

## ROLUL LEPTINEI ŞI ADIPONECTINEI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ASOCIATĂ OBEZITĂȚII LA COPII

Svetlana COJOCARI – dr. şt. med.,  
Nelea MĂTRĂGUNĂ – dr. şt. med., conf. cercetător,  
Lilia BICHI-THOREAC – cercetător ştiinţific.

IMSP Institutul de Cardiologie  
e-mail: cojocarismetlana@gmail.com

### Rezumat

Creşterea prevalenţei obezităţii la nivel mondial justifică investigarea rolului adipokinelor ca biomarkeri de diagnostic precoce a bolilor cardiovasculare şi metabolice. Scopul studiului a fost determinarea dereglărilor hormonal-metabolice asociate obezităţii şi elucidarea rolului adipokinelor în realizarea hipertensiunii arteriale (HTA) la copiii obezi. Material şi metode: Lotul general de cercetare a inclus 218 copii supraponderali/obezi, vârsta 10-18 ani ( $n = 108$  hipertensivi şi  $110 =$  normotensivi). SM (IDF, 2007) s-a diagnosticat la 46 (21,10%) copii. Adiponectina şi leptina serică s-a apreciat prin metoda ELISA. Rezultate: Valoarea serică a adiponectinei s-a apreciat mai mică ( $5,8 \pm 0,12$  ng/ml vs  $7,1 \pm 0,18$  ng/ml şi  $11,0 \pm 0,33$  ng/ml;  $p < 0,001$ ), iar cea a leptinei mai mare ( $15,8 \pm 0,66$  ng/ml vs  $11,5 \pm 0,51$  ng/ml şi  $7,9 \pm 0,23$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) la copiii hipertensivi, faţă de cei normotensivi şi lotul martor. Însă cele mai mici valori ale adiponectinei ( $5,2 \pm 0,16$  vs  $6,8 \pm 0,13$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) şi mai mari ale leptinei ( $20,5 \pm 0,95$  vs  $11,7 \pm 0,39$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) s-au constatat la copiii cu SM faţă de cei fără SM. Leptina a corelat pozitiv cu IMC ( $r = +0,68$ ,  $p < 0,001$ ), CA ( $r = +0,75$ ,  $p < 0,001$ ) şi TAS ( $r = +0,49$ ,  $p < 0,001$ ), iar adiponectina a corelat negativ cu IMC ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ), CA ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ), TAS ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,001$ ) şi markerii proinflamatorii: TNF- $\alpha$  ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,001$ ), hs-PCR ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,001$ ).

**Concluzie:** Am constatat că nivelele serice mărite ale leptinei şi scăzute ale adiponectinei pot juca un rol important în realizarea HTA şi SM la copiii obezi şi pot servi drept biomarkeri ai acestora.

**Cuvinte-cheie:** adipokine, hipertensiune arterială, obezitate, copii.

### Summary. The role of leptin and adiponectin in the arterial hypertension associated with obesity in children

Increase in prevalence of the obesity at the world level determines the necessity of investigation of the role of adipokines, as the biomarkers, in early diagnostics of cardiovascular and metabolic diseases. The aim of the investigation was to determine hormonal and metabolic disorders associated with obesity and to elucidate the role of the adipokines in the realization of arterial hypertension at children with obesity. Material and methods. The group investigated included 218 children with overweight/obesity, at the age of 10-18 years ( $n = 108$  hypertensive and  $110 =$  normotensive). MS (IDF, 2007) was diagnosed at 46(21,1%) children. Serum adiponectin and leptin were determined using the method

ELISA. Results: The serum value of adiponectin turned out to be lower ( $5,8 \pm 0,12$  ng/ml vs  $7,1 \pm 0,18$  ng/ml și  $11,0 \pm 0,33$  ng/ml;  $p < 0,001$ ), but the value of leptin higher ( $15,8 \pm 0,66$  ng/ml vs  $11,5 \pm 0,51$  ng/ml și  $7,9 \pm 0,23$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) at the hypertensive children as compared to normotensive and the control group. However, the lower values of adiponectin ( $5,2 \pm 0,16$  vs  $6,8 \pm 0,13$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) and higher of leptin ( $20,5 \pm 0,95$  vs  $11,7 \pm 0,39$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) were revealed at children with MS as compared with the ones without MS. The leptin had positive correlation with BMI ( $r = +0,68$ ,  $p < 0,001$ ), AC ( $r = +0,75$ ,  $p < 0,001$ ) and SAP ( $r = +0,49$ ,  $p < 0,001$ ), but adiponectin had negative correlation with BMI ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ), AC ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ), SAP ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,001$ ) and proinflammatory markers: TNF- $\alpha$  ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,001$ ), hs-CRP ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** We stated that the increased values of leptin and low ones of adiponectin can have an important role in the realization of arterial hypertension and metabolic syndrome at children with obesity and can serve as a proving biomarkers of them.

**Key words:** adipokine, arterial hypertension, obesity, children.

### Резюме. Роль лептина и адипонектина в развитии артериальной гипертензии у детей с ожирением

Мировое увеличение распространённости ожирения оправдывает изучение роли адипокинов как биомаркеров ранней диагностики сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Целью данного исследования было определение гормонально-метаболических нарушений, связанных с ожирением и выяснение роли адипокинов в развитии АГ у детей с ожирением. Материал и методы: В исследование были включены 218 детей с избыточным весом/ожирением, в возрасте 10-18 лет (108 детей с АГ и 110 детей без АГ). Метаболический синдром (*IDF, 2007*) был диагностирован у 46 (21,1%) детей. Содержание адипонектина и лептинов крови определялось методом *ELISA*. Результаты: Уровень сывороточного адипонектина был ниже у детей с АГ ( $5,8 \pm 0,12$  нг/мл) по сравнению с детьми без АГ и группой контроля ( $7,1 \pm 0,18$  нг/мл и  $11,0 \pm 0,33$  нг/мл;  $p < 0,001$ ). В тоже время лептин был значительно выше у детей с АГ ( $15,8 \pm 0,66$  нг/мл) по сравнению с детьми без АГ ( $11,5 \pm 0,51$  нг/мл) и контрольной группой ( $7,9 \pm 0,23$  нг/мл;  $p < 0,001$ ). Тем не менее самые низкие значения адипонектина ( $5,2 \pm 0,16$  и  $6,8 \pm 0,13$  нг/мл;  $p < 0,001$ ) и более высокий уровень лептина ( $20,5 \pm 0,95$  и  $11,7 \pm 0,39$  нг/мл;  $p < 0,001$ ) были установлены у детей с МС по сравнению с детьми без МС. Выявлена положительная корреляция лептина с ИМТ ( $r = +0,68$ ,  $p < 0,001$ ), ОТ ( $r = +0,75$ ,  $p < 0,001$ ) и САД ( $r = +0,49$ ,  $p < 0,001$ ), тогда как адипонектин отрицательно коррелировал с ИМТ ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ), ОТ ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ), САД ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,001$ ). Также была выявлена отрицательная корреляция адипонектина с  $\alpha$  ФНО ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,001$ ) и hs-ЦРП ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,001$ ). Выводы: Высокий уровень сывороточного лептина и пониженный уровень адипонектина могут играть важную роль в развитии АГ и МС у детей с ожирением и могут быть использованы в качестве ранних диагностических биомаркеров данных заболеваний.

