

## The role of some adipokines as a marker in the early diagnostics of the arterial hypertension in overweight and obese children

S. Cojocari

Department of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology  
29/1, N. Testemitsanu Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: [svetlanacojocari@rambler.ru](mailto:svetlanacojocari@rambler.ru). Manuscript received November 22, 2012; accepted April 15, 2013

### Abstract

For a long time the adipose cell was considered to be inert in respect to its secretory function and having an almost exclusive role in storing lipids. But the recent investigation has shown that it has the ability of secreting many active substances (adipokines, cytokines) which through different pathogenic mechanisms cause the development of arterial hypertension, insulin resistance, satiety disorder, inflammation, endothelial dysfunction, etc. The article focuses on some of adipokines, involving a short review of accessible information from nowadays sources. The investigation ascertains the importance of adiponectine, leptine and tumor necrosis factor ( $\alpha$ -TNF) as informative biomarkers to early diagnostics of arterial hypertension, obesity and metabolic disorders in children with these diseases. Therefore including in the list of tests for these children such noninvasive diagnostic methods as the determination of serum of adipokine (leptine, adiponectine), as well as testing the chronic inflammation marker ( $\alpha$ -TNF) will help in preclinical diagnosing of these pathologies. Thus, taking early measures in prophylaxis and treatment will allow us to reduce the rates of health disorders and mortality from cardio-vascular diseases in adults.

**Key words:** arterial hypertension, children, informative markers, adipokine, overweight, obesity.

## Реферат

Жировая клетка долгое время считалась инертной с точки зрения своей активности и, в то же время, играющей почти исключительную роль в хранении липидов. Однако, в последние десятилетия была открыта ее способность выделять множество активных веществ (адипокины, цитокины), которые действуя посредством различных патогенетических механизмов, вызывают развитие артериальной гипертензии, инсулинорезистентность, нарушение чувства насыщаемости, функции эндотелия, воспаление и т. п. Выделены только некоторые из адипокинов, краткий обзор информации о которых имеется в современной литературе. Автор приходит к заключению о значительной роли адипонектина, лептина и фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО) в качестве информативных биомаркеров для ранней диагностики артериальной гипертензии, ожирения и нарушений метаболических обменов у детей с такими нарушениями, как артериальная гипертензия, ожирение и избыточная масса тела. Таким образом, включение в программу исследования у этих детей таких методов неинвазивной диагностики, как определение сывороточного уровня лептина, адипонектина, а также фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО), будут способствовать установке диагноза на доклинической стадии заболевания, а ранние меры профилактики и лечения позволят снизить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дети, информативные биомаркеры, адипокины, избыточный вес, ожирение.

## Întroducere

Adipocitul sintetizează peste 50 de substanțe diferite, unele adipokine, cum ar fi leptina și adiponectina, au fost studiate și în contextul controlului tensiunii arteriale, iar alte citokine, pot contribui la inflamația cronică și rezistența la insulină, crescând dovezile care sugerează că producția aberantă și eliberarea acestor factori din adipocit, contribuie la prevalența înaltă a hipertensiunii arteriale în populația obeză [1].

## Leptina

Leptina (din greacă: leptos – subțire), este un hormon constituit din 167 de aminoacizi, secretat în sânge aproape exclusiv de către adipocite în funcție de masa țesutului adipos, controlează aportul alimentar și consumul de energie. Receptorii leptinici sunt situați preponderent în hipotalamusul mediobasal, nucleele arcuate, ventromediale și dorsomediale. Prin intermediul receptorilor din aceste nuclee hipotalamice, leptina scade aportul alimentar și crește consumul de energie. Mediarea creșterii cheltuielilor energetice de către leptină rezultă din creșterea fluxului eferent al sistemului nervos simpatic. Prin urmare, mutațiile genetice, fie ale leptinei sau ale receptorilor săi conduc la dezvoltarea obezității [1]. Receptorii leptinici fac parte din clasa I, familia receptorilor de citokine, izoforma Ob-Rb este exprimată în hipotalamus și mediază efectul anorectic al leptinei. Alte izoforme ale receptorilor, cum ar fi, Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd și Ob-Rf sunt prezente în țesuturile periferice [2]. Studii clinice au examinat indicele leptinic liber (raportul dintre concentrația leptinei și receptorii solubili leptinici în plasmă), ca indicator al statutului prehipertensiv la subiecții normoponderali. Rezultatele studiului au demonstrat că indicele leptinic poate oferi o valoare de prognostic față de hipertensiunea arterială și evenimentele cardiovasculare, sugerând că leptina este capabilă să regleze tensiunea arterială [3]. Totodată, concentrația leptinei serice variază în diferite perioade ale vârstei, precum și în funcție de gen, greutatea corporală, iar normativele disponibile sunt destinate doar persoanelor cu vârsta de peste 18 ani. Aceste diferențe de sex, în opinia unor autori sunt asociate cu efectul stimulator al estrogenelor, progesteronului și efectului supresiv al androgenilor [4]. Astfel, un studiu care a inclus 357 de copii supraponderali (vârsta medie 9,5 ani), a constatat niveluri serice ale leptinei semnificativ legate de sex (media: fete 48,0 ng/ml, băieți 34,4 ng/ml;  $p = 0,003$ ); sexul feminin și indicele masei corporale (IMC) mai mare au fost semnificativ

