

DISLIPIDEMIA ȘI ADIPOKINELE INFLAMATORII LA UN LOT DE COPII CU STATUS NUTRIȚIONAL MODIFICAT

Ana-Maria Pitea, Lidia Man, Maria Despina Baghiu, Cristina Oana Mărginean
Clinica Pediatrie I, Târgu-Mureș, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

REZUMAT

Introducere. Obezitatea prezintă multiple complicații, consecința inflamației cronice și insulinorezistenței, modificări induse de producții secretați de adipocite.

Scop. Determinarea nivelurilor serice a adipokinelor inflamatorii la copiii obezi și evaluarea relației cu indicii antropometrici și parametrii biochimici.

Material și metodă. Studiu prospectiv incluzând 110 copii obezi, între 1 octombrie 2010-1 martie 2013. S-au determinat leptina, adiponectina, interleukinele (IL6-8), căutând corelațiile acestora cu parametrii antropometrici și de metabolism.

Rezultate. Leptina a fost $16,79 \pm 1,39$ ng/ml la obezi, mai mare decât la lotul martor ($2,78 \pm 0,43$ ng/ml), iar adiponectina $14871,07 \pm 713,17$ ng/ml la martor și $9.883,49 \pm 562,54$ ng/ml la obezi, cu diferențe semnificative statistic ($p < 0,0001$ ambele). IL6 și IL8 au fost, de asemenea, mai mari la lotul de obezi. Au fost corelații semnificative între adipokine și indicii antropometrici. Dislipidemia s-a semnalat la 20% din obezi, 8,18% cu LDL-colesterol crescut, 26,36% hipertrigliceridemie și 9,09% HDL-colesterol scăzut.

Concluzii. Adipokinele inflamatorii sunt crescute la copiii obezi, corelate cu dislipidemia, iar adiponectina scade, sugerând că adipozitatea marcată poate avea și la copil rol în patogeniza complicațiilor.

Cuvinte cheie: adipokine, copil, dislipidemie, obezitate, status nutrițional

INTRODUCERE

Obezitatea reprezintă acumulare anormală sau excesivă de grăsime la nivelul țesutului adipos (1,2) care poate afecta starea de sănătate. (3,4) Este recunoscută a deveni o epidemie globală (5). Prezintă multiple complicații, mai ales prin perturbarea metabolismului adipocitar. (6) Complicațiile metabolice, consecințele inflamației cronice și insulinorezistenței se traduc în complicații clinice (7).

Studiile celulare au demonstrat că țesutul adipos este un țesut activ, care influențează stocarea, mobilizarea și consumul de energie. (8)

În ultima perioadă tot mai multe studii susțin că tulburările apărute sunt consecința inflamației cronice de grad mic, prezentă în obezitate (8,9), implicată în patogeniza complicațiilor. (10,11) Modificările fiziopatologice apărute în contextul obezității sunt induse de producții secretați de adipocite (citokine, peptide inflamatorii). (7)

Adipocitul secretă leptina, cu rol în reglarea greutateii corporale (12) și multiple alte funcții (9,13).

Formele comune de obezitate asociază secreție crescută de leptină (14,15); obezii au și răspuns slab la leptina exogenă (16), rezistența la leptină. (17) Concentrația crescută la copiii obezi nu semnifică obligatoriu rezistență (18), dar studiile au asociat nivelul mare cu modificările metabolice, existând dovezi în favoarea unui rol pro-inflamator al leptinei. (19,20)

Adiponectina este un biomarker al sensibilității la insulină, cu rol protectiv asupra sistemului cardiovascular (împotriva aterosclerozei). (11,21,22)

Interleukinele (IL6, IL8) și TNF- α reprezintă biomarkeri ai inflamației, potențial predictorii ai alterărilor cardiovasculare și cresc cu gradul obezității. (23,24)

Obezitatea adultului este asociată cu dislipidemie, recunoscută ca factor de risc pentru progresia aterosclerozei și componentă a sindromului metabolic (27). Multe studii au demonstrat legăturile între obezitatea copilului și creșterea colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și scăderea HDL-colesterolului la adult (26,27).