**Ключевые слова:** адипокины, артериальная гипертензия, ожирение, дети.

### Introducere

Celula adipoasă, considerată multă vreme inertă din punct de vedere secretor și cu rol aproape exclusiv de depozitare a lipidelor, și-a revelat în ultimele decenii capacitatea de a secreta mai multe substanțe biologice active – adipokine, cu rol de reglare a valorilor tensionale, a insulinoresistenței, sațietății, inflamației, funcției endoteliale etc. [1, 2]. Descoperirea acestora a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenice între componentele sindromului metabolic (SM), iar identificarea adipokinelor pe punctul de biomarkeri, care cuantifică activitatea metabolică a țesutului adipos, constituie calea cea mai oportună de a defini un fenotip de obezitate relevant pentru riscul cardiovascular [3, 4]. Însă modul în care acestea intervin în patogenia hipertensiunii arteriale (HTA) nu este încă definitivat, fiind necesare cercetări suplimentare pentru a demonstra legătura de cauzalitate.

**Scopul studiului** a fost determinarea dereglărilor hormonal-metabolice asociate obezității și elucidarea rolului adipokinelor în realizarea hipertensiunii arteriale la copiii obezi.

### Material și metode de cercetare

Lotul general de cercetare a inclus 218 copii supraponderali/obezi (vârsta 10-18 ani), care în funcție de valorile tensionale s-au divizat astfel: lotul I – 108 copii hipertensivi și lotul II – 110 copii normotensivi. Din motiv că nu sunt stabilite normative certe pentru adipokine la copii, valorile variind în funcție de gen, perioadele de creștere și dezvoltare ale copilului, am selectat și un lot martor din 50 copii normotensivi normoponderali de vârstă similară (26 băieți și 24 fete). SM (*IDF, 2007*) s-a diagnosticat la 46 (21,1%) din copiii incluși în cercetare. Adipokinele serice (leptina și adiponectina) s-au determinat prin metoda *ELISA*. S-a analizat profilul lipidic (colesterol total, HDL-C, LDL-C, trigliceride) și statutul glicemic (glicemia à jeun, insulina serică, indicele HOMA IR). Insulina serică s-a determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (*ECLIA*). Drept valori normale ale insulinei serice s-au considerat cele mai mici de  $15 \mu\text{U/ml}$ , *borderline* –  $15-20 \mu\text{U/ml}$  și majorate – mai mari de  $20 \mu\text{U/ml}$  [Williams CL et al., 2002]. Indexul HOMA IR s-a calculat prin formula: in-

sulina á jeun ( $\mu\text{U/ml}$ )  $\times$  glicemia á jeun ( $\text{mmol/l}$ )/22,5 [Козловой Л.В., 2008]. Drept valori de referință pentru indicele HOMA IR s-au considerat:  $<$  de 2,5 – normale, 2,5-3,5 – *borderline*,  $>$  de 3,5 – insulinorezistență [Keskin M. et al., 2005; Tresaco B. et al., 2005].

## Rezultatele cercetării

### Aspecte ale spectrului lipidic

Comparația trasată între caracteristicile metabolismului lipidic la copiii hipertensivi supraponderali/obezi și cele ale copiilor din lotul martor a relevat următoarele: copiii hipertensivi au avut media C-T de  $5,1 \pm 0,07$  mmol/l față de  $4,5 \pm 0,05$  mmol/l la lotul martor ( $p < 0,001$ ); media LDL-C –  $2,8 \pm 0,07$  mmol/l față de  $1,7 \pm 0,04$  mmol/l la lotul martor ( $p < 0,001$ ); media HDL-C –  $1,3 \pm 0,03$  mmol/l, față de  $1,8 \pm 0,02$  mmol/l la lotul martor ( $p < 0,001$ ), iar media pentru TG serice de  $1,7 \pm 0,06$  mmol/l, față de  $1,0 \pm 0,04$  mmol/l la lotul martor ( $p < 0,001$ ).

Confruntând valorile aceluiași parametri la copiii normotensivi supraponderali/obezi cu lotul martor, am constatat tendințe similare: media C-T a fost de  $4,7 \pm 0,07$  mmol/l față de  $4,5 \pm 0,05$  mmol/l la lotul martor ( $p < 0,01$ ); media LDL-C –  $2,4 \pm 0,08$  mmol/l față de  $1,7 \pm 0,04$  la lotul martor ( $p < 0,001$ ); media HDL-C –  $1,4 \pm 0,03$  mmol/l, față de  $1,8 \pm 0,02$  mmol/l la lotul martor ( $p < 0,001$ ), iar cea a TG a fost de  $1,4 \pm 0,05$  față de  $1,0 \pm 0,04$  mmol/l la lotul martor ( $p < 0,001$ ). Astfel, constatându-se valori majorate ale tuturor parametrilor analizați, exceptând valorile pentru HDL-C, atât la copiii hipertensivi, cât și cei normotensivi în raport cu valorile înregistrate la lotul martor, argumentul explicativ fiind prezența supraponderabilității sau obezitității.

Comparând loturile de cercetare între ele, după variabilele metabolismului lipidic, am obținut la copiii hipertensivi valori semnificativ statistice mai înalte ale tuturor parametrilor analizați, exceptând valorile pentru HDL-C, la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi (tabelul 1).

Prin urmare, cele mai pertinente dereglări ale metabolismului lipidic s-au diagnosticat la copiii care au asociat la supraponderabilitate sau obezitate și HTA.

### Aspecte ale metabolismului glucidic, hiperinsulinemia/insulinorezistența

Pentru cuantificarea rezistenței la insulină există diverse instrumente – directe și indirecte. La adulți o valoare a indicelui HOMA IR de 2,5 este considerată drept indicator indirect al insulinorezistenței, dar o valoare de referință la copii nu a fost stabilită. Studiile efectuate au raportat valori ale HOMA IR la copii variind între 2,22 și 3,16 [5, 6]. Există și variații de vârstă ale insulinorezistenței. În perioada pubertății se poate aprecia o insulinorezistență tranzitorie, care se inițiază la debutul pubertății, atinge maximum la mijlocul ei și revine la valorile prepubertare după instalarea pubertății. Se consideră că nivelele crescute ale hormonului de creștere, hormonii sexuali și factorul de creștere *insulin-like* determină aceste variații fiziologice ale insulinorezistenței. Din aceste motive până la moment nu există valori de referință ale insulinemiei în funcție de vârstă, gen, rasă și statusul pubertar. Williams et al. (anul 2002) recomandă valorile insulinei  $<$  de  $15 \mu\text{U/ml}$  ca fiind normale,  $15-20 \mu\text{U/ml}$  – *borderline*, iar cele  $>$  de  $20 \mu\text{U/ml}$  ca majorate [7]. Acest fapt a motivat analizarea valorilor insulinei serice și indicelui HOMA IR în raport cu valorile lotului martor, precum și în funcție de vârstă și gen. Astfel, valori mai înalte ale insulinei serice am obținut la copiii hipertensivi, comparativ cu cei normotensivi, precum și în raport cu lotul martor ( $24,1 \pm 1,28$  vs  $15,5 \pm 0,78$  vs  $10,5 \pm 0,79 \mu\text{U/ml}$ ; toate  $p < 0,001$ ). Tendințe similare s-au constatat și pentru indicele HOMA IR ( $5,1 \pm 0,29$  vs  $3,3 \pm 0,19$  vs  $1,8 \pm 0,11$ ; toate  $p < 0,001$ ) (fig. 1).

