuns diferențiat în funcție de tipul aplicației balneare. Aplicația cu nămol cald determină scăderea semnificativă a nivelului leptinei $p=0,010$, această scădere putând fi interpretată prin diminuarea inflamației și a durerii reumatismale. O scădere semnificativă statistic constatăm la lotul martor $p=0,019$, pe care o putem interpreta tot în acest context de scădere a inflamației și a durerii, deși la acești pacienți nu s-au aplicat factori naturali. Aplicația nămolului rece sub forma terapiei contrastante determină o creștere

a valorilor leptinei la finalul curei, nesemnificativă statistic, **p=0,773**. Presupunem că lipsa variației leptinei la lotul care a făcut terapie contrastantă se datorează intervenției funcției de termoreglare care este solicitată semnificativ la aplicația rece, pe când confortul termic pe durata băilor termoneutre stabilizează funcția hipotalamică și nu solicită răspunsuri neuroendocrine majore. Date recente indică că hipotalamusul este o țintă a acțiunii leptinei, care traversează bariera hematoencefalică și interacționează cu receptorul său în nucleul arcuat al hipotalamusului controlând în acest fel expresia hormonilor tireostimulator, melanocitostimulator și acidul gama-aminobutiric, care în cele din urmă vor modula răspunsurile metabolice ale organismului. În acest context putem emite ipoteza că nu doar leptina acționează asupra hipotalamusului, ci și că există o relație inversă în sensul că hipotalamusul ar putea interveni în adaptarea nivelului leptinei, această relație fiind în legătură cu termoreglarea mediată de hipotalamus. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru susținerea acestei ipoteze. În singurul studiu asemănător din literatura de specialitate care există până în acest moment, leptina are o creștere nesemnificativă statistic.

Adiponectina: În mod asemănător variației leptinei, și adiponectina prezintă un comportament diferențiat în funcție de tipul aplicației balneare folosite. În urma aplicației termoneutre de nămol înregistrăm o scădere semnificativă statistic a valorilor medii de adiponectină **p=0,013**, lucru care vine în sprijinul ipotezei că terapia cu nămol cald este un beneficiu real în abordarea acestor condiții patologice. Nivelul plasmatic al adiponectinei la finalul terapiei cu oncțiune cu nămol rece și băi de plante este crescută nesemnificativ statistic după 10 zile de tratament. Reactivitatea diferită a celor trei loturi poate fi apanajul distribuției heterogene a receptorilor de adiponectină pe condrocite sau a complexității agentului terapeutic folosit, deoarece cura balneară se desfășoară într-o stațiune cu un climat diferit de cel al localității de reședință, cu schimbarea activităților cotidiene și a alimentației. Este dificil de cuantificat efectul curei balneare. Nu excludem nici implicarea hipotalamusului în exprimarea efectelor adiponectinei. Se știe că există o relație între hipotalamus și adiponectină, dar modul de definire a acestei relații este departe de a fi elucidat.

Deși în acest moment nu se poate afirma cu certitudine dacă adiponectina are efect proinflamator sau antiinflamator, cele mai multe dovezi susțin rolul antiinflamator al acesteia. În singurul studiu asemănător din literatura de specialitate care există până în acest moment se regăsește aceeași scădere semnificativă statistic la aplicarea de băi calde de nămol ceea ce pledează pentru efectul proinflamator al acesteia.

2. APRECIEREA CLINICO-FUNCȚIONALĂ A EFICIENȚEI TRATAMENTULUI BALNEAR, PRECUM ȘI IDENTIFICAREA INTERRELAȚIEI DINTRE ADIPOKINE ȘI PARAMETRII CLINICO-FUNCȚIONALI.

Spre deosebire de variația leptinei și adiponectinei, parametrii clinico-funcționali de evaluare pe care i-am folosit în această teză de doctorat nu variază diferențiat în funcție de tipul termic al aplicației folosite. Pentru scala VAS și indicele WOMAC se observă o scădere înalt semnificativă statistic ($p < 0.001$) la toate cele trei loturi, indiferent de modalitatea de aplicare a tratamentului. Indicele algo-funcțional LEQUESNE scade înalt semnificativ statistic ($p < 0.001$) pentru loturile martor și baie rece de nămol, iar pentru lotul baie caldă de nămol valoarea lui p fiind mai mică de **0,05**, de asemenea semnificativă statistic.

Toate acestea reprezintă dovezi puternice pentru eficiența clinico-funcțională a tratamentului balneo-fizical complex indiferent de forma de aplicație a acestuia.