Adresa de corespondență:

Dr. Lidia Man, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gh. Marinescu nr. 38, Târgu-Mureș

e-mail: lidia.man@gmail.com

SCOPUL LUCRĂRII

Determinarea nivelurilor serice a biomarkerilor inflamatori la copiii obezi și evaluarea relației cu indicii antropometrici și parametrii biochimici (profilul lipidic).

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiu prospectiv incluzând 110 copii obezi, în perioada 1 octombrie 2010-1 martie 2013. S-au determinat: leptina, adiponectina, IL6, IL8, căutând corelațiile cu indicele de masă corporală (IMC), perimetrul mediu al brațului (Medium Upper Arm Circumference, MUAC), pliul cutanat tricipital (Tricipital Skin-fold Thickness, TSF) și cu parametrii de metabolism, comparativ cu un lot de copii normoponderali.

Măsurătorile antropometrice au cuprins greutatea (G, kg) și înălțimea (Î, cm) (28), calculându-se indicele de masă corporală (kg/m^2); MUAC(cm) a fost măsurat la mijlocul distanței între acromion și olecran, iar TST (mm) s-a măsurat în partea posterioară a brațului, cu un caliper. Folosind programul Growyh-Analyser versiunea 3.5, am exprimat rezultatele ca deviații standard (DS), iar cu WHO AnthroPlus am obținut DS pentru IMC raportat la vârstă (Body Mass Index for Age z-score, BMIFAZ). (29)

Obezitatea a fost definită ca IMC peste percentila 95 pentru vârstă și sex (1), (peste 2 DS); considerând pacienții cu IMC între percentila 85-95 ca supraponderali (peste 1DS).

Testele de laborator s-au prelevat à jeun, recoltându-se sânge venos pentru determinarea glicemiei, proteinelor, transaminazelor (Oxalat-glutamat transaminaza, GOT; Glutamat-piruvat transferaza, GPT, Gama-glutamiltranspeptidaza, GGT), colesterolul total (Col-T), HDL-colesterolul, trigliceridele (TG), bilirubina (Bi). S-a folosit metoda clasică de determinare (analizor automat, spectrofotometrie).

LDL-colesterolul s-a calculat folosind formula Friedewald: $\text{LDL-col} = \text{Col-T} - \text{HDL-col} - \text{TG}/5$.

Dislipidemia a fost definită de valori ale LDL-col și/sau TG peste percentila 90 pentru vârstă și sex, respectiv HDL-col sub percentila 5 (30).

Dintre biomarkerii adipocitari s-au determinat: leptină, adiponectină, IL6, IL8.

Baza de date s-a întocmit utilizând Microsoft Excel, iar analiza statistică prin Graph PadPrisma și GraphPad InStat Demo-version.

Am obținut consimțământul informat al aparținătorilor copiilor, iar studiul s-a derulat cu avizul Comisiei de Etică a Cercetării din cadrul UMF Târgu-Mureș.

REZULTATE

Studiul a inclus 110 copii obezi/supraponderali și 142 normoponderali, loturi cu distribuție simetrică privind vârsta și sexul. Caracteristicile de bază ale loturilor apar în Tabelul 1.

TABELUL 1. Aspecte demografice și antropometrice

Parametru	Control N=142	Obezi/ supraponderali N=110	p
Vârstă (ani) media ± DS (interval)	10,2 ± 4,81 (3-18)	9,71 ± 4,25 (3-18)	0,49
Masculin (%)	73 (51%)	54 (49%)	-
BMI pt. vârstă scor-z, medie±DS	-0,25 ± 0,15 (-1,27-1,47)	2,8 ± 1,15 (1,09-6,7)	< 0,0001
MUAC scor-z medie±DS	-0,43 ± 0,82 (-1,5-1,46)	4,48 ± 1,63 (2,22-10,12)	< 0,0001
TSF scor-z medie±DS	-0,06 ± 0,94 (-1,5-1,39)	4,04 ± 1,35 (2,57-8,9)	< 0,0001

Distribuția cazurilor în funcție de BMI AZ: între 1-2DS (percentila 85-95): 28 cazuri (25,45%) – exces ponderal; între 2-3DS: 51 cazuri (46,36%); peste 3DS: 31 cazuri (28,18%).