Totodată, valorile insulinei serice au crescut cu vârsta, atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, obținându-se valori mai elevate la copiii hipertensivi cu vârsta  $>$  de 16 ani decât la copiii normotensivi și lotului

Tabelul 1

### Valorile medii ale parametrilor metabolismului lipidic în funcție de loturile cercetate

|       | Supraponderali sau obezi<br>(N=218) |     |      |                  |     |      | Lot martor<br>normotensivi<br>normoponderali<br>(N=50) |     |      | p 1,2  | p 1,3  | p 2,3  |
|-------|-------------------------------------|-----|------|------------------|-----|------|--------------------------------------------------------|-----|------|--------|--------|--------|
|       | cu HTA (N=108)                      |     |      | fără HTA (N=110) |     |      |                                                        |     |      |        |        |        |
|       | N                                   | M   | m    | N                | M   | m    | N                                                      | M   | m    |        |        |        |
| C-T   | 108                                 | 5,1 | 0,07 | 110              | 4,7 | 0,07 | 50                                                     | 4,5 | 0,05 | <0,01  | <0,001 | <0,01  |
| HDL-C | 108                                 | 1,3 | 0,03 | 110              | 1,4 | 0,03 | 50                                                     | 1,8 | 0,02 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| LDL-C | 108                                 | 2,8 | 0,07 | 110              | 2,4 | 0,08 | 50                                                     | 1,7 | 0,04 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| TG    | 108                                 | 1,7 | 0,06 | 110              | 1,4 | 0,05 | 50                                                     | 1,0 | 0,04 | <0,01  | <0,001 | <0,001 |

**Notă:** C-T – colesterol total (mmol/l), HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă (mmol/l), LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă (mmol/l), TG – trigliceride (mmol/l).



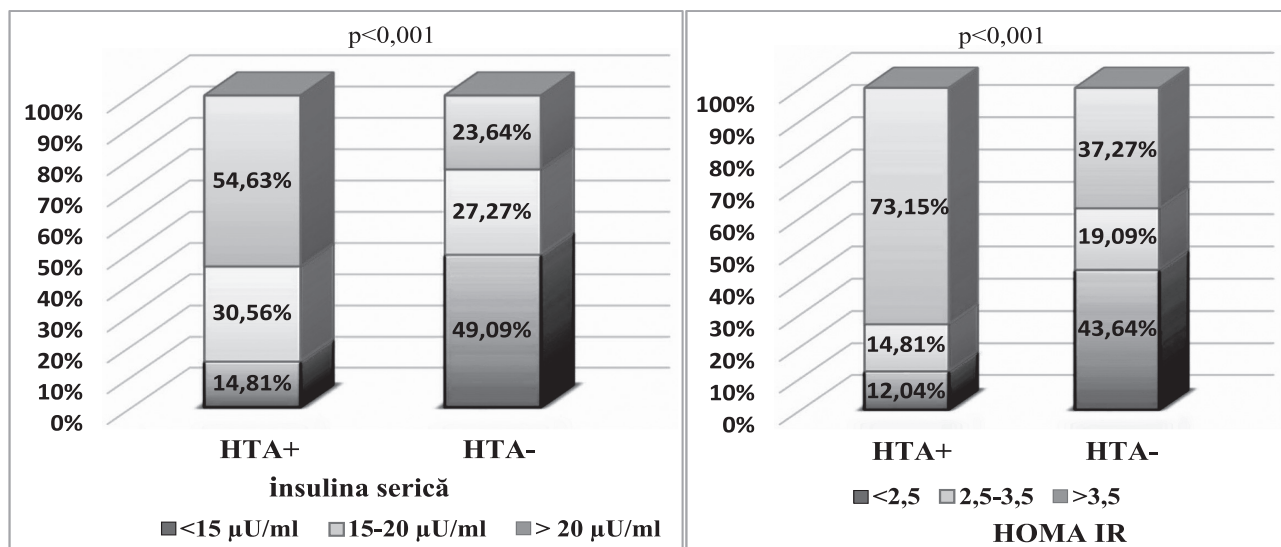


Fig. 2. Prezentarea comparativă a loturilor de cercetare în funcție de valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR

foșt înregistrate la 54,63% din copiii hipertensivi și la 23,64% din cei normotensivi ( $\chi^2=33,568$ ;  $p<0,001$ ). Tendințe similare s-au obținut și pentru indicele HOMA IR: 12,04% din copiii hipertensivi și 43,64% din cei normotensivi au avut un nivel al indicelui HOMA IR mai mic de 2,5. Valori între 2,5-3,5 au prezentat 14,81% din copiii hipertensivi și 19,09% din cei normotensivi, iar un indicele HOMA IR > de 3,5 s-a atestat la 73,15% din copiii hipertensivi și la 37,27% din cei normotensivi ( $p<0,001$ ). Datele obținute sunt reflectate în figura 2.

Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic cu IMC ( $r=+0,58$ , CA ( $r=+0,65$ ), valorile C-T ( $r=+0,37$ ), LDL-C ( $r=+0,42$ ), TG ( $r=+0,42$ ), GB ( $r=+0,23$ ), TAS ( $r=+0,48$ ;  $p<0,001$ ) și o corelație negativă cu valorile HDL-C ( $r=-0,48$ ;  $p<0,001$ ). Aceeași tendință s-a consemnat și pentru indicele HOMA IR – o corelație negativă cu valorile HDL-C ( $r=-0,49$ ) și una pozitivă cu IMC ( $r=+0,63$ ), CA ( $r=+0,65$ ), TAS ( $r=+0,45$ ;  $p<0,001$ ), valorile C-T ( $r=+0,37$ ), LDL-C ( $r=+0,45$ ), TG ( $r=+0,45$ ), GB ( $r=+0,46$ ) (tabelul 3).

Cele expuse sugerează că excesul ponderal se implică în modificarea glicemiei bazale, apariția hiperin-

sulinemiei/insulinorezistenței. Ponderea mai înaltă a acestor dereglări metabolice la copiii care au asociat la statutul de supraponderal sau obez și HTA, denotă faptul că hiperinsulinemia/insulinorezistența constituie o verigă de legătură patogenică între obezitate și HTA.

