

## NIVELUL ȘI IMPLICAȚIILE ADIPONECTINEI ÎN PREECLAMPSIE

## THE LEVEL AND IMPLICATION OF ADIPONECTIN IN PREECLAMPSIA

Conf.univ.dr. *Marius Moga*, asist univ. dr. *Costin Anastasiu*,  
dr. *M. Zaharia*, dr. *Ioana Vasile*  
Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov  
Autor corespondent: *Marius Moga*; moga.og@gmail.com

**Abstract:**

Pregnancy is a unique physiologic state that is associated with profound alterations in maternal metabolic, endocrine, and vascular function, designed to ensure the delivery of appropriate energy and nutrition to the developing foetus. In this context, the role of the fat-derived hormone adiponectin is of great interest. Adiponectin has pleiotropic effects on the regulation of energy homeostasis, systemic inflammation and vascular function. In this review, we underlined the role of adiponectin in human gestation and the relation between its levels and preeclampsia. The results of the studies we investigated support the theory to which increased levels of adiponectin are present in preeclamptic patients. Adiponectin is an adipokine which is down-regulated in the presence of obesity. Preeclampsia is a condition in which the strong link between hypoadiponectinemia and obesity is disrupted and regulation of adiponectin multimers production by adipose tissue is altered in preeclampsia

**Key-words:** adiponectin, pregnancy, preeclampsia, obesity

**Introducere:**

Adiponectina este un hormon polipeptidic cu greutate moleculară de 30kDa, secretat de adipocite, cu efect antiaterogenetic, antiinflamator, cardioprotectiv și, de asemenea, cu rol în reglarea sensibilității la insulină.

Nivelele reduse ale adiponectinei au fost asociate, atât în modelele animale cât și umane, cu diferiți factori de risc aterosclerotici: hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2, rezistență crescută la insulină, nivel ridicat de trigliceride și scăzut de HDL, obezitate, dar și cu inflamația.

Spre deosebire de leptină, adiponectina nu modifică aportul alimentar, ci determină reducerea greutateii corporale prin stimularea consumului energetic și scăderea nivelului plasmatic al glucozei și lipidelor. Concentrația serică de adiponectină este reglată de acumularea de grăsimi în corp, în special grăsimea viscerală, hormonul având un nivel plasmatic mai scăzut la indivizii obezi.

Adiponectina determină reducerea greutateii corporale prin scăderea nivelului plasmatic al glucozei și lipidelor și stimularea consumului de energie. Concentrația serică de adiponectină este influențată de nivelul de grăsimi din corp, mai ales în funcție de

adipozitatea viscerală.

Adiponectina are un nivel seric mai scăzut la pacienții cu obezitate. [1]

Pacienții supraponderali cu rezistență la insulină nu beneficiază de medicamente care stimulează secreția de insulină (insulin-secretagoge), ci de tratament cu sensibilizatori ai insulinei care duc la o creștere măsurabilă a secreției de adiponectină. Astfel, adiponectina poate fi folosită ca un parametru de control în cazul terapiei cu sensibilizatori ai insulinei.

Numeroase studii efectuate în ultimii ani, atât pe culturi de celule, cât și pe modele animale și umane au avut ca subiect implicarea adiponectinei în procesele fiziologice și patologice. În urma acestor cercetări s-a evidențiat faptul că, la nivel vascular, adiponectina are efect protector, prin diminuarea fenomenelor inflamatorii asociate cu ateroscleroza, prin reducerea expresiei moleculelor de adezivitate celulară (selectina, vascular adhesion molecule – VCAM1, intercellular adhesion molecule – ICAM1) și a citokinelor atât la nivelul endoteliului, cât și în macrofage.

În cursul procesului de producere a plăcii de aterom macrofagele eliberează diferite citokine, ce determină proliferarea și migrarea patologică a celulelor musculare netede

vasculare, iar acest fenomen este inhibat de adiponectină. De asemenea, în studiile efectuate pe culturi celulare s-a arătat ca hormonul produs de adipocite scade nivelul esterilor de colesterol ce se acumulează la nivelul histiocitelor umane, fenomen care, *in vivo*, joacă un rol important în inițierea leziunilor aterosclerotice.

La nivel vascular, adiponectina activează nitric-oxid-sintaza, enzima ce determină sinteza monooxidului de azot (factorul de relaxare derivat din endoteliu – EDRF) responsabil de relaxarea mușchiului neted vascular și inhibarea agregării plachetare.