Valorile tuturor testelor de laborator au fost semnificativ statistic mai crescute la obezi (Tabelul 2).

Au prezentat hipercolesterolemie 19,09% din obezi/supraponderali, 8,18% LDL-col mare, 26,36% hipertrigliceridemie, 9,09% HDL-col scăzut. Dislipidemia s-a semnalat la 20% din obezi/supraponderali.

TABELUL 2. Teste biochimice uzuale

Variabilă (media ± S.D.)	Control N = 142	Obezi/ supraponderali N = 110	p
Glicemie	84 ± 2,63	85 ± 2,38	0,002
GPT (UI/l)	18,2 ± 8,5	31,9 ± 15	<0,0001
GOT (UI/l)	23,1 ± 12,7	34,8 ± 15,6	<0,0001
GGT (UI/l)	35,4 ± 11	39,8 ± 7,79	0,0004
Col-T (mg/dL)	150,04 ± 33,79	172,22 ± 34,75	<0,0001
TG (mg/dL)	46,5 ± 22,1	110,6 ± 22,4	<0,0001
Bi-T (mg/dL)	0,5 ± 0,1	0,99 ± 0,36	<0,0001

Pentru toate adipokinele studiate, diferențele între loturi au fost semnificative statistic (Tabelul 3).

Leptina și interleukinele au fost mult mai mari, iar adiponectina semnificativ scăzută la obezi față de normoponderali.

Am evaluat relațiile adipokinelor cu indicii antropometrici și cu parametrii metabolici.

TABELUL 3. Nivelul adipokinelor

Variabilă (medie ± DS)	Martor /N	Obezi/supraponderali /N	p
Leptină (ng/ml)	2,78 ± 0,43/55	16,79 ± 1,39/110	< 0,0001
Adiponectină (ng/ml)	14871,07 ± 713,17/55	9883,49 ± 562,54/110	< 0,0001
IL6 (pg/ml)	35,4 ± 11/37	39,80 ± 7,79/52	0,0297
IL8 (pg/ml)	131,6 ± 22,9/37	167,6 ± 46,3/52	< 0,0001

Astfel, leptina s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, atât cu IMC, cât și cu ceilalți indici antropometrici: pentru BMI, $r=0,46$ (CI 0,28-0,60), $p < 0,0001$; pentru MUAC, $r=0,52$ (CI 0,35-0,65), $p = 0,0001$ și pentru TSF, $r=0,48$ (CI -0,31-0,62), $p < 0,0001$.

IL6 prezintă corelație redusă și ne semnificativă cu BMI: $r = 0,01$ (CI -0,35-0,38), $p=0,92$, iar IL8 prezintă corelație ne semnificativă cu TSF: $r=0,27$ (CI -0,10-0,58), $p=0,14$.

În ceea ce privește markerul antiinflamator, adiponectina, prezintă corelații negative cu markerii de inflamație, însă fără semnificație statistică. Analizând relația sa cu parametrii profilului lipidic am observat că valorile nu sunt influențate de Col-T, HDL-col sau TG ($p = 0,14$; $p = 0,38$; $p = 0,41$), însă valorile adiponectinei diferă între copiii cu HDL-col scăzut, respectiv normal ($p = 0,002$), precum și între pacienții cu TG crescute față de cei cu valori normale ($p = 0,003$).

DISCUȚII

Valorile semnificativ crescute ale parametrilor biochimici la obezi (de la valori mai mari ale glicemiei, la semne de hepatocitoliză și alterarea lipidelor plasmatic), reflectă afectarea tuturor proceselor metabolice în contextul excesului ponderal. Ne oprim la evaluarea modificărilor lipidice la copii obezi, având în vedere că, alături de tulburări în metabolismul glucozei și de hipertensiunea arterială, dislipidemia este factor de risc pentru complicații asociate excesului ponderal, fiind componentă a sindromului metabolic (6,25). Având în vedere tendințele cercetărilor actuale de a elucidă modificările celulare și moleculare, am încercat să determinăm și implicațiile unor citokine intens studiate.