#### Aprecierea nivelului seric al leptinei, adiponec-tineiși al corelațiilor cu alți indicatori

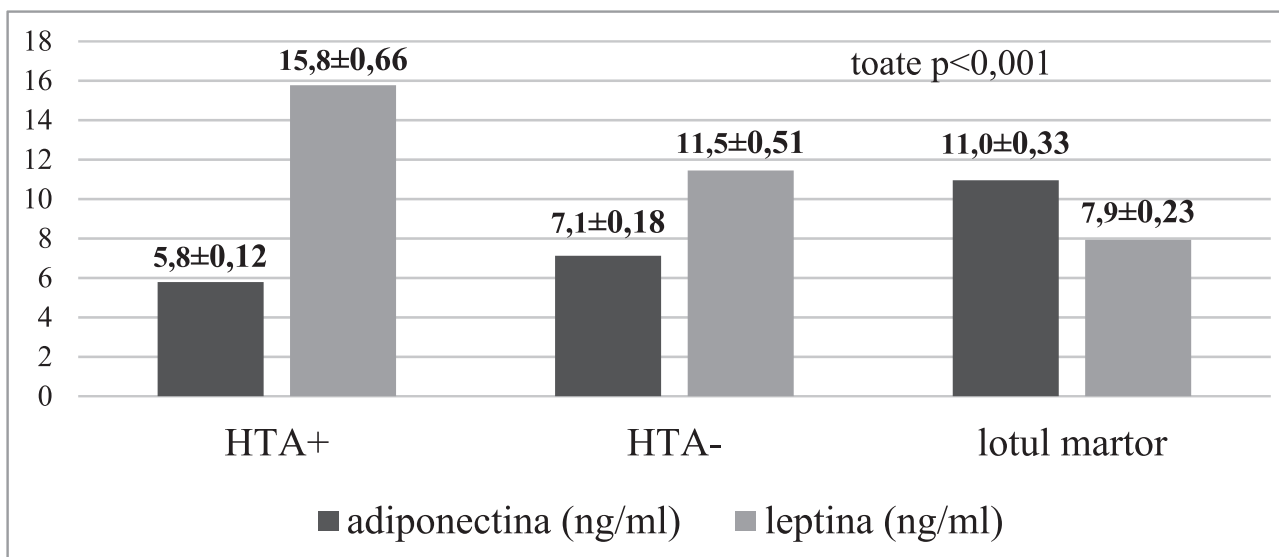
Analizând nivelul seric al adiponec-tinei la copiii cu vârsta de 10-18 ani, raportat la lotul martor, am obținut un nivel mai mic al acestuia la copiii supra-ponderali/obezi, atât hipertensivi ( $5,8\pm0,12$  ng/ml), cât și normotensivi ( $7,1\pm0,18$  ng/ml) față de lotul martor ( $11,0\pm0,33$  ng/ml) (toate  $p<0,001$ ). Evidențele sugerează că atât excesul ponderal, cât și HTA asociază nivele diminuate ale adiponec-tinei serice. Comparând loturile de cercetare între ele, am obținut o valoare mai mică a adiponec-tinei la copiii hipertensivi față de cei normotensivi ( $p<0,001$ ). Nivelul seric al leptinei – o altă adipokină cercetată, s-a obținut mai elevat la copiii supra-ponderali/obezi, atât hipertensivi ( $15,8\pm0,66$  ng/ml), cât și normotensivi ( $11,5\pm0,51$  ng/ml  $p<0,001$ ), comparativ cu lotul martor ( $7,9\pm0,23$  ng/ml;  $p<0,001$ ).

Tabelul 3

#### Corelația insulinei serice și a indicelui HOMA IR cu parametrii metabolici și valorile tensionale

| Variable |   | IMC    | CA     | TAS    | GB     | C-T    | LDL-C  | TG     | HDL-C  |
|----------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Insulina | r | +0,58  | +0,65  | +0,48  | +0,23  | +0,37  | +0,42  | +0,42  | -0,48  |
|          | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| HOMA IR  | r | +0,63  | +0,65  | +0,45  | +0,46  | +0,37  | +0,45  | +0,45  | -0,49  |
|          | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

**Notă:** IMC – indicele masei corporale, CA – circumferința abdomenului, TAS – tensiunea arterială sistolică, GB – glicemia bazală, C-T – colesterol total, HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă TG – trigliceride.



Totodată, valorile acesteia au fost mai înalte la copiii hipertensivi decât la cei normotensivi ( $p<0,001$ ), ceea ce indică că atât excesul ponderal, cât și HTA asociază un nivel majorat al leptinei serice (fig. 3).

Concentrația serică a adipokinelor la copii variază în funcție de vârstă, greutatea corporală, precum și în funcție de gen. Din acest motiv, până la vârsta de 18 ani nu sunt stabilite normative certe ale acestora.

Diferențele de gen, în opinia unor autori, sunt asociate cu efectul stimulator al estrogenilor, progesteronului și efectul supresiv al androgenilor [8]. În cercetarea efectuată cel mai înalt nivel seric al leptinei s-a obținut la copiii hipertensivi cu vârsta > de 16 ani ( $17,9 \pm 1,03$  ng/ml), față de copiii cu vârsta  $10 < 16$  ani ( $13,5 \pm 0,67$  ng/ml). Printre copiii normotensivi un nivel seric mai înalt al leptinei s-a constatat, de asemenea, la cei cu vârsta

Tabelul 4

### Valorile serice ale adipokinelor cercetate în funcție de lot vârstă și gen

|                                                                                                                                                            |                 |       | Supraponderali/obezi (N=218) |      |      |                  |      |      | Lotul martor<br>N=50 |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|------------------------------|------|------|------------------|------|------|----------------------|------|------|
|                                                                                                                                                            |                 |       | cu HTA (N=108)               |      |      | fără HTA (N=110) |      |      |                      |      |      |
|                                                                                                                                                            |                 |       | N                            | M    | m    | N                | M    | m    | N                    | M    | m    |
| Leptina (ng/ml)                                                                                                                                            | 10<16 ani       | 52    | 13,5                         | 0,67 | 58   | 9,7              | 0,66 | 25   | 7,3                  | 0,27 |      |
|                                                                                                                                                            | >16 ani         | 56    | 17,9                         | 1,03 | 52   | 13,4             | 0,70 | 25   | 8,5                  | 0,34 |      |
| F <sub>lot</sub> =41,85, p <sub>lot</sub> <0,001; F <sub>vârstă</sub> =32,93, p <sub>vârstă</sub> <0,001                                                   |                 |       |                              |      |      |                  |      |      |                      |      |      |
| Adiponectina (ng/ml)                                                                                                                                       | 10<16 ani       | 52    | 6,0                          | 0,20 | 58   | 8,0              | 0,24 | 25   | 9,6                  | 0,26 |      |
|                                                                                                                                                            | >16 ani         | 56    | 5,6                          | 0,15 | 52   | 6,1              | 0,20 | 25   | 12,3                 | 0,48 |      |
| F <sub>lot</sub> =144,95, p <sub>lot</sub> <0,001; F <sub>vârstă</sub> =4,40, p <sub>vârstă</sub> <0,05                                                    |                 |       |                              |      |      |                  |      |      |                      |      |      |
| Leptina (ng/ml)                                                                                                                                            | băieți<br>(ani) | 10<16 | 28                           | 12,7 | 1,02 | 30               | 8,5  | 0,70 | 13                   | 6,6  | 0,20 |
|                                                                                                                                                            |                 | >16   | 29                           | 15,2 | 1,26 | 28               | 11,9 | 0,89 | 13                   | 7,4  | 0,38 |
|                                                                                                                                                            | fetețe<br>(ani) | 10<16 | 24                           | 14,4 | 0,80 | 28               | 10,9 | 1,11 | 12                   | 8,2  | 0,41 |
|                                                                                                                                                            |                 | >16   | 27                           | 20,8 | 1,48 | 24               | 15,2 | 1,00 | 12                   | 9,8  | 0,31 |
| F <sub>lot</sub> =45,52, p <sub>lot</sub> <0,001; F <sub>vârstă</sub> =32,82, p <sub>vârstă</sub> <0,001, F <sub>gen</sub> =24,16, p <sub>gen</sub> <0,001 |                 |       |                              |      |      |                  |      |      |                      |      |      |
| Adiponectina<br>(ng/ml)                                                                                                                                    | băieți<br>(ani) | 10<16 | 28                           | 6,0  | 0,27 | 30               | 8,2  | 0,32 | 13                   | 9,1  | 0,26 |
|                                                                                                                                                            |                 | >16   | 29                           | 5,8  | 0,21 | 28               | 6,3  | 0,30 | 13                   | 11,6 | 0,69 |
|                                                                                                                                                            | fetețe<br>(ani) | 10<16 | 24                           | 6,0  | 0,29 | 28               | 7,8  | 0,37 | 12                   | 10,2 | 0,42 |
|                                                                                                                                                            |                 | >16   | 27                           | 5,4  | 0,22 | 24               | 5,9  | 0,27 | 12                   | 13,1 | 0,62 |
| F <sub>lot</sub> =144,40, p <sub>lot</sub> <0,001; F <sub>vârstă</sub> =4,38, p <sub>vârstă</sub> <0,05, F <sub>gen</sub> =0,01, p <sub>gen</sub> >0,05    |                 |       |                              |      |      |                  |      |      |                      |      |      |