și independent asociate cu valorile leptinei serice crescute [5]. Într-o altă cercetare efectuată pe un lot de 63 de copii obezi, prepubertari, de ambele sexe și un grup de control, format din același număr de copii normoponderali, s-a obținut o valoare medie a concentrației serice a leptinei mai mică decât în studiul precedent, însă, de asemenea, semnificativ mai mare la copiii obezi ( $19,9 \pm 7,4$  ng/ml), vizavi de grupul de control ( $7,9 \pm 5,1$  ng/ml) [6].

Leptina reflectă masa țesutului adipos și este mult crescută în obezitate. Într-un studiu prospectiv de cohortă, care a inclus 268 de băieți și 251 de fete cu vârsta de 9-10 ani, urmăriți pe o perioadă de 3 ani, s-a demonstrat că valorile de referință ale leptinei, adiponectinei și IMC, înregistrate la vârsta de 9-10 ani, au corelat cu măsurările efectuate trei ani mai târziu. Totodată, valorile serice ale adiponectinei au scăzut, iar valorile leptinei au crescut la copiii ale căror IMC s-a majorat în această perioadă [7]. Rezultate similare s-au obținut într-o altă cercetare, care a înrolat 3505 copii, cu vârsta cuprinsă între 6-18 ani, 1722 de fete și 1783 de băieți, constatând creșterea concentrației leptinei și scăderea adiponectinei serice paralel cu gradul obezității, ambele fiind influențate de pubertate, iar obezitatea centrală având un efect aditiv asupra nivelului leptinei [8]. Totodată, autorii unui alt studiu, care a inclus 86 de copii supraponderali și obezi au înregistrat în 53% din cazurile investigate leptinorezistență. Indiferent de tipul de depunere a grăsimii s-a constatat o corelație semnificativă statistic între leptină și IMC, circumferința taliei și circumferința șoldurilor [4].

După cum s-a demonstrat anterior, concentrația leptinei plasmatică este elevată la persoanele obeze, însă, unele studii indică faptul că leptina serică este crescută la subiecții hipertensivi, independent de greutatea corporală. Astfel, un studiu, care a inclus 3505 copii chinezi, cu vârsta între 6-18 ani, a demonstrat rolul leptinei și adiponectinei ca biomarkeri informativi de risc pentru obezitate, sindrom metabolic, profiluri metabolice anormale la copiii cu greutate normală [8]. Rezultate similare s-au obținut și într-o altă cercetare, care a înrolat 321 de copii (din ei 200 de băieți și 121 de fete normoponderale) și 109 băieți și 212 fete obeze, cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani, constatând în analizele de regresie, că nivelurile majorate ale leptinei au fost predictive pentru factorii de risc cardiovascular, atât în grupul cu greutate normală cât și la subiecții obezi. Un nivel ridicat al leptinei a servit

drept factor de predicție a prezenței sindromului metabolic în ambele loturi. Prin urmare, autorii concluzionează că leptina este cel mai sensibil indicator pentru estimarea factorilor de risc cardiovascular și prezenței sindromului metabolic [9].