Un articol recent a raportat hipertrigliceridemie la 26% din copiii obezi, similar rezultatelor noastre; la normoponderali au fost modificări izolate (9,15%, hipertrigliceridemii), similar colegilor noștri (31).

Dislipidemia a fost decelată la 20% dintre obezi, ceva mai puțin decât în alte studii la copii din România (31) și decât datele internaționale (32).

Explicăm diferențele prin structura lotului, care a inclus și copii (doar) supraponderali, și lipsa cazurilor de obezitate morbidă (având în vedere numărul relativ mic de cazuri, nu am considerat oportună prezentarea diferențelor între supraponderali și obezi); un alt factor ar fi lipsa unui consens în definirea dislipidemiei la vârstă pediatrică (în special sub 9 ani).

Numeroase studii au asociat nivelul leptinei cu factorii de risc (dislipidemia, insulinorezistența, HTA, ateroscleroza) (33); la greutate constantă, leptina reflectă volumul de țesut adipos (9,34,35), ceea ce reiese și din datele de față, prin corelația semnificativă cu IMC și antropometria brațelor.

Adiponectina, mediator anti-inflamator cu rol în relația obezitate-sindrom metabolic (8,11,21,22,36) prezintă diminuarea nivelului odată cu creșterea gradului obezității (36), aspect evidențiat și la lotul nostru.

Leptina și adiponectina s-au determinat la întreg lotul de copii obezi, dar numai la o parte dintre normoponderali, ceea ce ar putea influența tăria semnificației statistice a diferențelor găsite.

Interleukinele au fost crescute la obezi, concordant cu literatura (23,24), dar nu am decelat corelații semnificative decât cu un singur indicator antropometric, verosimil din cauza posibilității analizei la doar jumătate din lotul de studiu și la un număr redus dintre normoponderali.

Un studiu la adulți cu obezitate a arătat că adiponectina scăzută, independent sau asociată cu IL6 crescută, poate reprezenta un marker de risc (încă din faza în care sunt prezente doar două din componentele sindromului metabolic) (38), de unde derivă necesitatea aprofundării relației adipokinelor cu modificările metabolico-clinice asociate obezității, pentru a găsi cele mai utile metode de identificare precoce a copiilor obezi cu risc mai mare de a dezvolta complicații.

CONCLUZII

Adipokinele inflamatorii sunt crescute la copiii obezi, corelate pozitiv cu dislipidemia și gradul obezitității, iar adiponectina scade, sugerând că adi-

pozitatea marcată poate avea și la copil rol în patogeniza complicațiilor. Determinarea biomarkerilor ar putea oferi informații utile pentru predicția complicațiilor metabolice și identificarea copiilor cu risc crescut.

Notă: Acest studiu a fost efectuat în cadrul Proiectului POSDRU/CPP107/DMII.5/S/80641

Dyslipidemia and inflammatory adipokines in a group of children with altered nutritional status

Ana-Maria Pitea, Lidia Man, Maria Despina Baghiu, Cristina Oana Marginean
Pediatric Clinic Targu-Mures, University of Medicine and Pharmacy, Targu-Mures

ABSTRACT

Background. Obesity associates multiple complications, as consequence of chronic inflammation and insulin-resistance, changes induced by adipocytes products.

Aim. Determination of serum-levels of inflammation adipokines in obese children and assessment of their relationship with anthropometric and biochemical parameters.

Methods. prospective study including 110 obese children assessed between 1 October 2010-1 March 2013. We determined the leptin levels, adiponectin, interleukins (IL6-8), looking for their correlations with anthropometric and metabolic parameters.

