

Menores níveis de adiponectina total associados com fatores de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes

Carolina Abade Barbosa¹; Juliana Leal Maia da Rocha¹; Lívia Costa Debossan¹; Mayara Valadares Lanza França¹; Renata Viana Hoffmann Monteiro Guedes¹; Benedito de Oliveira Veiga¹; Carla Márcia Moreira Lanna²; Vanessa de Almeida Belo^{1*}

1 Faculdade de Medicina de Barbacena.

2 Universidade Federal de Juíz de Fora

*Autor para correspondência: Praça Pres. Antônio Carlos, 8 - São Sebastiao, Barbacena - MG, 36200-008, vanessaabelo@yahoo.com.br.

RESUMO

Objetivo. Associar as concentrações dessa adipocina com fatores de risco cardiometabólicos (IMC, circunferência abdominal, HOMA-IR, TGL, HDL, colesterol e pressão arterial sistólica). **Materiais e métodos.** Crianças e adolescentes de 5 a 18 anos foram divididos em 3 grupos: 165 crianças/adolescentes saudáveis, 114 crianças/adolescentes com obesidade e 74 crianças/adolescentes com obesidade/hipertensão. As dosagens de APN total foram determinadas no plasma EDTA pelo método ELISA sandwich. ANOVA foi usada para comparar os grupos definidos pelos quartis de APN total em relação aos fatores de risco cardiometabólicos. **Resultados.** As crianças e os adolescentes com obesidade/hipertensão apresentaram menores níveis séricos de APN total ($P<0,05$). Menores níveis de APN total estão associados a fatores de risco metabólicos (IMC, circunferência abdominal, HOMA-IR, triglicérides, HDL, colesterol e pressão arterial sistólica) ($P<0,05$). **Conclusão.** Menores níveis de APN total são fatores associados à fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes.

Palavras-chave: Adiponectina. Obesidade infantil. Adipocina. Doenças cardiovasculares.

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública do mundo. O mais recente levantamento realizado pela OMS aponta que 39% dos adultos maiores de 18 anos eram sobrepesos e 13% eram obesos. Dessa forma, cerca de 2 bilhões de adultos em todo mundo estão acima do peso e, destes, mais de meio bilhão são considerados obesos. O número de crianças com sobrepeso com menos de cinco anos foi estimado em mais de 42 milhões¹. No Brasil, observa-se o mesmo cenário preocupante. De acordo com o Ministério da Saúde, dados mostram que 52,9% da população brasileira apresenta sobrepeso, sendo 17,9% considerados obesos^{2,3}. Além disso, a obesidade, que antes era mais frequente em adultos, hoje pode ser observada comumente em crianças e adolescentes, cuja prevalência é cerca de 16% entre os meninos e 11% entre as meninas com faixa etária de 5 a 18 anos^{2,3}.

A obesidade é considerada o fator mais importante implicado na gênese da hipertensão na infância^{4,5}. Como a pressão arterial elevada na infância é fator preditor de hipertensão arterial sistólica (HAS) na vida adulta⁶, a detecção precoce dessas alterações pode contribuir para o desenvolvimento de programas de saúde de caráter preventivo, com enfoque na mudança do estilo de vida, evitando-se que milhares de jovens desenvolvam prematuramente doenças cardiovasculares resultantes da hipertensão associada à obesidade. Portanto, tem-se que a busca por marcadores bioquímicos é considerada importante no prognóstico e prevenção de doenças cardiovasculares que podem ter início ainda na infância.