Totodată, riscul crescut de boli cardiovasculare la persoanele obeze, fac adipokinele, inclusiv, leptina un instigator atractiv de ateroscleroză. În studiile *in vitro* pe animale au fost atribuite leptinei diferite proprietăți aterogene, inclusiv, stresul oxidativ crescut, insuficiența de vasorelaxare, creșterea trombozei. Există dovezi precum că leptina ar putea juca un rol etiologic în bolile cardiovasculare prin stimularea inflamației vasculare, stres oxidativ și hipertrofia musculaturii netede vasculare [10]. Într-un studiu prospectiv mare, leptina a fost asociată independent cu un risc crescut de boli coronariene [11]. Doze mari de leptină contribuie la creșterea excreției de  $\text{Na}^+$  în termen scurt, parțial, prin scăderea activității  $\text{Na}/\text{K}$  ATP-azei renale (pompa de sodiu). Acest efect este mediat de fosfatidilinozitol 3-kinază (PI3K). Spre deosebire de creșterile acute, creșterea cronică a nivelului de leptină în plasmă, observată la pacienții cu sindrom metabolic, afectează excreția renală de  $\text{Na}^+$ , care este asociată cu creșterea activității renale a  $\text{Na}/\text{K}$ -ATP-azei [2]. Totodată, leptina modulează răspunsul imun T-celular, stimulează proliferarea celulelor T-helper și potențează producția de citokine proinflamatorii: secreția factorului necrozei tumorale, interleukinelor 2 și 6, precum și CRP în hepatocitele umane [12]. Astfel, leptina, prin citokinele proinflamatorii, ar putea contribui la disfuncția endotelială, ateroscleroză și rezistența la insulină în starea de hiperleptinemie.

#### Adiponectina

Adiponectina este o altă proteină plasmatică, derivată din adipocit, care a fost descoperită în anul 1995, fiind compusă din 244 de resturi de aminoacizi, cu o structură omoloagă cu cea a colagenului VII și X (domeniul N-terminal) și a complementului Cq1 (domeniul globular). În circulație se găsește sub formă de oligomer sau multimer, forma majoră se consideră a fi cea de multimer. Diferiți oligomeri adiponectinici dețin funcții distincte biologice. Cele mai multe efecte ale adiponectinei insulinsensibilizante au fost legate de izoenzima HMW, întrucât la efectele centrale ale adiponectinei contribuie izoformele hexamer și trimer. Unele studii au demonstrat oligomerul HMW invers asociat cu riscul de diabet, independent de adiponectina totală, fiind și responsabil pentru sindromul metabolic [13].

Adiponectina își exercită efectele prin intermediul receptorilor transmembranari de două tipuri (AdipoR1 și AdipoR2). AdipoR1 este predominant exprimat în mușchii scheletici, cu o preferință pentru legarea de adiponectină globulară, iar AdipoR2 se află predominant în ficat [12]. Concentrația plasmatică a adiponectinei la persoanele adulte este cuprinsă între 3-30  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , fiind o proteină antiinflamatoare, insulinosensibilizantă și antiaterogenă, secretată exclusiv de către adipocite [8]. Principalele efecte ale adiponectinei sunt: reglarea metabolismului glucozei, îmbunătățirea sensibilității la insulină, reducerea leziunilor aterosclerotice, inhibarea adeziunii monocitelor la celulele endoteliale, suprimarea transformării în celule spumă a macrofagelor, scăderea prolifera-