Results. Leptin was 16.79 ± 1.39 ng/ml in obese, higher than in control-group (2.78 ± 0.43 ng/ml), while adiponectin was 14871.07 ± 713.17 ng/ml in controls and 9883.49 ± 562.54 ng/ml in obese, with statistically significant differences ($p < 0.0001$ for both). IL6 and IL8 were also higher in obese group. There were significant correlations between the adipokines and anthropometric indices. Dyslipidemia was found in 20% of obese, 8.18% with increased LDL-Cholesterol, 26.36% hypertriglyceridemia and 9.09% low HDL-Cholesterol.

Conclusions. inflammatory adipokines are elevated in obese children, correlated with dyslipidemia, and adiponectin decreases, suggesting that marked adiposity in children also can play a role in the pathogenesis of complications.

Key words: adipokines, child, dyslipidemia, obesity, nutritional status

BACKGROUND

Obesity is abnormal or excessive fat accumulation in adipose tissue (1,2) which may affect the health (3,4). It is recognized to become a global epidemic (5). Obesity brings multiple complications, especially by disturbing the adipocytes metabolism (6). Metabolic complications, consequences of chronic inflammation and insulin-resistance translate into clinical complications (7).

Studies have shown that adipose tissue is an active tissue, that actively influence the storage, mobilization and energy expenditure(8).

Lately, more and more studies claim that the emerged disorders are the consequence of a low-grade chronic inflammation present in obesity (8,9), involved in the pathogenesis of complications (10,11). Pathophysiological changes occurred in the context of obesity are induced by products secreted by adipocytes (cytokines, inflammatory peptides, etc)(7).

The adipocytes secrete leptin, with role in body weight regulation (12), and multiple other functions (9,13). Common forms of obesity associates increased secretion of leptin (14,15); obese persons presents, also, poor response to exogenous leptin (16), leptin resistance (17). High leptin in obese children does not necessarily mean resistance (18), but studies have linked high leptin levels with metabolic changes; there are evidence of pro-inflammatory role of leptin (19,20).

Adiponectin is a biomarker of insulin sensitivity, with a protective role on cardiovascular system (against atherosclerosis) (11,21,22).

Interleukins (IL6,IL8) and TNF- α are biomarkers of inflammation and potential predictors of cardiovascular alterations, increasing with the degree of obesity (23,24).

Adult obesity is associated with dyslipidemia, recognized as a risk factor for progression of atherosclerosis and component of metabolic syndrome (27). Many studies have shown links between child

obesity and increased Total-Chol, LDL-Cholesterol, triglycerides and decreased HDL-Cholesterol in adults (26,27).

AIM

Determination of serum-levels of inflammation biomarkers in obese children and assessment of their relationship with anthropometric and biochemical parameters (lipid profile).

METHODS

Prospective study, including 110 obese children, between studiu incluzand 110 copii obezi, in perioada 1st October 2010-1st March 2013. We determined: leptin, adiponectin, IL6, IL8, searching for correlations with body mass index (BMI), Medium Upper Arm Circumference (MUAC), tricipital Skin-fold Thickness (TSF) and the parameters of metabolism, compared to a group of normal-weight children.

Anthropometric measurements

Included weight (W, kg) and height (H, cm) (28), calculating the Body Mass Index (BMI, kg/m²); MUAC (cm) was measured midway between the acromion and olecranon, and TST (mm) was measured on the back of the arm, with a caliper. Using Growyh-Analyser software version 3.5 we expressed the results as the standard deviation (SD) and with WHOAnthroPlus we obtained SD for BMI-for-Age z-score, (BMIFAZ) (29).

Obesity was defined as BMI above the 95th percentile for age and sex (1) (over 2SD) considering patients with BMI between 85-95 percentile as overweight (over 1SD).

Fasting venous blood samples were collected for determination of glucose, proteins, transaminases (Aspartate-Aminotransferase, AST; Alanine-Aminotransferase, ALT; Gamma-Glutamyl Transpeptidase, GGT), Total-Cholesterol (Chol-T), HDL-Cholesterol, triglycerides (TG), bilirubin (Bi). We used the classical method of determination (automatic analyzer, spectrophotometry).