Além de sua função clássica de armazenamento de triglicérides (TGL), o tecido adiposo tem importantes funções como órgão endócrino ao liberar mediadores solúveis que são principalmente, mas não exclusivamente, produzidos pelos adipócitos, chamados adipocinas. Evidências sugerem que a produção desregulada e a liberação desses fatores pelos adipócitos possam contribuir para a alta prevalência de HAS na população obesa^{7,8}. Neste contexto, a adiponectina sensibiliza o organismo à ação da insulina e está envolvida no metabolismo de glicose e de lipídeos, apresentando, ainda, efeitos anti-inflamatórios e anti-aterogênicos^{9,10}. A adiponectina é encontrada na circulação na forma de três complexos oligoméricos: baixo (LMW), médio (MMW) e o de alto peso molecular (HMW); este último configura a isoforma mais ativa na proteção contra doenças cardiovasculares¹¹. Hipoadiponectinemia é observada em crianças e adultos obesos¹²⁻¹⁴ e está relacionada a hipertensão associada à obesidade¹⁵. Níveis plasmáticos de adiponectina tem sido considerado um fator de risco independente para hipertensão¹⁶⁻¹⁸.

Nesse sentido, objetiva-se associar as concentrações dessa adipocina com fatores de risco cardiometabólicos (IMC, circunferência abdominal, HOMA-IR, TGL, HDL, colesterol e pressão arterial sistólica).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Seleção dos voluntários e coleta das amostras

Crianças e adolescentes de 5 a 18 anos, de ambos os sexos, foram avaliados e divididos em 3 grupos de voluntários (após esclarecimento e assinatura de termo de consentimento pelos seus responsáveis): 165 crianças/adolescentes saudáveis, 114 crianças/adolescentes com obesidade e 74 crianças/adolescentes com obesidade/hipertensão. Os critérios de inclusão utilizados foram: crianças e adolescentes de 5 a 18 anos, IMC maior que o percentil de 95

de acordo com idade e sexo, PAS e/ou PAD maior que o percentil de 95 de acordo com idade e sexo. Já os critérios de exclusão para o estudo foram: uso de medicamentos, recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, dificuldade de entendimento a respeito do estudo, gestação, diagnóstico prévio de HAS secundária e de Diabetes Mellitus.

As crianças e os adolescentes com obesidade foram recrutados dentre os acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia Infantil do Instituto da Criança e do Adolescente – SUS – Juiz de Fora (MG) e no Ambulatório de Nefrologia Infantil da Fundação IMEPEN – UFJF. As crianças e os adolescentes saudáveis foram recrutados a partir da comunidade local de Juiz de Fora (MG). Na primeira consulta, após consentimento dos responsáveis, foi preenchida a ficha clínica com os dados dos pacientes (anamnese) e, em seguida, realizado o exame clínico dos parâmetros antropométricos (peso, altura, IMC e, a partir da medida da circunferência do quadril e circunferência abdominal, foi calculada a razão entre elas). A obesidade foi definida como IMC maior que o percentil 95 de acordo com a idade e sexo^{19,20}. Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram aferidas em três ocasiões e a presença de HAS foi definida com PAS e/ou PAD maior que o percentil 95 de acordo com a idade e sexo²¹. Na segunda consulta, os pacientes se dirigiram ao Ambulatório de Nefrologia Infantil da Fundação IMEPEN – UFJF pela manhã, em jejum de 12 horas, acompanhados pelos responsáveis, para uma coleta de 20 mL de sangue venoso. Nos voluntários com peso inferior a 30 kg e idade inferior a 8 anos, a coleta de sangue foi feita em dias alternados (10 mL em cada dia, com intervalo de dois dias entre as coletas).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (protocolo nº. 1942.001.2010) de acordo com as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

2.2 Determinação das concentrações plasmáticas de APN total

As dosagens de APN total foram determinadas no plasma EDTA pelo método de imunoensaio enzimático competitivo (ELISA sandwich). Para a dosagem foi empregados os kits SRP300. De forma resumida, as amostras de plasma foram diluídas (1:100) em reagente diluente RD6-61 disponibilizado no kit. A curva padrão foi diluída de forma seriada conforme indicação do fabricante (250 ng/mL; 125 ng/mL; 62,5 ng/mL; 31,3 ng/mL; 15,6 ng/mL; 7,8 ng/mL; 3,9 ng/mL). Foram aplicados 50 µL de padrão, controle ou amostras em cada poço da microplaca já sensibilizada com anticorpo primário, sendo as placas incubadas por 3 horas em temperatura ambiente. Decorrido este tempo, as placas foram lavadas com tampão disponibilizado no kit. Após a lavagem, as amostras, os padrões e os controles, foram incubados com 200 µL de anticorpo secundário conjugado por 1 hora em temperatura ambiente. Em seguida, as placas novamente foram lavadas com tampão disponibilizado no kit, sendo adicionados 200 µL de solução substrato em cada poço por 30 minutos, protegendo da luz. Por fim, a solução STOP foi adicionada e realizada a leitura da densidade óptica em espectrofotômetro 540 nm.