> de 16 ani ( $13,4 \pm 0,70$  ng/ml), față de cei cu vârstă  $10 < 16$  ani ( $9,7 \pm 0,66$  ng/ml). Tendințe similare s-au consemnat și în lotul martor ( $>16$  ani –  $8,5 \pm 0,34$  vs  $10 < 16$  ani –  $7,3 \pm 0,27$  ng/ml). Diferențele în funcție de vârstă ( $F=32,93$ ,  $p<0,001$ ) și lot ( $F=41,85$ ;  $p<0,001$ ) au fost concludente statistic. Diferențe valide statistic s-au constatat și în funcție de gen ( $F=24,16$ ;  $p<0,001$ ). Fetițele hipertensive cu vârstă > de 16 ani ( $20,8 \pm 1,48$  ng/ml) au fost diagnosticate cu cele mai înalte valori serice ale leptinei, iar cele mai mici – s-au constatat la băieții lotului martor cu vârstă  $10 < 16$  ani ( $6,6 \pm 0,20$  ng/ml). În timp ce leptina a atins cele mai înalte valori serice la copiii hipertensivi cu vârstă > de 16 ani, adiponectina, o altă adipokină cercetată, a înregistrat la acești copii cele mai mici valori ( $5,6 \pm 0,15$  ng/ml), comparativ cu valorile consemnate la copiii normotensivi ( $6,1 \pm 0,20$  ng/ml) și lotului martor ( $12,3 \pm 0,48$  ng/ml) de vârstă similară. Printre copiii cu vârstă  $10 < 16$  ani s-au constatat aceleași tendințe – un nivel mai mic al adiponectinei la copiii hipertensivi ( $6,0 \pm 0,20$  ng/ml) față de cei normotensivi ( $8,0 \pm 0,24$  ng/ml) și lotului martor ( $9,6 \pm 0,26$  ng/ml). Diferențele constatate au avut semnificație statistică de lot ( $p<0,001$ ) și vârstă ( $p<0,05$ ), dar nu au avut semnificație statistică de gen ( $p>0,05$ ) (tabelul 4).

Prin urmare, nivelul seric al leptinei a crescut, în timp ce cel al adiponectinei a scăzut cu vârsta, ambele fiind influențate și de valorile tensionale. Leptina s-a apreciat mai înaltă la genul feminin, iar adiponectina s-a înregistrat fără diferențe semnificative de gen.

SM (după IDF) s-a diagnosticat la 21,10% din copiii incluși în cercetare. Copiii diagnosticați cu SM

s-au remarcat prin cele mai mici valori ale adiponectinei ( $5,2 \pm 0,16$  vs  $6,8 \pm 0,13$  ng/ml;  $p<0,001$ ), dar cele mai mari ale leptinei ( $20,5 \pm 0,95$  vs  $11,7 \pm 0,39$  ng/ml;  $p<0,001$ ) (fig.4).

Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin negativ, semnificativă statistic, între nivelul adiponectinei serice cu valorile C-T ( $r=-0,39$ ,  $p<0,001$ ), LDL-C ( $r=-0,55$ ,  $p<0,001$ ), TG ( $r=-0,46$ ,  $p<0,001$ ), IMC ( $r=-0,65$ ,  $p<0,001$ ), CA ( $r=-0,62$ ,  $p<0,001$ ), GB ( $r=-0,29$ ,  $p<0,001$ ), insulinei serice ( $r=-0,50$ ,  $p<0,001$ ) și una pozitivă cu valorile HDL-C ( $r=+0,62$ ,  $p<0,001$ ). Prezintă interes și corelația negativă, veridică statistică, a adiponectinei cu leptina serică ( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ) și markerii proinflamatori: TNF- $\alpha$  ( $r=-0,67$ ,  $p<0,001$ ), hs-PCR ( $r=-0,76$ ,  $p<0,001$ ). Cele relatate sugerează că hipoadiponectinemia contribuie la inflamația cronică sistemică la copiii supraponderali și obezi, se implică în modularea nivelelor serice ale markerilor proinflamatori și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.

Printre corelațiile urmărite între nivelul seric al leptinei cu parametrii evaluați pot fi remarcate interacțiuni de ordin pozitiv, semnificative statistic, cu IMC ( $r=+0,68$ ,  $p<0,001$ ), CA ( $r=+0,75$ ,  $p<0,001$ ), C-T ( $r=+0,49$ ,  $p<0,001$ ), LDL-C ( $r=+0,57$ ,  $p<0,001$ ), TG ( $r=+0,47$ ,  $p<0,001$ ), GB ( $r=+0,25$ ,  $p<0,001$ ), insulina serică ( $r=+0,69$ ,  $p<0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=+0,76$ ,  $p<0,001$ ) și hs-PCR ( $r=+0,73$ ,  $p<0,001$ ). Analiza corelativă a stabilit și o relație de ordin negativ, semnificativă statistic, între nivelul leptinei serice cu valorile HDL-C ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ ) și ale adiponectinei serice

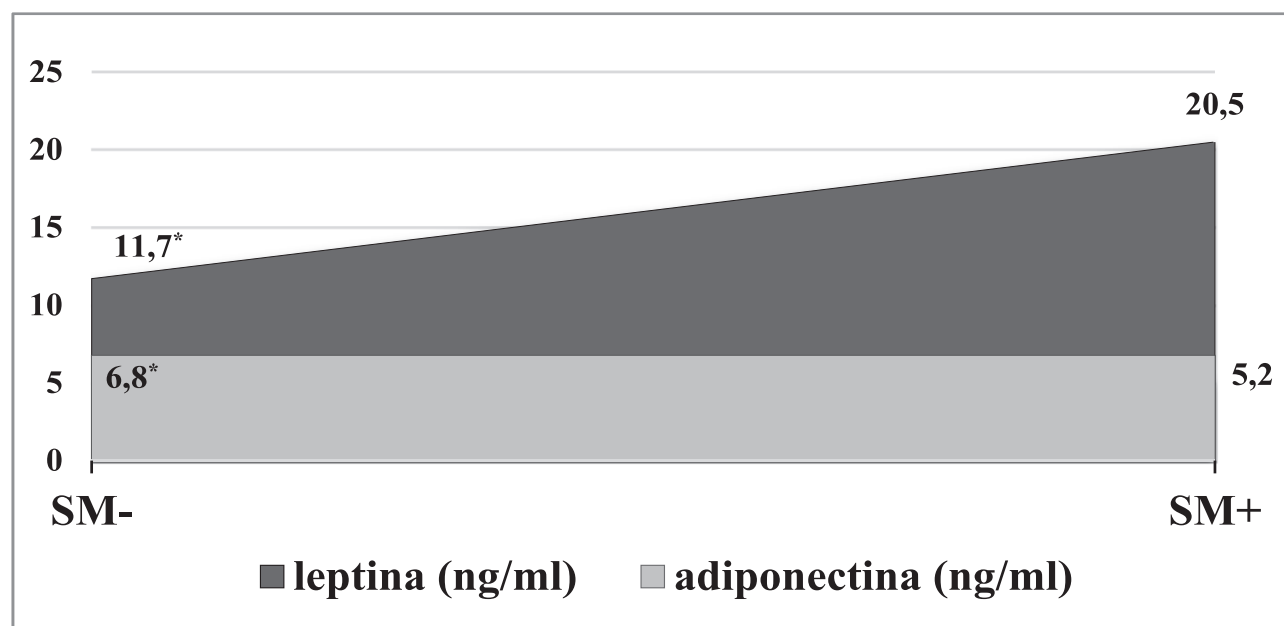


Fig. 4. Valorile adipokinelor și markerilor proinflamatori în funcție de loturile cercetate

Notă: \* $p<0,001$ .