LDL-Cholesterol was calculated using the Friedewald formula: LDL-Chol = Chol-T – HDL-Chol – TG/5. Dyslipidemia was defined as LDL-Chol and/or TG above the 90th percentile for age and sex, or HDL-Chol below 5th percentile (30).

Among the adipocytes biomarkers we determined: leptin, adiponectin, IL6, IL8.

The database was prepared using Microsoft Excel and statistical analysis by Graph PadPrisma and GraphPad InStat Demo version.

We obtained informed consent from the parents of children, and the study was conducted with the approval of the Research Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy Targu-Mures.

RESULTS

The study included 110 obese/overweight and 142 normal-weight children, groups with similar age and sex distribution. Basic features of the study-groups appear in Table 1.

TABLE 1. Demographical and anthropometric aspects

Parameter	Control N=142	Obese/ overweight N=110	p
Age (years) mean±SD (range)	10.2±4.81 (3–18)	9.71±4.25 (3–18)	0.49
Male (%)	73 (51%)	54 (49%)	-
BMI-for-age z-score, mean±SD	-0.25±0.15 (-1.27–1.47)	2.8±1.15 (1.09–6.7)	<0.0001
MUAC z-score, mean±SD	-0.43±0.82 (-1.5–1.46)	4.48±1.63 (2.22–10.12)	<0.0001
TSF z-score, mean±SD	-0.06±0.94 (-1.5–1.39)	4.04±1.35 (2.57–8.9)	<0.0001

Distribution of cases according to BMIAZ: between 1-2SD (85-95 percentile): 28 cases (25.45%) – overweight, between 2-3SD: 51 cases (46.36%) over 3SD: 31 cases (28.18%).

All biochemical results were statistically significantly higher in obese (Table 2).

Hypercholesterolemia was observed in 19.09% of obese/overweight, high LDL-Chol 8.18%, hypertriglyceridemia 26.36%, low HDL-Chol 9.09%. Dyslipidemia was reported in 20% of obese/overweight.

TABLE 2. Usual biochemical tests

VARIABLE (mean±SD)	Control N=142	Obese/ overweight N=110	p
Glucose	84±2.63	85±2.38	0.002
ALT (U/l)	18.2±8.5	31.9±15	<0.0001
AST (U/l)	23.1±12.7	34.8±15.6	<0.0001
GGT (U/l)	35.4±11	39.8±7.79	0.0004
Total-Chol (mg/dL)	150.04±33.79	172.22±34.75	<0.0001
TG (mg/dL)	46.5±22.1	110.6±22.4	<0.0001
Total-Bi (mg/dL)	0.5±0.1	0.99±0.36	<0.0001

TABLE 3. Levels of adipokines

Variable (mean±SD)	Control /N	Obese/overweight /N	p
Leptin (ng/ml)	2.78±0.43 /55	16.79±1.39 /110	<0.0001
Adiponectin (ng/ml)	14871.07±713.17 /55	9883.49±562.54 /110	<0.0001
IL6 (pg/ml)	35.4±11 /37	39.80±7.79 /52	0.0297
IL8 (pg/ml)	131.6±22.9 /37	167.6±46.3 /52	<0.0001

For all adipokines, differences between groups were statistically significant (Table 3).

Leptin and interleukins were much higher, and adiponectin significantly lower in obese compared to normal-weight children.

We assessed the relationship of adipokines with anthropometric indices and with metabolic parameters.

Thus, leptin was positively, statistically significant correlated both with BMI and with other anthropometric indices: for BMI, $r = 0.46$ (CI 0.28-0.60), $p < 0.0001$; for MUAC, $r = 0.52$ (CI 0.35-0.65), $p = 0.0001$ and for TST, $r = 0.48$ (CI -0.31-0.62), $p < 0.0001$.

IL6 showed low and insignificant correlation with BMI: $r = 0.01$ (CI -0.35-0.38), $p = 0.92$, while IL8 presented insignificant correlation with TST: $r = 0.27$ (CI -0.10-0.58), $p = 0.14$.