Studii pe modele animale au pus în evidență implicarea adiponectinei în diverse afecțiuni hepatice. La animalele de laborator, cărora li s-au indus hepatopatii de origine alcoolică sau non-alcoolică, s-a constatat că nivelul plasmatic al adiponectinei scade semnificativ. Administrarea intravenoasă de adiponectină la aceste animale a dus la reducerea hepatomegaliei, a fenomenelor inflamatorii și a steatozei, acest efect fiind cauzat și de capacitatea hormonului de a suprima producția hepatică de TNF $\alpha$ . [3]

Efectele favorabile ale adiponectinei asociate cu efectele antiinflamatoare, anti-apoptotice, inhibarea fibrozei interstițiale fac din acest hormon o **moleculă terapeutică promițătoare**.

*Recomandările pentru determinarea adiponectinei sunt:* - ateroscleroza; obezitate; boli cardio-vasculare; diabet zaharat tip II; monitorizarea tratamentului cu sensibilizatori ai insulinei .

### **Studii experimentale:**

Există dovezi cum că în sarcină rezistența la insulină poate fi asociată cu un risc crescut de dezvoltare a preeclampsiei. Studiile în care s-au urmărit nivelele de adiponectină în serul pacientelor cu preeclampsie au arătat că aceste nivele sunt de obicei crescute, deasemenea unele studii au arătat nivele scăzute sau chiar asemănătoare cu cele din sarcini fără preeclampsie. Un studiu longitudinal analizând intervalul 11 - 13 săptămâni de sarcină la paciente care au dezvoltat ulterior preeclampsie, a arătat un nivel scăzut al adiponectinei, dar în faza clinică a bolii acest nivel a crescut. [5]

Un alt studiu ce a analizat nivelurile adiponectinei în primul trimestru de sarcină nu a

arătat nici o diferență semnificativă între pacientele care au dezvoltat și cele care nu au dezvoltat preeclampsie.

Nivelurile circulante de adiponectină sunt relativ mari fiind invers corelate cu rezistența la insulină, obezitate și hipertensiune având proprietăți antiaterogene.

Are de asemenea proprietăți antiinflamatorii, incluzând supresia producției citokinelor, TNF alfa, interferon gama și interleukinei IL-6 de către macrofage. [3]

Un studiu realizat de către Ramsay și colab. a raportat pentru prima oară niveluri crescute de adiponectină la pacientele cu preeclampsie. Acești autori au propus o teorie conform căreia eliberarea exagerată de adiponectină din adipocite poate fi un mecanism posibil de creștere a nivelului său seric. [9]

De asemenea, Naruse și colab. [6] au observat că nivelul adiponectinei este semnificativ crescut la pacientele cu preeclampsie. Hemoconcentrația este o caracteristică principală la femeile ce dezvoltă preeclampsie, dar studiul lui Naruse a arătat că nivelul de adiponectină rămâne ridicat după corectarea hematocritului. Acești autori au sugerat că adiponectina ar acționa ca un inhibitor al producției citokinelor proinflamatorii la pacientele preeclampsice.

Handler și colaboratorii au descoperit că nu există diferențe între concentrațiile adiponectinei la femeile cu preeclampsie față de cele sănătoase. Studiul lor a arătat și că la femeile cu preeclampsie severă, nivelul adiponectinei ar fi scăzut la pacientele subponderale comparativ cu cele normoponderale, iar la femeile normoponderale nivelul adiponectinei este crescut în caz de preeclampsie.

S-a propus o teorie conform căreia producția de adiponectină este crescută ca urmare a unui răspuns fiziologic al adipocitelor la preeclampsie. Creșterea nivelului de adiponectină la femeile cu preeclampsie poate minimaliza acumularea excesului de grăsime în țesuturi, și blochează concomitent și expresia moleculelor de adeziune în endoteliul vascular și producția citokinelor din macrofage. [1]

Așadar, creșterea concentrației de adiponectină poate inhiba procesele inflamatorii cu rol major în etiologia preeclampsiei.

Nien și colab. au studiat nivelele circulante de adiponectină la femeile cu

preeclampsie severă comparativ cu cele sănătoase. Ei au descoperit că nivelele circulante de adiponectină sunt semnificativ crescute la femeile cu preeclampsie severă. Ei au studiat de asemenea nivelul adiponectinei în sarcinile normale – în corelație cu indicele de masa corporală, și au mai observat că femeile supraponderale cu sarcini normale au nivele scăzute de adiponectină față de cele normoponderale, în timp ce preeclampsicele supraponderale și normoponderale au concentrații similare de adiponectină. [7,8]

Un studiu efectuat de Liu și colab. a arătat că femeile cu preeclampsie au concentrații crescute de adiponectină în ser față de cele sănătoase. Deși adiponectina are proprietăți antiinflamatoare și protectoare pentru endoteliul vascular, în preeclampsie întâlnim o disfuncție endotelială și o stare inflamatorie excesivă. Așadar, când caracteristicile patologice ale preeclampsiei și creșterea nivelurilor circulante de adiponectină sunt corelate este clar că rolul adiponectinei în patogenia preeclampsiei este dificil de înțeles. [4]

Un alt studiu a arătat niveluri plasmatiche similare ale adiponectinei în trimestrul doi și trei de sarcină la pacientele nedibetice. S-a sugerat că o concentrație crescută de adiponectină în circulație reprezintă de fapt un răspuns regulator menit să modereze efectele negative și riscul cardiovascular asociat cu o valoare crescută a tensiunii arteriale. [2,9].