Tabelul 5

**Corelațiile adipokinelor cu indicii obezității, valorile tensionale și parametrii biochimici**

| Variabile     | Adiponectina |        | Leptina |        |
|---------------|--------------|--------|---------|--------|
|               | r            | p      | r       | p      |
| IMC           | -0,65        | <0,001 | +0,68   | <0,001 |
| CA            | -0,62        | <0,001 | +0,75   | <0,001 |
| TAS           | -0,47        | <0,001 | +0,49   | <0,001 |
| TAD           | -0,33        | <0,001 | +0,37   | <0,001 |
| GB            | -0,29        | <0,001 | +0,25   | <0,001 |
| C-T           | -0,39        | <0,001 | +0,49   | <0,001 |
| HDL-C         | +0,62        | <0,001 | -0,51   | <0,001 |
| LDL-C         | -0,55        | <0,001 | +0,57   | <0,001 |
| TG            | -0,46        | <0,001 | +0,47   | <0,001 |
| Insulina      | -0,50        | <0,001 | +0,69   | <0,001 |
| TNF- $\alpha$ | -0,67        | <0,001 | +0,76   | <0,001 |
| hs-PCR        | -0,76        | <0,001 | +0,73   | <0,001 |

**Notă:** IMC – indicele masei corporale, CA – circumferința abdomenului, TAS – tensiunea arterială sistolică, TAD – tensiunea arterială diastolică, GB – glicemia bazală, C-T – colesterol total, HDL-C – lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C – lipoproteine cu densitate joasă, TG – trigliceride, TNF- $\alpha$  – factorul necrozei tumorale alfa, hs-PCR – proteina C reactivă înalt sensibilă.

( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ). De asemenea, prezintă interes și corelația pozitivă a leptinei și cea negativă a adiponectinei cu valorile TAS ( $r=+0,49$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,47$ ,  $p<0,001$ ) și TAD ( $r=+0,37$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,33$ ,  $p<0,001$ ), ambele semnificative statistic (tabelul. 5).

### Discuții

Obezitatea copilului a atins proporții epidemice la nivel mondial, fiind considerată un factor de risc pentru HTA esențială și tulburări metabolice. În etiopatogenia acesteia un rol important se atribuie funcției endocrine a țesutului adipos, care constă în secreția adipokinelor de către adipocite [9], unele dintre ele, cum ar fi leptina și adiponectina, au fost studiate și în contextul HTA și al tulburărilor metabolice asociate obezității. În cercetarea efectuată am investigat nivelul acestor adipokine la 218 copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani, divizați în funcție de valorile tensionale în lotul de hipertensivi – 108 copii și lotul de normotensivi – 110 copii.

În pofida faptului că ambele loturi de cercetare au întrunit copii supraponderali și obezi, cele mai pertinente dereglări în metabolismul lipidic au prezentat copiii care au asociat valori majorate ale tensiunii arteriale, ceea ce indică prezența unui profil mai aterosgen la acești copii.

Analizând nivelul seric al adipokinelor am obținut pentru leptină valori majorate, în raport cu lotul mar-tor ( $8,1\pm0,25$  ng/ml), la copiii supraponderali/obezi, atât hipertensivi ( $15,5\pm0,71$  ng/ml), cât și normoten-sivi ( $11,2\pm0,52$  ng/ml), indicând faptul că atât excesul

ponderal, cât și HTA asociază nivele majorate ale acesteia, însă cele mai înalte valori s-au obținut la copiii hipertensivi ( $p<0,001$ ). De remarcat și faptul că nivelul leptinei a crescut cu vârsta, valorile tensionale și IMC fiind cel mai înalt la copiii hipertensivi și de genul feminin. Rezultate similare s-au obținut și în alte studii. Într-o cercetare, la care au participat 357 copii supraponderali (vârsta medie 9,5 ani), s-a obținut un nivel seric al leptinei semnificativ legat de gen (media: fete 48,0 ng/ml, băieți 34,4 ng/ml;  $p=0,003$ ), genul feminin și IMC mai mare s-au asociat semnificativ și independent cu leptina serică crescută [10]. O valoare mai mică a leptinei vizavi de studiul precedent însă, de asemenea, semnificativ mai mare la copiii obezi ( $19,9\pm7,4$  ng/ml), față de grupul de control ( $7,9\pm5,1$  ng/ml), s-a obținut și într-o altă cercetare la care au participat 63 de copii obezi, prepubertari de ambele genuri și un grup de control din același număr de copii normoponderali [11]. Însă alte cercetări indică faptul că leptina este elevată la subiecții hipertensivi independent de greutatea corporală. Galletti și Asferg, efectuând independent cercetări prospective, au constatat că concentrația plasmatică a leptinei prezice independent debutul HTA [12, 13]. Mecanismele prin intermediul cărora leptina crește valorile tensionale sunt insuficient elucidate în literatura de specialitate. Creșterea fluxului simpatic constituie unul dintre aceste mecanisme. Leptina activează sistemul nervos simpatic, atât la nivel central, mediat prin efecte asupra hipotalamusului, cât și prin acțiuni periferice locale. Creșterea activității sistemului simpatic renal rezidă în retenție de sodiu, expansiune volemică

și HTA. Leptina promovează și eliberarea de substanțe vasoconstrictoare, cum ar fi angiotensina II și endotelina-1, crescând astfel valorile tensionale. De rând cu acțiunile sale presoare, leptina afectează aterogeneza, angiogeneza și tromboza, prin intermediul unor mecanisme directe și indirecte. La nivel vascular leptina pare să potențeze secreția diferitelor citokine proinflamatorii (PCR, TNF $\alpha$ , IL 2 și 6) și stimulează migrarea și proliferarea musculaturii netede vasculare [14]. Printre corelațiile leptinei, urmărite în cercetarea noastră, pot fi remarcate interacțiuni de ordin pozitiv, semnificative statistic, cu IMC ( $r=+0,68$ ,  $p<0,001$ ), CA ( $r=+0,75$ ,  $p<0,001$ ), C-T ( $r=+0,49$ ,  $p<0,001$ ), LDL-C ( $r=+0,57$ ,  $p<0,001$ ), TG ( $r=+0,47$ ,  $p<0,001$ ), GB ( $r=+0,25$ ,  $p<0,001$ ), insulina serică ( $r=+0,69$ ,  $p<0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=+0,76$ ,  $p<0,001$ ) și hs-PCR ( $r=+0,73$ ,  $p<0,001$ ). Analiza corelativă a stabilit și o relație de ordin negativ, veridică din punct de vedere statistic, între nivelul leptinei serice cu valorile HDL-C ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ ) și ale adiponectinei serice ( $r=-0,59$ ,  $p<0,001$ ). De asemenea, prezintă interes și corelația pozitivă a leptinei cu valorile TAS ( $r=+0,49$ ,  $p<0,001$ ) și TAD ( $r=+0,37$ ,  $p<0,001$ ).