Regarding the antiinflammatory marker, adiponectin, it presented negative correlations with markers of inflammation, but without statistical significance. Analyzing its relationship with lipid profile parameters we observed that the values were not influenced by the Col-T or TG ($p = 0.14$; $p = 0.38$; $p = 0.41$), but adiponectin values differ between children with low HDL-Chol, ie normal ($p = 0.002$) and between patients with elevated towards those with normal TG ($p = 0.003$).

DISCUSSIONS

Significantly higher values of biochemical parameters in obese (from higher levels of glucose, the signs of hepatocytolysis and plasma lipid alterations) all reflect impaired metabolic processes in the context of adiposity excess. We assessed lipid changes in obese children, considering that, along with disturbances in glucose metabolism and hypertension, dyslipidemia is a risk-factor for complications associated with excess weight, and a component of the metabolic syndrome (6,25). Gi-

ven current trends in research to elucidate the cellular and molecular changes, we tried to determine the implications of some extensively studied cytokines.

A recent article reported hypertriglyceridemia in 26% of obese children, similar to our results; in normal-weight children, there were isolated changes (9.15%, hypertriglyceridemia), similar to our colleagues (31).

Dyslipidemia was detected in 20% of obese, slightly less than in other studies of children from Romania (31) and than international data (32).

We explained the differences by the group structure, which included (only) overweight children, and no cases of morbid obesity (given the relatively small number of cases, we considered inopportune to present the differences between overweight and obese) Another factor is lack consensus in defining the pediatric dyslipidemia (especially under 9 years).

Several studies have associated leptin levels with risk-factors (dyslipidemia, insulin-resistance, hypertension, atherosclerosis) (33); to constant weight, leptin reflects the amount of adipose tissue (9,34,35), which also results from the present data, by significant correlation with BMI and arm anthropometry.

Adiponectin, anti-inflammatory mediator with role in the relation obesity-metabolic syndrome (8,11,21,22,36), shows decrease levels with increasing obesity (36), as evidenced also in our data.

Leptin and adiponectin were determined in the whole group of obese children, but only a part of normal weight, which could influence the strength of the statistical significance of the differences found.

Interleukins were elevated in obese, consistent with the literature (23,24), but we detected significant correlations only with a single anthropometric indicator, likely because of the possibility of analyzing it to only half of the study group and a small number of normal-weight controls.

A study in obese adults showed that low adiponectin, alone or associated with increased IL6 may be a risk-marker (from early stage, when only two of the components of metabolic syndrome are present) (38), from which derives the need for further research of the relationship between adipokins and metabolico-clinical changes associated with obesity, to find the most useful methods for early identification of obese children at higher risk of developing complications.

Acknowledgement: This study was conducted within POSDRU/CPP107/DMI1.5/S/80641 project.