Mai departe, nivelul adiponectinei este crescut la pacienți cu afectări renale, proteinurie, fiind invers corelat cu clerența de creatinină. Este posibil totodată ca alterări minore ale funcției renale pot afecta clerența de adiponectină.

Nu au existat diferențe semnificative în expresia adiponectinei ARNm în țesutul adipos al preeclampsicilor comparativ cu pacientele cu sarcini normale. Totuși la pacientele cu preeclampsia s-a observat că nivelul ARNm în țesutul adipos reflectă concentrația plasmatică de adiponectină. [4]

Ambii receptori umani de adiponectină ADIPOR1 și ADIPOR 2 sunt exprimați abundent în placentă, sugerându-se astfel că adiponectina ar avea o funcție fiziologică în sarcină. Cercetări ulterioare vor fi necesare însă pentru evaluarea rolului adiponectinei în fiziologia placentei. [10]

### Concluzii:

Creșterea nivelului adiponectinei poate fi un răspuns de tip feedback fiziologic pentru a minimiza disfuncția endotelială la pacientele cu preeclampsie.

În sarcinile înainte de termen și în sarcinile cu contracții spontane, nivelele de adiponectina din sângele cordonului ombilical sunt mai mari la pacientele cu preeclampsie decât la pacientele fără preeclampsie, poate reflectând nevoia de a optimiza energia în preeclampsie. La femeile cu preeclampsie, nivelele de adiponectina sunt scăzute semnificativ în grupul celor supraponderale comparativ cu cele cu greutate normală.

Adiponectina și receptorii săi Adipo-R1 și Adipo-R2 ar putea contribui la patogenia preeclampsiei; anomalia Adipo-R2 se pare ca este asociată cu patogenia preeclampsiei, preeclampsia fiind caracterizată de alterarea multimerilor adiponectinei și distribuției lor relative, ceea ce implică rolul multimerilor adiponectinei în mecanismul preeclampsiei. Comparând concentrațiile izoformelor adiponectinei circulante între femeile cu greutate normală și cele supraponderale cu sarcina normală și preeclampsie, iese la iveală un tipar distinct al concentrației și distribuției relative a multimerilor adiponectinei la pacientele cu preeclampsie.

Adiponectina a fost implicată în fiziopatologia disfuncției endoteliale, rezistenței la insulina, inflamației și antiangiogenezei, toate, trăsături recunoscute ale preeclampsiei.

Rezultatele studiilor investigate sugerează ca dereglarea complexelor multimerilor adiponectinei este asociată cu preeclampsia și poate oferi o bază moleculară pentru asocierea alterărilor metabolice, răspunsul inflamator și preeclampsie.

### Bibliografie:

- [1] Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, Cotton DB. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:979–983.
- [2] Kajantie E, Hytinen T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin:

- a 20-fold rise between 24 weeks' gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4031–4036.
- [3] Kinalski M, Telejko B, Kuzmicki M, Kretowski A, Kinalska I. Tumor necrosis factor alpha system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Horm.Metab Res.* 2005;37:450–454.
- [4] Liu Y, Zhu L, , Sun L, Chen D, Li X. Adiponectin levels in circulation and breast milk and mRNA expression in adipose tissue of preeclampsia women. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(1):40-9. doi: 10.3109/10641955.2010.525273. Epub 2010 Dec 21.
- [5] Nanda S, Yu CK, Giurcaneanu L, Akolekar R, Nicolaidis KH. Maternal serum adiponectin at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):208-15. doi: 10.1159/000322402. Epub 2011 Jan 25.
- [6] Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2005; 65:65–75.
- [7] Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Gotsch F, et al. Adiponectin in severe preeclampsia. *J.Perinat.Med.* 2007;35:503–512.
- [8] Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Gotsch F, et al. Plasma adiponectin concentrations in non-pregnant, normal and overweight pregnant women. *J.Perinat.Med.* 2007;35:522–531.
- [9] Ramsay JE, Jameson N, Greer IA, Sattar N: Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension.* 2003; 42:891–894.
- [10] Tie Weiwei, Yu Haiyan, Chen Juan, Wang Xiaodong, Chen Weibo, Zhou Rong. Expressions of adiponectin receptors in placenta and their correlation with preeclampsia. *Sci.* 2009 Jul;16(7):676-84. doi: 10.1177/1933719109334258. Epub 2009 Jun 1.
- [11] Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC, et al. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition.* 2005;21:1095–1099.