Adiponectina este o altă proteină secretată exclusiv de către adipocite. Spre deosebire de leptină, adiponectina posedă proprietăți antiinflamatoare, insulinsensibilizante și antiaterogene. Principalele efecte ale adiponectinei sunt reglarea metabolismului glucidic, îmbunătățirea sensibilității la insulină, reducerea leziunilor aterosclerotice, inhibarea adeziunii monocitelor la celulele endoteliale, suprimarea transformării macrofagilor în celule spumă și diminuarea proliferării și migrării celulelor musculare netede [15, 16]. Hipoadiponectinemie s-a asociat atât în modele animale, cât și umane cu HTA, DZ tip 2, rezistența crescută la insulină, nivel majorat de trigliceride și diminuat de HDL, obezitate dar și cu inflamația [17]. Noi am obținut valorile adiponectinei semnificativ mai mici la copiii hipertensivi ( $5,9\pm0,13$  ng/ml) și normotensivi ( $7,2\pm0,19$  ng/ml), față de lotul martor ( $10,6\pm0,35$  ng/ml), însă cele mai mici valori au avut copiii hipertensivi ( $p<0,001$ ). Rezultate similare au obținut Paolo Brambilla și colegii săi în studiul efectuat ( $n=186$ , vârsta 5-18 ani). Copiii obezi hipertensivi au avut o concentrație a adiponectinei serice mai mică ( $7,11\pm4,16$  ng/ml), față de cei normoponderali normotensivi ( $12,62\pm6,28$  ng/ml) ( $p<0,0001$ ). Valori intermediare ale adiponectinei s-au constatat la copii obezi normotensivi ( $9,10\pm3,99$  ng/ml), precum și la copiii normoponderali hipertensivi ( $9,81\pm4,21$  ng/ml). Totodată, o reducere de 10 ori (de exemplu, o unitate pe scara  $\log_{10}$ ) a nivelelor de adiponectină s-a asociat

cu o probabilitate de 50% de a avea HTA [18]. În cercetarea noastră valorile adiponectinei au fost mai mici la copiii care au asociat la supraponderabilitate/obezitate valori majorate ale tensiunii arteriale, însă cele mai mici valori serice ale adiponectinei s-au înregistrat la copiii diagnosticați cu SM. Cât privește diferențele de gen ale adiponectinei – nu s-a constatat veridicitate statistică. Rezultate similare s-au înregistrat și în alte studii. În studiul efectuat de Medina-Bravo P. și colegii săi valorile adiponectinei au diminuat cu creșterea adipozității abdominale [19]. Într-un alt studiu epidemiologic, adiponectina s-a corelat negativ cu citokinele proinflamatorii. Aceste observații sunt în acord cu datele experimentale care demonstrează proprietățile de protecție ale adiponectinei împotriva inflamației. Adiponectina atenuează producerea de TNF- $\alpha$  în macrofagile de cultură, care este însoțită de diminuarea activității factorului nuclear kB [16]. Corelarea negativă a adiponectinei cu markerii inflamației sistemice, cum ar fi TNF- $\alpha$  ( $r=-0,67$ ,  $p<0,001$ ) și hs-PCR ( $r=-0,76$ ,  $p<0,001$ ), consemnată în studiul nostru, denotă faptul că hipoadiponectinemie contribuie la dezvoltarea inflamației cronice sistemice la copiii supraponderali și obezi, se implică în modularea nivelelor serice ale markerilor proinflamatori și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.

Rezistența la insulină este, de asemenea, de valență esențială în patogeneza și evoluția clinică a pacienților cu HTA. Ea poate fi o punte de legătură între obezitate și HTA. Mecanismele prin intermediul cărora rezistența la insulină și/sau hiperinsulinemia pot crește tensiunea arterială includ: efectul antinatriuretic al insulinei, creșterea activității SNS, creșterea răspunsurilor la vasoconstrictoarele endogene, modificarea transportului transmembranar al cationilor, afectarea vasodilației endotelial-dependente, proliferarea celulelor musculaturii netede vasculare etc. [20]. Noi am obținut valori mai înalte ale insulinei serice la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi și copiii lotului martor ( $24,1\pm1,28$  vs  $15,5\pm0,78$  și  $10,5\pm0,79$   $\mu$ U/ml;  $p<0,001$ ). Tendințe similare s-au constatat și pentru indicele HOMA IR ( $5,1\pm0,29$  vs  $3,3\pm0,19$  și  $1,8\pm0,11$ ;  $p<0,001$ ). Totodată, valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR au crescut cu vârsta atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, însă cel mai superior nivel al insulinei și indicelui HOMA IR s-a diagnosticat la fetele hipertensive cu vârsta > de 16 ani față de băieții hipertensivi de vârstă similară ( $31,4\pm3,40$  vs  $22,8\pm1,04$   $\mu$ U/ml;  $p<0,01$  și, respectiv,  $7,0\pm0,86$  vs  $4,8\pm0,24$ ;  $p<0,01$ ). Raportând valorile insulinei obținute la valorile de referință după Williams et al., s-au diagnosticat nivele majorate la 54,63% din copiii hipertensivi și la 23,64% din cei nor-

motensivi ( $\chi^2=33,568$ ;  $p<0,001$ ), iar un indice HOMA IR > de 3,5 s-a atestat la 73,15% din copiii hipertensivi și la 37,27% dintre cei normotensivi ( $p<0,001$ ). În studiul realizat de Lee și colegii săi ( $n=4902$  copii, cu vârsta 12-19 ani) s-a constatat că obezitatea la adolescenții din SUA reprezintă cel mai important factor de risc pentru rezistența la insulină, independent de gen, vârstă sau rasă/etnie. Copiii obezi ( $IMC>95^{th}$  percentilă) au avut un nivel semnificativ mai mare al HOMA IR – 4,93 (95% CI 4,56-5,35), comparativ cu copiii cu greutatea normală ( $IMC < 85^{th}$  percentilă) – 2,30 (95% CI 2,21-2,39). Conform autorilor, excesul de greutate a fost cel mai important factor determinant al rezistenței la insulină, reprezentând 29,1% din variația HOMA IR [21]. Însă într-un alt studiu indivizi cu un IMC similar au avut diferite grade de insulinorezistență. Astfel, 57% din copiii obezi cu un IMC apropiat ca valoare au avut grad moderat de insulinorezistență, iar 34% – un grad sever, totodată, insulinorezistența s-a corelat mai bine cu țesutul adipos visceral, raportul talie/șold (ca și măsurători antropometrice) decât cu țesutul adipos total sau subcutanat (exprimat de IMC) [22]. Insulina serică în cercetarea noastră a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, cu IMC ( $r=+0,58$ , CA ( $r=+0,65$ ), valorile C-T ( $r=+0,37$ ), LDL-C ( $r=+0,42$ ), TG ( $r=+0,42$ ), GB ( $r=+0,23$ ), TAS ( $r=+0,48$ ;  $p<0,001$ ) și o corelație negativă cu valorile HDL-C ( $r=-0,48$ ;  $p<0,001$ ). Aceeași tendință s-a depistat și pentru indicele HOMA IR – o corelație negativă cu valorile HDL-C ( $r=-0,49$ ) și una pozitivă cu IMC ( $r=+0,63$ ), CA ( $r=+0,65$ ), valorile C-T ( $r=+0,37$ ), LDL-C ( $r=+0,45$ ), TG ( $r=+0,45$ ), GB ( $r=+0,46$ ), TAS ( $r=+0,45$ ;  $p<0,001$ ).