2.3 Avaliações bioquímicas

O perfil lipídico dos pacientes foi avaliado através da dosagem das concentrações de colesterol total, TGL, HDL e LDL. Além disso, foi avaliada a glicemia para descartar a possibilidade de *Diabetes Mellitus*. Foram coletados 8 mL de sangue e adicionados a um tubo

à vácuo sem anticoagulante para separação de soro. As concentrações de colesterol total, HDL e TGL foram determinadas por métodos enzimático-colorimétricos de rotina utilizando kits Labtest Diagnóstica. As concentrações séricas de VLDL e LDL foram determinadas pelas equações de FRIEDWALD: VLDL = TGL/5; LDL = (Colesterol total – HDL) – (TGL/5). Para realização da glicemia utilizou-se tubo Vacutainer adicionado de citrato. O sangue foi centrifugado por 10 min a 1700 xg para separação do plasma e dosagem da glicemia. Os exames foram realizados utilizando Kits Labtest de acordo com as instruções do fabricante. As concentrações de insulina foram determinadas em plasma EDTA pelo método de imunoenensaio enzimático competitivo (ELISA sandwich), seguindo as orientações do fabricante (Gênese, Produtos Diagnósticos, São Paulo, Brasil). Para estimar a resistência à insulina foi calculado o *Homeostasis Model Assessment Index* (HOMA-IR)²².

2.4 Avaliação e análise dos resultados

Os resultados obtidos foram submetidos ao teste de normalidade e, quando apresentaram distribuição normal, foram analisados com estatística paramétrica. Para os dados que não apresentaram distribuição normal, foram usados testes estatísticos não paramétricos. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Análise de variância (ANOVA) com um fator foi usada para comparar os grupos de estudo e os grupos definidos pelos quartis de APN total em relação aos fatores de riscos metabólicos (IMC, circunferência abdominal, HOMA-IR, TGL, HDL, colesterol, PAS). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

As análises estatísticas foram feitas usando o GraphPad PRIMS® software versão 7.0 (Califórnia, USA).

Para avaliar a associação entre os quartis de APN total e com a presença de obesidade e de obesidade/hipertensão foi usado o Teste Exato de Fischer. A medida de associação utilizada foi o *Odds Ratio* (OR).

3. RESULTADOS

No presente estudo foram avaliados 353 crianças e adolescentes entre 5 e 18 anos, sendo 57,2% do sexo feminino. As características gerais do contingente populacional analisado estão representadas na Tabela 1. Pode-se observar que o grupo com obesidade apresentou IMC e razão cintura/quadril maiores do que o grupo controle ($p < 0,05$). Ademais, foi constatada que a pressão arterial média e HOMA-IR também apresentaram, de modo significativo, níveis mais elevados nos obesos com hipertensão do que nos obesos e nos

controles. Entretanto, o HDL foi maior no grupo controle do que nos demais grupos.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos grupos de estudo controle, obesidade, obesidade/ hipertensão no Ambulatório de Endocrinologia Infantil do Instituto da Criança e do Adolescente – SUS – Juiz de Fora (MG), no Ambulatório de Nefrologia Infantil da Fundação IMEPEN – UFJF e na comunidade local de Juiz de Fora (MG).