rării și migrării celulelor musculare netede [14]. Se raportează capacitatea adiponectinei de îmbunătățire a sensibilității la insulină prin creșterea cheltuielilor energetice și oxidarea acizilor grași, prin AMP activarea protein kinazei (AMPK), precum și prin creșterea expresiei genelor țintă PPAR $\alpha$ , cum ar fi: CD36, acil-coenzim oxidaza și decuplarea proteinei 2 [12]. De asemenea, adiponectina crește producția de NO endotelial, sporind astfel vasodilatația și inhibarea agregării plachetare. Adiponectina influențează remodelarea cardiacă și se crede că ar avea un efect protector asupra prejudiciului cardiac ischemic/reperfuzie. Studiile anterioare au stabilit rolul protectiv al adiponectinei împotriva hipertensiunii arteriale printr-un mecanism endotelial dependent. Adiponectina promovează vasodilatația endotelial dependentă, iar aceste efecte sunt diminuate de obezitate [1, 14]. Unele cercetări au analizat relația dintre adiponectină și hipertensiunea arterială la copii. Astfel, un mic studiu realizat pe 41 de adolescenți obezi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, a constatat niveluri serice mai mici ale adiponectinei totale asociată cu valori majorate ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice, obținute la monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 de ore [15]. Rezultate similare au fost obținute de un alt studiu, care a inclus 68 de copii de sex feminin (vârsta  $16,1 \pm 1,8$  an), constatând corelarea semnificativă a nivelurilor adiponectinei serice, atât cu tensiunea arterială sistolică, cât și cu tensiunea arterială diastolică. În modele liniare de regresie, cu ajustarea pentru vârstă și alți factori antropometrici sau metabolici, doar tensiunea arterială sistolică a fost independent legată de nivelurile plasmatică ale adiponectinei. Prin urmare, autorii au constatat că tensiunea arterială sistolică este invers proporțională cu adiponectinemia, independent de alte variabile ale sindromului metabolic și alți factori de risc cardiovascular la adolescentele sănătoase. Acest fapt întărește rolul potențial al adiponectinei în fiziopatologia sindromului metabolic și bolilor coronariene [16]. Deși mecanismele, prin intermediul cărora hipoadiponectinemia influențează tensiunea arterială, nu sunt complet înțelese, se discută, în ultimul timp, implicarea următoarelor mecanisme: activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron, disfuncția endotelială și activitatea crescută a sistemului nervos simpatic. Dovezile pentru rolul adiponectinei în reglementarea activității sistemului nervos simpatic se limitează la studiile, care demonstrează că injectarea acută de adiponectină reduce activitatea renală a sistemului nervos simpatic și valorile tensiunii arteriale [12, 14]. Nivelurile adiponectinei sunt mai mici la copiii și adolescenții obezi, în timp ce markerii de inflamație și citokinele proinflamatorii sunt mai mari. Hipoadiponectinemia poate contribui la inflamația cronică sistemică asociată cu obezitatea din copilărie. Astfel, un studiu care a inclus un grup multiethnic din 589 de copii și adolescenți obezi a demonstrat un nivel scăzut de adiponectină asociat, nu numai cu niveluri elevate ale CRP (proteinei C-reactive), dar și cu componentele sindromului metabolic. Prin urmare, conform autorilor, adiponectina poate fi unul dintre semnalele care leagă inflamația și obezitatea, putând funcționa și ca un biomarker al sindromului metabolic din copilărie [17]. Totodată, concentrația plasmatică a adiponectinei este scăzută

nu numai la pacienții obezi și hipertensivi, dar și la cei cu diabet zaharat tip 2, la persoanele cu rezistență la insulină și cu dislipidemie. O cohortă pediatrică mediteraneană, care a cuprins 1138 de copii sănătoși (vârsta medie  $11,2 \pm 0,7$  ani) prin analiza de regresie a demonstrat că adiponectina ( $\beta = -0,501$ ,  $p = 0,003$ ) și leptina ( $\beta = 0,184$ ,  $p < 0,0001$ ) prezic independent caracteristicile sindromului metabolic [18]. Rezultatele unui alt studiu, efectuat pe un lot de 79 de copii obezi, cu vârsta de 10-18 ani și 35 de copii sănătoși (grupul de control) au constatat la fetele obeze cu insulinorezistență o concentrație mai mare a leptinei, în comparație cu fetele obeze fără insulinorezistență ( $p < 0,05$ ) și o concentrație mai mică a adiponectinei a fost prezentă la copiii cu insulinorezistență și sindrom metabolic ( $p < 0,05$ ). În acest studiu s-a observat o relație legată de sex între leptina plasmatică și insulinorezistență. Hipoadiponectinemia a corelat cu tulburările metabolice, independent de IMC [19].

În afară de acțiunile periferice, adiponectina posedă efecte centrale în reglementarea homeostaziei de energie. Astfel, adiponectina a fost prezentă în lichidul cefalorahidian, în mare parte, sub formă de trimer și hexamer, în contrast cu distribuția adiponectinei în ser, care constă într-o masă moleculară mai mare. Prin urmare, se presupune că adiponectina sporește aportul alimentar prin creșterea activității hipotalamice a AMPK, în condiții de repaus alimentar [20].