SM (*după IDF*) s-a diagnosticat la 21,1% din copiii incluși în cercetare. Patogenia SM continuă să trezească și ea multe discuții în literatura de specialitate, rămânând un subiect deschis pentru cercetări științifice în domeniu. Se invocă importanța insulinorezistenței și obezității abdominale, asociate cu inflamația de grad mic, care este mediată de adipokine (leptina, adiponectina etc.), inclusiv citokinele proinflamatorii, produse de adipocite, ce interferează cu semnalul insulinic. Cercetările recente nu au reușit să dea un verdict în ceea ce privește participarea adipokinelor în patogenia SM, existând chiar lucrări contradictorii [23, 24]. Noi am obținut valorile adiponectinei serice ( $5,2\pm0,16$  vs  $6,8\pm0,13$  ng/ml;  $p<0,001$ ) semnificativ statistic mai mici, iar cele ale leptinei mai mari ( $20,5\pm0,95$  vs  $11,7\pm0,39$  ng/ml;  $p<0,001$ ) la copiii diagnosticați cu SM față de copiii fără SM. Aceste constatări se acordă cu datele raportate de o serie de studii cum ar fi cercetarea efectuată de Miguel Klünder-Klünder și colegii săi, care au constatat pentru adiponectină o valoare de  $12,0\pm4,8$  ng/ml la copiii obezi, dar fără SM și de

$9,4\pm2,8$  ng/ml la copiii obezi cu SM ( $p<0,001$ ) [17]. Utilitatea adiponectinei ca marker pentru SM a fost demonstrată și de un studiu prospectiv cu durată de 3 ani, în care nivelul adiponectinei serice la copiii coreeni a prezis dezvoltarea SM [25].

Rezumând asupra celor prezentate pe punctul de esență a studiului realizat conchidem că obezitatea consemnată în creștere la nivel mondial se implică în constituirea morbidității prin HTA și SM încă la vârsta de copil.

### Concluzii

1. Copiii care au asociat la excesul ponderal valori majorate ale tensiunii arteriale s-au remarcat față de copiii normotensivi prin dereglări mai importante în parametrii metabolismului lipidic, ceea ce indică la un profil mai aterosgen la acești copii. SM (*după IDF*) s-a diagnosticat la 21,1% din copiii supraponderali și obezi incluși în cercetare.

2. Conform rezultatelor cercetării, valorile serice ale leptinei au crescut, în timp ce cele ale adiponectinei au scăzut cu vârsta, ambele fiind influențate de obezitate și valorile tensionale. Leptina serică s-a atestat veridic mai elevată la genul feminin, iar adiponectina s-a consemnat fără diferențe semnificative de gen. Hipoadiponectinemia și hiperleptinemia au avut o relație consecventă atât cu SM în ansamblu, cât și cu componentele acestuia, ceea ce sugerează despre implicarea acestor adipokine în realizarea HTA și SM la copiii supraponderali/obezi și posibilitatea utilizării lor drept biomarkeri ai acestora.

3. Corelația negativă a adiponectinei cu markerii inflamației sistemice, consemnată în prezentul studiu, denotă faptul că hipoadiponectinemia se asociază cu nivele serice sporite ale markerilor proinflamatori la copiii supraponderali și obezi, facilitează dezvoltarea unei inflamații cronice sistemice și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.

4. Ponderea semnificativ statistic mai mare a hiperinsulinemiei și insulinorezistenței la copiii hipertensivi supraponderali și obezi din cercetare, precum și corelația directă a acestora cu IMC, CA și valorile tensionale denotă faptul că hiperinsulinemia/insulinorezistența reprezintă o verigă patogenică în relația dintre obezitate și HTA.

### Bibliografie

1. Dhastagir Sheriff. *Leptin and Hypertension-A Perspective*. EC Endocrinology and Metabolic Research. 3.6, 2018, p. 225-229.
2. Chaldakov G., Fiore M., Tonchev A., Aloe L. *Neuroadipology: a novel component of neuroendocrinology*. Cell biology international. 2010, 34, p.1051-1053.

3. Cucuianu M., Brudaşcă I. *Mecanisme biochimice implicate în asocierea obezităţii cu hipertensiunea arterială şi cu ateroscleroza*. Clujul Medical. 2011, 84, p. 355-360.
4. Poyrazoglu S., Bas F., Darendeliler F. *Metabolic syndrome in young people*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014, 21, p. 56-63.
5. Keskin M. et. al. *Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents*. Pediatrics. 2005, 115, p. 500-503.
6. Tresaco B. et. al. *Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children*. Journal of Physiology and Biochemistry. 2005, 61, p. 381-388.
7. Williams C. et. al. *Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. Circulation. 2002, 106, p.143-160.
8. Миняйлова Н., Сундукова Е., Ровда Ю. *Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков*. Педиатрия. 2009, 88(6), с. 6-13.
9. AL-Suhaimi E., Shehzad A. *Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity*. European Journal of Medical Research. 2013, 18, p. 12.
10. Antunes H., Santos C., Carvalho S. *Serum leptin levels in overweight children and adolescents*. British Journal of Nutrition. 2009, 101, p.1262-1266.
11. Aygun A. et. al. *Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children*. Mediators of Inflammation. 2005, 3, p.180-183.
12. Galletti F. et. al. *High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study*. J Clin Endocrinol Metab. 2008, 93, p. 3922-3926.
13. Asferg C. et. al. *Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study*. Am J Hypertens. 2010, 23, p. 327-333.
14. Schutte A., Schutte R. *Leptin: a cardiovascular perspective*. JEMDSA. 2012, 17, p. 72-76.
15. Yiannikouris F. et. al. *Adipokines and blood pressure control*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010, 19, p.195-200.
16. Ohashi K., Ouchi N., Matsuzawa Y. *Adiponectin and hypertension*. American Journal of Hypertension. 2011, 24, p. 263-269.
17. Klünder-Klünder M. et. al. *Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components*. BMC Public Health. 2013,13, p. 88.
18. Brambilla P. et. al. *Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children*. Am J Hypertens. 2013, 26, p. 257-264.
19. Medina-Bravo P. et. al. *Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents*. Arch Med Res. 2011, 42, p.115-121.
20. Reaven G. *Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences*. J Clin Hypertens. 2011, 13, p. 238-243.
21. Lee J. et al. *Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. Adolescents*. Diabetes Care. 2006, 29, p. 2427-2432.
22. Bacha F. et al. *Are obesity related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents?* Diabetes Care. 2006, 29(7), p. 1559-160.
23. D'Adamo E., Santoro N., Caprio S. *Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed*. PediatrClin North Am. 2011, 58, p.1241-1255.
24. Patel P., Abate N. *Body Fat Distribution and Insulin Resistance*. Nutrients. 2013, 5, p. 2019-2027.
25. Choi K. et al. *Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study*. Am J Clin Nutr. 2011, 93, p. 19-26.