	Controle (n= 165)	Obesidade (n= 114)	Obesidade/ Hipertensão (n= 74)
Sexo (F/M)	103/62	59/55	40/34
Idade (anos)	12,6 ± 3,1	10,9 ± 3,0a	12,5 ± 3,3b
IMC (kg/m ²)	18,7 ± 2,9	27,3 ± 4,5a	29,6 ± 6,8b
Razão cintura/ quadril	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1a	0,9 ± 0,1a
PAS (mmHg)	106,7 ± 12,9	112,0 ± 9,0	134,4 ± 19,5ab
PAD (mmHg)	65,7 ± 8,8	71,2 ± 8,3a	80,1 ± 10,6ab
PAM (mmHg)	79,4 ± 9,4	84,8 ± 7,5a	98,2 ± 12,6ab
HDL coleste- rol(mg/dL)	43,2 ± 9,9	40,6 ± 11,8	36,2 ± 11,9a
Triglicerídeos (mg/dL)	72,7 ± 22,0	87,7 ± 48,9	86,3 ± 38,1
HOMA – IR	1,5 ± 0,7	2,4 ± 1,3a	2,8 ± 1,5a

F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; HDL: high-density lipoprotein; HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance index. Valores expressos em médias ± desvio padrão.

a $P < 0,05$ vs. Controle; b $P < 0,05$ vs. Obesidade

Para avaliar o efeito dos níveis de APN total nos fatores de risco metabólicos, as concentrações plasmáticas de APN total foram estratificadas em intervalos interquartis (0-25%; 25-50%; 50-75% e 75-100%). Não foi observada associação entre APN total e idade entre os participantes do sexo masculino. No entanto, entre as participantes do sexo feminino foram encontradas menores concentrações de APN total (Q1) em crianças com idades superiores ($P < 0,05$; Figura 3A). Além disso, valores elevados de IMC, circunferência abdominal, HOMA-IR, TGL e PAS foram observados nas menores concentrações de APN total ($P < 0,05$; Figuras 3B, 3C, 3D, 3F e 3G). Em contrapartida, maiores níveis de HDL foram observados nos maiores níveis de APN total ($P < 0,05$; Figura 3E). Em relação ao colesterol total, não houve diferença significativa entre os intervalos interquartis ($P > 0,05$; Figura 3H).