Încercând să stabilesc dacă există corelații între valorile leptinei și adiponectinei la cele două momente de timp și variațiile acestor trei parametri clinico-funcționali, am concluzionat că nu există corelații puternice între ele. Analizând raportul adiponectină/leptină în corelație cu cei trei parametri clinici (acest raport a fost propus ca și un predictor al durerii) am constatat o corelație mai puternică între acest raport și parametrii clinici, decât al celor două adipokine luate individual.

3. EVALUAREA IMPACTULUI VARIAȚIEI LEPTINEI ȘI ADIPONECTINEI ASUPRA PRINCIPALELOR VERIGI PATOGENICE DIN OA.

- Terapia balneară nu modifică statusul glicemic și nu există corelații între variația leptinei și adiponectinei cu variația glicemiei pe parcursul celor 10 zile de tratament.
- Nivelul acidului uric este menținut constant pe parcursul terapiei balneare, efect benefic având în vedere rolul protector al acestuia în stresul oxidativ. De asemenea nu se observă nici o corelație evidentă între variația leptinei și adiponectinei în relație cu variația acidului uric.
- Viteza de sedimentare a hematiilor nu se modifică semnificativ statistic pe parcursul terapiei balneare, și nici nu pot fi identificate corelații semnificativ statistice între variația leptinei și adiponectinei cu variația vitezei de sedimentare a hematiilor.
- Nivelul leptinei este în relație direct proporțională cu vârsta. Adiponectina nu se corelează cu categoriile de vârstă.

-
- Valorile medii de leptină sunt mai mari la femei decât la bărbați. Nu există o interrelație între valorile medii de adiponectină și sexul pacienților.
 - Valoarea medie a leptinei crește în același sens cu indicele de masă corporală. Adiponectina variază invers proporțional cu greutatea pacienților cuantificată în clase de masă corporală. Analizând în dinamică valorile medii ale leptinei în funcție de clasele de obezitate am observat că, pe măsură ce clasa de indice de masă corporală este mai mare cu atât leptina scade mai mult după 10 zile de tratament balnear. Variațiile adiponectinei după 10 zile de tratament balnear sunt independente de clasele de indice de masă corporală.
 - Nu există corelații între valorile leptinei și adiponectinei și parametrii status-ului lipidic al organismului uman (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride și lipide serice totale), cu excepția adiponectinei în relație cu HDL-colesterolul, ceea ce vine în concordanță cu datele din literatura de specialitate, aducând un argument în plus pentru rolul protector al adiponectinei în bolile cardio-vasculare.
 - Valorile medii ale leptinei sunt mai mari la pacienții cu sindrom metabolic comparativ cu cei fără sindrom metabolic. Valorile medii ale adiponectinei sunt mai mici la pacienții cu sindrom metabolic.
 - Nu am găsit corelații ale variației leptinei și adiponectinei cu activitatea fizică depusă pe parcursul vieții.
 - Analizând variația leptinei în funcție de frecvența tratamentului la Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol am concluzionat că pacienții care fac tratament bianual și anual sunt cei mai responsivi la terapia balneară, subliniind în acest mod valoarea terapeutică de condroprotecție și de scădere a inflamației a terapiei balneare. Adiponectina nu se comportă asemănător leptinei în relație cu frecvența tratamentului la Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol, dar un lucru pe care l-am remarcat este creșterea valorilor acestora la lotul care a făcut terapie contrastantă, ceea ce vine ca un proargument a acțiunii benefice a acestora în bolile cardiovasculare, binecunoscut fiind efectul stimulant al băilor reci asupra sistemului cardiovascular.
 - Analizând interrelația dintre valorile medii de leptină și vechimea bolii am constatat cele mai mari valori ale acestora la pacienții cu o vechime a bolii de 5-10 ani, iar scăderea valorilor leptinei după 10 zile de tratament este mai evidentă în categoria pacienților cu o vechime a bolii de 1-5 ani și de 5-10 ani. Despre adiponectină putem spune că există o tendință generală de scădere a acestora în raport cu vechimea bolii.

Prin prisma concluziilor redată mai sus, susțin ipoteza că adipokinele constituie verigi patogenice ale osteoartritei, iar desfășurarea cercetărilor în