#### TNF- $\alpha$ (factorul necrozei tumorale)

Mecanismul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale este extrem de complex. Relația obezitate-inflamație este unul dintre probabili factori responsabili pentru hipertensiunea arterială [14]. La mijlocul anilor 1990, a fost descris TNF, o citokină proinflamatoare a cărei expresie este crescută în țesutul adipos la obezi. Această citokină este produsă, în principal, de macrofagele țesutului adipos, precum și de către înseși adipocite [12, 14]. Există o relație între TNF- $\alpha$  și efectul lipoprotein lipazei, care este responsabilă pentru descompunerea trigliceridelor circulante și a colesterolului cu densitate foarte scăzută. În sindromul metabolic, există o creștere a expresiei TNF- $\alpha$  în macrofage și o scădere a activității lipoprotein lipazei, cauzând astfel hipertrigliceridemie. TNF- $\alpha$  induce rezistență la insulină prin diminuarea activității tirozin kinazei receptorilor insulinici și fosforilarea serinică a substratului 1 insulinic, care convertește această proteină într-un inhibitor al receptorilor de insulină în țesutul adipos. De asemenea, TNF- $\alpha$  joacă un rol important în stimularea expresiei altor mediatori inflamatori, cum ar fi IL-6, și reduce expresia mediatorilor antiinflamatori, cum ar fi adiponectina. TNF- $\alpha$  activează, de asemenea, transcrierea factorului nuclear kappa beta (NF- $\kappa\beta$ ), care induce modificări inflamatorii în peretele vascular [14].

#### Concluzii

Prin urmare, includerea în programul de examinare a copiilor hipertensivi, supraponderali și obezi aprecierea leptinei, adiponectinei și TNF $\alpha$  va condiționa recunoașterea hipertensiunii arteriale esențiale și a complicațiilor definite de aceasta, la etape preclinice, contribuind astfel, la inițierea pre-

coce a măsurilor de profilaxie și tratament, reducând astfel din morbiditatea și mortalitatea prin patologii cardiovasculare.

#### References

1. Yiannikouris Frederique, Gupte Manisha, Putnam Kelly, et al. Adipokines and Blood Pressure Control. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(2):195-200.
2. Betowski Jerzy. Leptin and the Regulation of Renal Sodium Handling and Renal Na<sup>+</sup>-Transporting ATPases: Role in the Pathogenesis of Arterial Hypertension. *Current Cardiology Reviews.* 2010;6:31-40.
3. Thomopoulos C, Papadopoulos DP, Papazachou O, et al. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects: a cross-sectional study. *Hypertension.* 2009;53:965-972.
4. Mynalova NN, Sundukova EL, Rovda YuI. Hiperleptinemia i ee kliniko-metabolicheskie assotsiatsii pri sindrome insulinorezistentnosti i detei i podrostkov [Hyperleptinemia and its clinic-metabolic associations in case of insulin resistant syndrome in children and teenagers]. *Pediatriya [Pediatrics].* 2009;88(6):6-13.
5. Antunes Henedina, Santos Cristina, Carvalho Susana. Serum leptin levels in overweight children and adolescents. *British Journal of Nutrition.* 2009;101:1262-1266.
6. Aygun Denizmen, Gungor Serdal, Ustundag Bilal, et al. Proinflammatory Cytokines and Leptin Are Increased in Serum of Prepubertal Obese Children. *Mediators of Inflammation.* 2005;3:180-183.
7. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, et al. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study. *Cardiovascular Diabetology.* 2009;8:30.
8. Jie Mi, Munkonda Mercedes Nancy, Ming Li, et al. Adiponectin and Leptin Metabolic Biomarkers in Chinese Children and Adolescents. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Obesity.* 2010. Article ID 892081.
9. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, et al. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circulation Journal.* 2008;72(11):1874-1878.
10. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation.* 2008;117:3238-3249.
11. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001;104:3052-3056.
12. Rasouli Neda, Kern Philip A. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(Suppl 1):S64-S73.
13. Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med.* 2008;149:307-316.
14. Barbosa José Augusto A, Rodrigues Alexandre B, Mota Cleonice Carvalho C, et al. Cardiovascular dysfunction in obesity and new diagnostic imaging techniques: the role of noninvasive image methods. *Vascular Health and Risk Management.* 2011;7:287-295.
15. Shatat IF, Freeman KD, Vuguin PM, et al. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr Res.* 2009;65:691-695.
16. Kuo-Chin Huang, Chi-Ling Chen, Lee-Ming Chuang, et al. Plasma Adiponectin Levels and Blood Pressures in Nondiabetic Adolescent Females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4130-4134.
17. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4415-23.
18. Papoutsakis C, Yannakoulia M, Ntalla I, et al. Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation-derived criteria and associations with adiponectin and leptin. *Metabolism.* 2012;61(2):140-5.
19. Chrzanowska J, Zubkiewicz-Kucharska A, Noczyńska A. Adipocytokines concentration and metabolic parameters in obese children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2011;17(3):145-51.
20. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.* 2007;6:55-68.