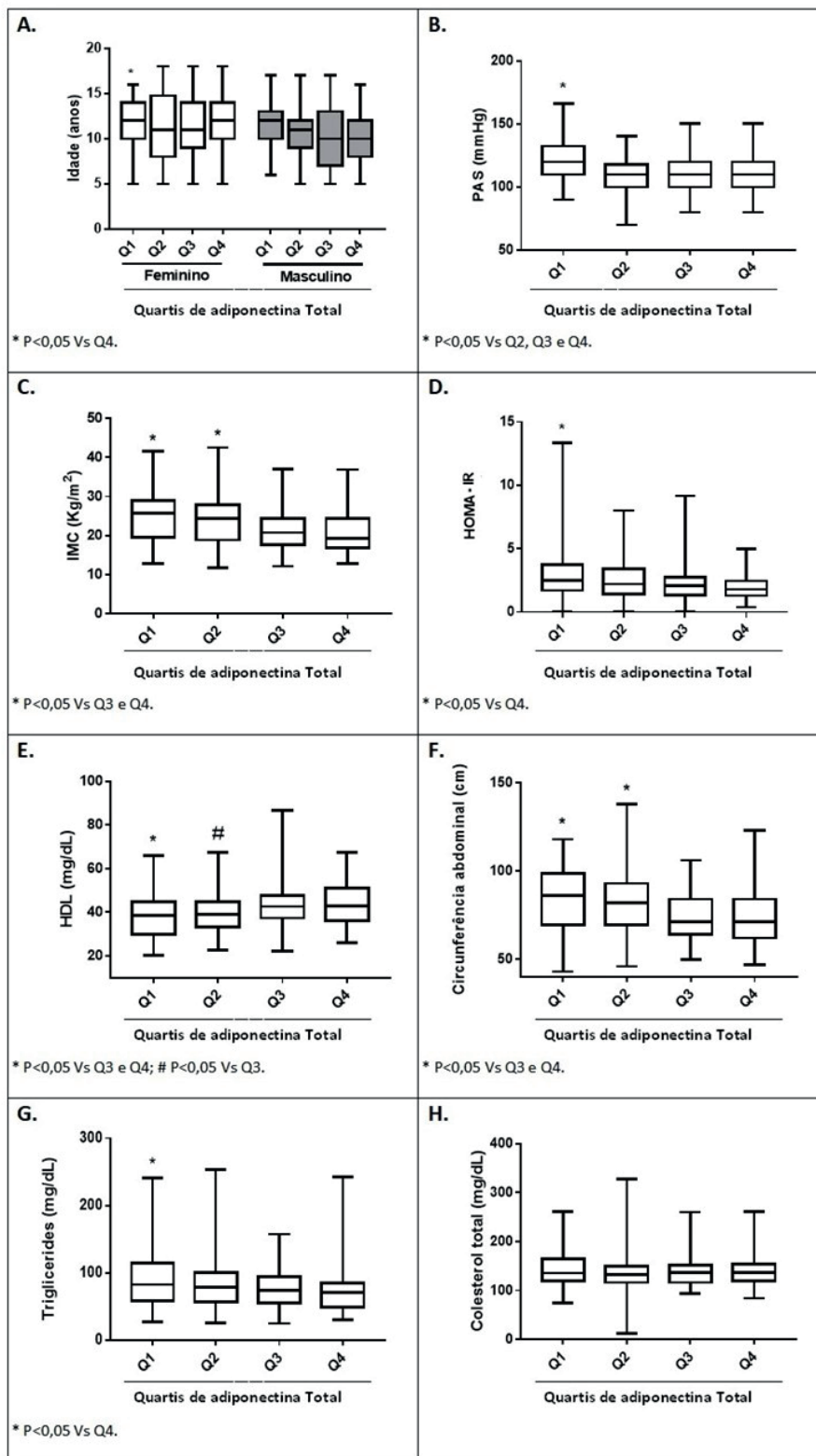


Figura 1 – Associação entre os níveis de APN total e os fatores de risco metabólicos em crianças e adolescentes controle (n=153), com obesidade (n=111) e obesidade/hipertensão (n=53) no Ambulatório de Endocrinologia Infantil do Instituto da Criança e do Adolescente – SUS – Juiz de Fora (MG), no Ambulatório de Nefrologia Infantil da Fundação IMEPEN – UFJF e na comunidade local de Juiz de Fora (MG).

Com a finalidade de avaliar a força da associação entre APN total com a obesidade e a hipertensão foi utilizado o cálculo de OR. Para tanto, foi usado como referência o intervalo interquartil Q1 de APN total para todos os grupos de estudo. Na análise da APN total (Tabela 2), as maiores concentrações (Q4) estão associadas à proteção contra obesidade em crianças e adolescentes (OR=0,34; IC 95% 0,15-0,72;

p=0,07). As concentrações intermediárias Q2 (OR=0,24; IC 95% 0,10-0,58; p=0,001) e Q3 (OR=0,28; IC 95% 0,11-0,74; p=0,001) e as concentrações maiores Q4 de APN total são fatores protetores para hipertensão em crianças e adolescentes (OR=0,27; IC 95% 0,09-0,80; p=0,01).

Tabela 2 - *Odds ratio* (OR) para associação entre os quartis de APN total e a presença de obesidade e obesidade/hipertensão no Ambulatório de Endocrinologia Infantil do Instituto da Criança e do Adolescente – SUS – Juiz de Fora (MG), no Ambulatório de Nefrologia Infantil da Fundação IMEPEN – UFJF e na comunidade local de Juiz de Fora (MG).