REFERENCES

- Joseph A. Skelton Colin D. Rudolph – Overweight and Obesity. Kliegman RM Stanton BF Schor NF St Geme JW Behrman RE Nelson Textbook *Pediatr* 19th Ed Elsevier Saunders Phila 2011
- Lahti-Koski M., Gill T. – Defining Child Obesity In. Branski Kiess W Eds *Ped Adol Med* Vol 9 Kiess W Marcus C Wabitsch M Eds *Obes Child Adolesc* Karger Basel 2004.
- Barlow S.E., Expert Committee – Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007 Dec; 120 Suppl 4:S164-192
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group – WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 2006 Apr; 450:76-85
- Swinburn B.A., Sacks G., Hall K.D., McPherson K., Finegood D.T., Moodie M.L., et al. – The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011 Aug 27; 378(9793):804-14
- Nathan B.M., Moran A. – Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Feb; 15(1):21-9
- Marcovecchio M.L., Mohn A., Chiarelli F. – Obesity and insulin resistance in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Dec; 51 Suppl 3:S149-150
- Harwood H.J. Jr. – The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*. 2012 Jul; 63(1):57-75
- Kelesidis T., Kelesidis I., Chou S., Mantzoros C.S. – Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 19; 152(2):93-100
- Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. – Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 May; 25(5):932-43
- Kelly A.S., Metzger A.M., Schwarzenberg S.J., Norris A.L., Fox C.K., Steinberger J. – Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia in extreme pediatric obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012 Apr; 10(2):123-7
- Banks W.A. – The many lives of leptin. *Peptides*. 2004 Mar; 25(3):331-8
- Blüher S., Mantzoros C.S. – Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2009 Mar; 89(3):991S-997S
- Zhang Y., Scarpace P.J. – The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2006 Jun 30; 88(3):249-56
- Harvey A.E., Lashinger L.M., Hursting S.D. – The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jul; 1229:45-52
- Halaas J.L., Boozer C., Blair-West J., Fidihusein N., Denton D.A., Friedman J.M. – Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Aug 5; 94(16):8878-83
- Munzberg H. – Leptin-signaling pathways and leptin resistance. *Forum Nutr*. 2010; 63:123-32
- Murer S.B., Knopfl B.H., Aeberli I., Jung A., Wildhaber J., Wildhaber-Brooks J., Zimmermann M.B. – Baseline leptin and leptin reduction predict improvements in metabolic variables and long-term fat loss in obese children and adolescents: a prospective study of an inpatient weight-loss program. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:695-702
- Otero M., Lago R., Gomez R., Dieguez C., Lago F., Gómez-Reino J., et al. – Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006 Aug; 45(8):944-50
- Procaccini C., Lourenco E.V., Matarese G., La Cava A. – Leptin signaling: A key pathway in immune responses. *Curr Signal Transduct Ther*. 2009 Jan 1; 4(1):22-30
- Pop D., Zdrenghea D., Stanca L., Bodisz G., Petrovai D., Borz B. – Adiponectin and Leptin Levels Correlate with Body Mass Index and Lipid Fractions But Not with Disturbances of Glucose Metabolism. *Acta Endocrinol-Buc*. 2009; 5(3):329-35
- Ziemke F., Mantzoros C.S. – Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jan; 91(1):258S-261S
- Kim C.-S., Park H.-S., Kawada T., Kim J.-H., Lim D., Hubbard N.E., et al. – Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes* 2005. 2006 Sep; 30(9):1347-55
- Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. – Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003 Jun; 144(6):2195-200
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. – The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr 16; 365(9468):1415-28
- McGill H.C. Jr., McMahan C.A., Gidding S.S. – Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008 Mar 4; 117(9):1216-27
- Miettinen T.A., Hallikainen M., Raitakari O.T., Viikari J., Gylling H. – Twenty-one year tracking of serum non-cholesterol sterols. The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMC D*. 2009 Oct; 19(8):525-31
- Burdette H., Zemel B., Stallard VA. – Use of Technical Measurements in Nutritional Assessment. In. Koletzko B Ed *Pediatr Nutrition Pr* Karger Basel 2008
- WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>)
- Daniels S.R., Greer F.R., Committee on Nutrition – Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008 Jul; 122(1):198-208
- Pop A., Al-Khrouz C., Zimmermann A., Grigorescu-Sido P. – Dislipidemia la copiii și adolescenții obezi. *Clujul Med*. 2010; LXXXIII(1):166-9
- Friedland O., Nemet D., Gorodnitsky N., Wolach B., Eliakim A. – Obesity and lipid profiles in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2002 Aug; 15(7):1011-6
- Klempel M.C., Varady K.A. – Reliability of leptin, but not adiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss in humans. *Nutr Rev*. 2011 Mar; 69(3):145-54
- Anubhuti, Arora S. – Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Nov; 10(11):973-93
- Marginean O., Pitea A.M., Branzaniuc K., Hutanu A., Voidazan S. – Serum leptin levels in obese children and adolescents: relationship to age, gender, body mass index and lipid metabolism parameters. *Rev Romana Med Lab*. 2010; 18(3):71-8
- Lupu D., Rahaian R., Dumitrascu D. – Assessment of high molecular weight adiponectin and interleukin-6 in metabolic syndrome. *Clujul Med*. 2012; 85(4):566-72