această direcție va fi de ajutor la dezvoltarea de noi abordări terapeutice împotriva osteoartritei și a componentelor sale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Conde J., Scotece M., Gomez R. și colaboratorii - *Adipokines and Osteoarthritis: Novel Molecules Involved in the Pathogenesis and Progression of Disease*, Iunie, 2011; ID 203901.
2. Conrozier T., Chappuis-Cellier C., Richard M. și colaboratorii - *Increased serum C-reactive protein levels by immunonephelometry in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis*, *Revue du Rhumatisme (English Edition)*, 1998; 65 (12): 759-765.
3. Spector TD., Hart DJ., Nandra D. și colaboratorii - *Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease*, *Arthritis and Rheumatism*, 1997; 40(4):723-727.
4. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. - *Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity*. *J Mol Med*. 2004;82:4–11.
5. Javier Conde și colaboratorii - *Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes*, *Ann Rheum Dis* 2011;70:551-559 doi:10.1136/ard.2010.132399.
6. Morena Scotece, Javier Conde, Rodolfo Gomez. *Beyond Fat Mass: Exploring the Role of Adipokines in Rheumatic Diseases*: 25 Octombrie, 2011, *Scientific World Journal*. 2011; 11: 1932-1947;
7. Surdu O. - *Evaluarea factorului chimic de acțiune al nămolului sapropelic de Techirghiol, Bucureți , Ed. Gramar, 2006, ISBN: 978-973-591-520-9*.
8. Basili S. *Effects of mud-pack treatment on plasma cytokine and soluble adhesion molecule levels în healthy volunteers*, *Clin Chim Acta* 2001; Dec, 314(1-2): 209-214;
9. Bellometti S. *Cytokine levels în osteoarthrosis patients undergoing mud baththerapy*, *Int J Clin Pharmacol Res* 1997; 17(4) : 149-153. *Clinical Trial*. PMID : 9526176;
10. Fioravanti A, Cantarini L, Bacarelli MR. *Effects of Spa therapy on serum leptin and adiponectin levels in patients with knee osteoarthritis*, *Rheumatol Int.*, iulie, 2011; 31(7) : 879-882;
11. Profir D, Marin V, Surdu O, Roșoiu N. *Studiu clinic privind variația hormonilor de stres și a unor markeri proinflamatori sub acțiunea peloidoterapiei la pacienții cu osteoartrită*, Al 29-lea Congres

-
- Național de Medicină Fizică și de Recuperare, Poiana Brașov, 01 – 04 noiembrie 2006;
12. Surdu Olga. *Nivelul plasmatic al citokinelor proinflamatorii la pacienții cu SA după onctiunea cu nămol rece de Techirghiol*, Al 29-lea Congres Național de Medicină Fizică și de Recuperare, Poiana Brașov, 01 – 04 noiembrie 2006;
 13. Ahlma RS., Prabakaran D., Mantzoros C. *Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting*. Nature. 1996; 382(6588):250-252;
 14. Gualillo O., Eiras S., Lago F. *Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation*. Life Sciences. 2000; 67(20):2433-2441;
 15. Rusu Vasilică, Ionescu Elena-Valentina. 113 ani de balneologie. *Tradiție și inovație în context European*. Techirghiol-sanatate prin namol. 13-15 iulie 2012, Techirghiol, Romania;
 16. N. Teleki, L. Munteanu, C. Stoicescu, Elena Teodoreanu, L. Grigore. *Cura balneoclimatica in Romania*. Editura Sport-Turism, Bucuresti 1984 pag.50-52, 76-82;
 17. Mioara Banciu. *Balneofizioterapie generala si concepte moderne de recuperare*. Editura Mirton Timisoara, 1996. pag.5-12;
 18. Lista lucrarilor Institutului de balneologie si fizioterapie Bucuresti;
 19. Milcu Stefan. *Proprietati estrogenice si progesteronice in apa sarata si namolul de la Sovata*, Bucuresti 1961 in “*Lucrari de Balneologie si fizioterapie din R.P.R. 1949-1959*”;
 20. Bellometti S, Galzigna L. *Function of the hypothalamic adrenal axis in patient with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment*. Int J clin Pharmacol Res 1999; 19(1); pag. 27-33, 140-145;
 21. Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D, Buskila D. *The effect of balneotherapy at Dead Sea on the quality of life of patients with fibromyalgia syndrome*. Fibromyalgia Clin Rheumatol 2001; 20(1) pag. 15-9;
 22. Bellometti S, Giannini S, Sartori L, Crepaldi G. *Cytokine levels in osteoarthritis patients undergoing mud bath therapy*. J Clin Pharmacol Res. 1997;17(4):149-53;
 23. Fioravanti A, Iacoponi F, Bellisai B, Cantarini L, Galeazzi M. *Short- and long-term effects of spa therapy in knee osteoarthritis*. Am J Phys Med Rehabil. 2010 Feb;89(2):125-32;
 24. Terhorst L, Schneider MJ, Kim KH, Goozdich LM, Stillely CS. *Complementary and alternative medicine in the treatment of pain in fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials*. J
-