	Controles N (%)	Obesos N (%)	P	OR (95% IC)	Obesos/ Hipertensos N (%)	Pa	ORa (95% IC)	Pb	ORb (95% IC)
Quartis									
				1,00 (Referência)			1,00 (Referência)		1,00 (Referência)
Q1	23 (15,03)	27 (24,32)	-		29 (54,71)	-		-	
Q2	34 (21,79)	38 (34,23)	ns	0,95 (0,46 - 1,96)	10 (18,86)	0,0016	0,23 (0,09 - 0,56)	0,00	0,24 (0,10 - 0,58)
APN total									
Q3	46 (30,06)	26 (23,42)	ns	0,48 (0,23 - 1,00)	8 (15,09)	< 0,0001	0,13 (0,05 - 0,34)	0,00	0,28 (0,11 - 0,74)
Q4	50 (32,67)	20 (18,01)	0,007	0,34 (0,15 - 0,72)	6 (11,32)	< 0,0001	0,09 (0,03 - 0,26)	0,01	0,27 (0,09 - 0,80)

IC: intervalo de confiança – 95%; a: comparação de controle com obeso/hipertenso; b: comparação de obeso com obeso/hipertenso.

4. DISCUSSÃO

O presente trabalho mostrou que: 1) menores níveis de APN total estão associados à obesidade e hipertensão em crianças e adolescentes; 2) menores níveis de APN total estão associados a fatores de risco cardiometabólicos (IMC, circunferência abdominal, HOMA-IR, TGL, HDL, colesterol e PAS) e 3) maiores níveis de APN total estão associados a maiores valores de colesterol HDL.

A obesidade é considerada o fator mais importante implicado na gênese da hipertensão na infância^{4,5}. No Brasil são escassos os dados epidemiológicos referentes à prevalência dessa doença em crianças e adolescentes que sejam capazes de traçar um panorama da hipertensão em todo o território nacional. Segundo a Sociedade Brasileira de Hipertensão, 25% dos brasileiros são hipertensos, chegando a mais de 50% após os 60 anos e 5% na população pediátrica. Um estudo recente realizado em Botucatu (SP) com 903 crianças e adolescentes encontrou uma prevalência de pré-hipertensão e hipertensão de 9,1% e 2,9%, respectivamente, correlacionando-se positivamente com indicadores antropométricos elevados, o que sinaliza a influência do excesso de peso na pressão arterial já na infância²³. Como a PAS elevada nessa faixa etária é fator preditor de hipertensão arterial na vida adulta⁶, a detecção precoce dessas alterações pode contribuir para o desenvolvimento de programas de saúde de caráter preventivo, com enfoque na mudança do estilo de vida, evitando-se que milhares de jovens desenvolvam prematuramente doenças cardiovasculares resultantes da hipertensão associada à obesidade. Portanto, a busca por marcadores genéticos e bioquímicos é considerada importante no prognóstico e na prevenção de doenças cardiovasculares que podem ter início ainda na infância, tornando-se uma ferramenta importante na Atenção Primária à Saúde.

O tecido adiposo, além de armazenar TGL, produz substâncias bioativas, chamadas adipocinas, que estão envolvidas na homeostase de energia, na regulação neuroendócrina e nas funções autóno-

mas e imunes²⁴. Ademais, os adipócitos também sintetizam e liberam vários fatores que têm sido associados ao controle da pressão arterial, tais como: adiponectina, leptina, angiotensina, visfatina e resistina.

Estudos prévios têm mostrado que a adiponectina apresenta efeitos protetores na hipertensão através do estímulo à formação de óxido nítrico (NO), principal vasodilatador endógeno, com propriedades anti-inflamatórias e antiaterogênicas²⁵. Ademais, essa adipocina é capaz de diminuir a atividade de expressão de metaloproteinases de matrix extracelular do tipo 2 (MMP-2)²⁶, enzima que tem sido implicada na remodelação vascular associada com a hipertensão em estudos clínicos e experimentais²⁷⁻³⁰. Corroborando esses achados, um estudo mostrou que a biodisponibilidade de NO foi positivamente afetada pelas concentrações de adiponectina no plasma de crianças e adolescentes¹⁴. Em contrapartida, as concentrações plasmáticas de MMP-2 foram negativamente afetadas pela adiponectina³¹.

Nesse sentido, estudos clínicos têm explorado a relação entre adiponectina e pressão arterial, reportando que os níveis de adiponectina foram negativamente associados com PAS no sexo masculino³². Segundo Shatat e colaboradores, adolescentes com obesidade e menores níveis de adiponectina apresentaram maiores níveis de pressões sistólicas e diastólicas³³. Recentemente, outro estudo demonstrou que crianças e adolescentes com obesidade e hipertensos apresentaram menores concentrações plasmáticas de adiponectina quando comparados ao grupo de crianças e adolescentes com obesidade e saudáveis¹⁴. Embora existam estudos que avaliem as isoformas de adiponectina no plasma em crianças e adolescentes com obesidade³⁴⁻³⁶, não há estudos que tenham avaliado essas isoformas na hipertensão associada à obesidade em crianças e adolescentes.

No presente trabalho, observou-se que menores níveis de APN total estão associados à hipertensão em crianças com obesidade.

Ratificando os achados, estudos clínicos têm demonstrado associação negativa entre adiponectina e pressão arterial em crianças com obesidade^{22,32}.

Constatou-se que a adiponectina tem papel protetor em alterações cardiovasculares, visto que os resultados encontrados no cálculo de OR foram menores que um, mostrando que indivíduos expostos a menores níveis de adiponectina têm maior risco cardiovascular.

Os níveis de APN total foram estratificados em intervalos interquartis referentes às concentrações plasmáticas (Q1: menores concentrações; Q2 e Q3: concentrações intermediárias; Q4: concentrações maiores). Os resultados encontrados mostram que os intervalos interquartis Q4 de APN total são associados com as menores medidas de IMC, circunferência abdominal, HOMA-IR, TGL e PAS, demonstrando a correlação protetora da APN total no desenvolvimento de síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Contudo, o intervalo interquartil Q1 de APN total está associado com os maiores valores desses fatores de risco metabólicos. Validando os achados descritos, níveis baixos de APN total têm sido inversamente associados à resistência à insulina, cintura abdominal, TGL e PAS em adolescentes²¹. Em contrapartida, os níveis de HDL estão positivamente associados com os níveis de APN total. De forma semelhante, um estudo mostrou associação positiva entre APN total com os níveis de HDL²¹, o que reforça a função cardioprotetora dessa adipocina, uma vez que o aumento de níveis de HDL previne a formação de placas ateroscleróticas^{37,38}.

5. CONCLUSÃO

Baixos níveis de APN total foram associados com fatores de risco metabólicos, sendo recomendada a utilização dessas adipocinas como preditoras de síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos. Maiores níveis de APN total são fatores protetores associados à obesidade e hipertensão em crianças e adolescentes. Com base nesses resultados, conclui-se que a adiponectina pode ser um importante mediador na patogênese da hipertensão associada à obesidade.

6. AGRADECIMENTOS

Aos Professores Dr. José Eduardo Tanus Santos do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP-USP e Dr. Riccardo Lacchini da Escola de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP pelo suporte intelectual e financeiro.

Aos pacientes pela disponibilidade e colaboração.

À orientadora Prof. Dra. Vanessa de Almeida Belo pela oportunidade, apoio e confiança.