-
- Manipulative Physiol Ther. 2011 Sep;34(7):483-96. Epub 2011 Jun 24;
25. Aydemir K, Tok F, Peker F, Safaz I, Taskaynatan MA, Ozgul A. *The effects of balneotherapy on disease activity, functional status, pulmonary function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis*. Acta Reumatol Port. 2010 Oct-Dec;35(5):441-6;
 26. Dogan M, Sahin O, Elden H, Hayta E, Kaptanoglu E. *Additional therapeutic effect of balneotherapy in low back pain*. South Med J. 2011 Aug;104(8):574-8;
 27. Forestier R, Desfour H, Tessier JM, Françon A, Foote AM, Genty C, Rolland C, Roques CF, Bosson JL. *Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial*. Ann Rheum Dis. 2010 Apr;69(4):660-5. Epub 2009 Sep 3.
 28. Boden, G, Chen, X, Kolaczynski, JW, Polansky, M. *Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects*. J Clin Invest 1997; 100:1107;
 29. Mantzoros, CS, Ozata, M, Negrao, AB. *Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans*. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3284;
 30. Jaba E., Grama A., *Analiza statistică cu SPSS sub Windows*, Ed. Polirom, Iași, 2004;
 31. Boden, G, Chen, X, Kolaczynski, JW, Polansky, M. *Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects*. J Clin Invest 1997; 100:1107;
 32. Ostlund, RE Jr, Yang, JW, Klein, S, Gingerich, R. *Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates*. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:3909;
 33. Schoeller, DA, Cella, LK, Sinha, MK, Caro, JF. *Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing*. J Clin Invest 1997; 100:1882;
 34. Tartaglia, LA, Dembski, M, Weng, X. *Identification and expression cloning of a leptin receptor*, OB-R. Cell 1995; 83:1263;
 35. Kuliczowska-Plaksej J, Milewicz A, Jakubowska J. *Neuroendocrine control of metabolism*. Gynecol Endocrinol. 2012 Mar;28 Suppl 1:27-32;
 36. Enriori PJ, Sinnayah P, Simonds SE, Garcia Rudaz C. *Leptin action in the dorsomedial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance*. Cowley MA. J Neurosci. 2011 Aug 24; 31(34):12189-97;
-

-
37. Sahu A. *Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance*. Front Neuroendocrinol. 2003 Dec; 24(4):225-53;
 38. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. *Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome*. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2006;8(3):264–280;
 39. Klein I, Sanchez-Alavez M, Tabarean I, Schaefer J, Holmberg KH, Klaus J, Xia F, Marcondes MC, Dubins JS, Morrison B, Zhukov V, Sanchez-Gonzalez A, Mitsukawa K, Hadcock JR, Bartfai T, Conti B. *AdipoR1 and 2 are expressed on warm sensitive neurons of the hypothalamic preoptic area and contribute to central hyperthermic effects of adiponectin*. Brain Res. 2011 Nov 14;1423:1-9;
 40. Kang EH, Lee YJ, Kim TK. *Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage*. Arthritis Research & Therapy. 2010;p. R231;
 41. Yamauchi T, Kadowaki T. *Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases*. Int J Obes (Lond) 2008;32(suppl 7):S13–S18;
 42. Kadowaki T, Yamauchi T. *Adiponectin and adiponectin receptors*. Endocrine Reviews. 2005;26(3):439–451;
 43. K. W. Frommer, B. Zimmermann, F. M. P. Meier. *Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis*, Arthritis and Rheumatism, vol. 62, no. 10, pp. 2886–2899, 2010;
 44. Constantino M, Filippelli A. *Knee osteoarthritis and SPA therapy: assessment of joint function and quality of life*. Clin Ter. 2011;162(2):e51-7;
 45. Ceccarelli F, Perricone C, Alessandri C, Modesti M, Iagnocco A, Croia C, Di Franco M, Valesini G. *Exploratory data analysis on the effects of non pharmacological treatment for knee osteoarthritis*. Clin Exp Rheumatol. 2010 Mar-Apr;28(2):250-3;
 46. Fraioli A, Serio A, Mennuni G, Ceccarelli F, Petraccia L, Fontana M, Grassi M, Valesini G. *Efficacy of mud-bath therapy with Mineral Water from the Sillene spring at Italy's Chianciano Spa for osteoarthritis of the knee: a clinical statistical study*. Rheumatol Int. 2011 Oct;31(10):1333-40;
 47. Kiliçoğlu O, Dönmez A, Karagülle Z, Erdoğan N, Akalan E, Temelli Y. *Effect of balneotherapy on temporospatial gait characteristics of patients with osteoarthritis of the knee*. Rheumatol Int. 2010 Apr;30(6):739-47;
-

-
48. Yurtkuran M, Yurtkuran M, Alp A, Nasircilar A, Bingöl U, Altan L, Sarpdere G. *Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis*. Rheumatol Int. 2006 Nov;27(1):19-27;
 49. Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. *Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders--facts and controversies*. Biochem Med (Zagreb). 2012;22(1):63-75;
 50. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients*. Clin Exp Rheumatol. 2008 Sep-Oct;26(5):814-9.