7. REFERÊNCIAS

- World Health Statistics 2014. Rising childhood obesity - time to act. 2014.
- Ministério da Saúde - Vigitel Brasil 2011 Saúde Suplementar - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 2014.
- Ministério da Saúde - Vigitel Brasil 2016 Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão. 2016.
- McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Mar;7(3):155-63.
- Robinson RF, Batsky DL, Hayes JR, Nahata MC, Mahan JD. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(12):1379-84.
- Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, *et al*. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003;290(17):2271-6.
- Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;314(1):1-16.
- Dahl TB, Holm S, Aukrust P, Halvorsen B. Visfatin/NAMPT: A Multifaceted Molecule with Diverse Roles in Physiology and Pathophysiology. *Annu Rev Nutr*. 2012;32:229-43.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996;271(18):10697-703.
- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26(3):439-51.
- Hui X, Lam KSL, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):574-90.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, *et al*. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79-83.
- Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4652-6.
- Belo VA, Souza-Costa DC, Lachinni R, Sertório JT, Lanna CM, Carmo VP, *et al*. Adiponectin associates positively with nitrite levels in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):740-3.
- Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27-32.
- Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, *et al*. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43(6):1318-23.
- Chow WS, Cheung BMY, Tso AWK, Xu A, Wat NMS, Fong CHY, *et al*. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension*. 2007;49(6):1455-61.
- Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2002;25(6):971-6.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, *et al*. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000;(314):1-27.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, *et al*. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;(246):1-190.
- Update on the 1987 Task Force Report on High Blood

- Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1996;98(4 Pt 1):649-58.
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
23. Rinaldi AEM, Nogueira PC, Riyuzo MC, Olbrich-Neto J, Gabriel GF, Macedo CS, *et al.* Prevalência de pressão arterial elevada em crianças e adolescentes do ensino fundamental. *Rev Paul Pediatr*. 2012;30(1):79-86.
24. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Oct;11(8):327-32.
25. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278(45):45021-6.
26. Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, Ohashi K, Ghobrial J, Shibata R, *et al.* Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(3):H984-93.
27. Belo VA, Luizon MR, Carneiro PC, Gomes VA, Lacchini R, Lanna CM, *et al.* Effect of metabolic syndrome risk factors and MMP-2 genetic variations on circulating MMP-2 levels in childhood obesity. *Mol Biol Rep*. 2013;40(3):2697-704.
28. Castro MM, Rizzi E, Figueiredo-Lopes L, Fernandes K, Bendhack LM, Pitol DL, *et al.* Metalloproteinase inhibition ameliorates hypertension and prevents vascular dysfunction and remodeling in renovascular hypertensive rats. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):320-31.
29. Derosa G, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, Salvadeo S, *et al.* Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. *Endothelium*. 2006;13(3):227-31.
30. Guimaraes DA, Rizzi E, Ceron CS, Oliveira AM, Oliveira DM, Castro MM, *et al.* Doxycycline dose-dependently inhibits MMP-2-mediated vascular changes in 2K1C hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;108(5):318-25.
31. Belo VA, Lacchini R, Miranda JA, Lanna CMM, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Increased activity of MMP-2 in hypertensive obese children is associated with hypoadiponectinemia. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(1):177-82.
32. Wang H, Necheles J, Birne JS, Li Z, Xing H, Tang G, *et al.* Association of adipokines with blood pressure in rural Chinese adolescents. *J Hum Hypertens*. 2012;26(8):493-501.
33. Shatat IF, Freeman KD, Vuguin PM, Dimartino-Nardi JR, Flynn JT. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr Res*. 2009;65(6):691-5.
34. Araki S, Dobashi K, Yamamoto Y, Asayama K, Kusuhara K. Increased plasma isoprostane is associated with visceral fat, high molecular weight adiponectin, and metabolic complications in obese children. *Eur J Pediatr*. 2010 Aug;169(8):965-70.
35. Nascimento H, Costa E, Rocha S, Lucena C, Rocha-Pereira P, Rego C, *et al.* Adiponectin and markers of metabolic syndrome in obese children and adolescents: impact of 8-mo regular physical exercise program. *Pediatr Res*. 2014;76(2):159-65.
36. Murdolo G, Nowotny B, Celi F, Donati M, Bini V, Papi F, *et al.* Inflammatory adipokines, high molecular weight adiponectin, and insulin resistance: a population-based survey in prepubertal schoolchildren. *PLoS One*. 2011;6(2):e17264.
37. Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51(2):142-7.
38. Otocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, Davidson M, Rysz J, Banach M. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res*. 2012;51(4):314-24.