

La resistina se asocia con la proteína C reactiva y marcadores de riesgo cardiovascular en niños obesos

Resistin is associated with C reactive protein and cardiovascular risk markers in obese children

A resistina associa-se à proteína C reativa e aos marcadores de risco cardiovascular em crianças obesas

► Aida Souki^{1a}, Carem Prieto^{2b}, Doris Garcia^{3a,c}, Francisco Pérez-Jiménez^{4d}, Paola Valero^{5a}, Naillet Arráiz^{6b}, Sergia Linares^{7a}, Clímaco Cano^{8a}

¹ Dra. en Nutrición y Metabolismo.

² MSc. en Metabolismo Humano.

³ MSc. Gerencia de Proyectos I&D.

⁴ Dr. en Bioquímica y Médico Internista.

⁵ MSc. en Metabolismo Humano.

⁶ Dra. en Biología Molecular.

⁷ Lic. en Química.

⁸ Dr. en Metabolismo Humano.

^a Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

^b Sección de Biología Molecular, Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

^c Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

^d Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. IMIBIC/ Hospital Universitario Reina Sofía/ Universidad de Córdoba, España. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Resumen

El objetivo del trabajo fue evaluar los niveles de resistina sérica y su asociación con la proteína C reactiva (PCR-*hs*), óxido nítrico (NO) y lípidos plasmáticos (LP) en sujetos de edad pediátrica. Participaron 366 niños y adolescentes (10-16 años), agrupados en eutróficos ($n=162$) y obesos ($n=204$). Se les estudió peso, talla, circunferencia de la cintura, resistina sérica, glucosa e insulina basal, LP, NO, PCR-*hs*, malondialdehído y tensión arterial. Se calculó el IMC, el índice cintura-talla (IC/T) y el HOMA-IR. Se utilizaron las pruebas *t* de Student, ANOVA, U de Mann y Whitney o Kruskal-Wallis para comparar entre grupos y la correlación de Spearman para determinar asociación entre variables. Los obesos masculinos presentaron niveles superiores de resistina ($p<0,05$). El género femenino presentó valores más altos de resistina en eutróficos ($p=0,012$) y con IC/T normal ($p=0,011$). A mayor concentración de resistina los eutróficos presentaron niveles más altos de triacilglicéridos, pero los obesos mostraron niveles más bajos de triacilglicéridos, HDLc y NO, más altos de PCR-*hs* y mayor IMC. Los resultados sugieren que la resistina podría ser un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular por su asociación positiva con la PCR-*hs* e inversa con el NO y la HDLc, parámetros involucrados en la inflamación y la disfunción endotelial.

Palabras clave: resistina * obesidad * riesgo cardiovascular * proteína C reactiva ultrasensible * óxido nítrico * lípidos plasmáticos

Abstract

The aim of this study was to evaluate seric levels of resistin and their association with high-sensitivity C Reactive Protein (hs-CRP), nitric oxide (NO) and plasmatic lipids (PL) in a pediatric age population. A total of 366 children and adolescents (between 10–16 years old) participated, and were grouped into eutrophic ($n=162$) and obese ($n=204$). Weight, height, waist circum-

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

ference, resistin, fasting blood glucose and insulin levels, PL, hs-CRP, NO, malondialdehyde and blood pressure were measured. BMI, waist to height ratio (W/HR) and HOMA-IR were calculated. T-student, ANOVA, Mann-Whitney U-value or Kruskal-Wallis were used to compare between groups and Spearman correlation was used to determine association among variables. Male obese subjects showed higher resistin levels ($p < 0.05$). Female subjects showed higher resistin values in the eutrophic group ($p = 0.012$) and in the normal W/HR ($p = 0.011$). At higher levels of resistin, the eutrophic group showed higher levels of triacylglycerides, but the obese group showed lower triacylglycerides, HDLc and NO levels and higher hs-CRP levels and BMI. These results suggest that resistin could be a risk factor for cardiovascular disease because of its positive association with hs-CRP and inverse association with NO and HDLc, parameters involved in inflammation and endothelial dysfunction.

Key words: resistin * obesity * cardiovascular disease risk * high-sensitivity C reactive protein * nitric oxide * plasmatic lipids

Resumo

O objetivo da pesquisa foi avaliar os níveis séricos de resistina sérica e sua associação com a proteína C-reativa (PCR-hs), óxido nítrico (NO) e lipídios plasmáticos (LP) em crianças e adolescentes. O estudo envolveu 366 crianças e adolescentes (10-16 anos), agrupados em eutróficos ($n = 162$) e obesos ($n = 204$). Os sujeitos foram estudados em relação ao peso, altura, circunferência da cintura, resistina sérica, glicose e insulina basal, LP, NO, PCR-hs, malondialdeído e pressão arterial. Os IMC, índice cintura-altura (IC/A) e HOMA-IR foram calculados. Foram utilizados os Testes t de Student, ANOVA, U de Mann e Whitney ou Kruskal-Wallis para comparar entre os grupos e a correlação de Spearman para verificar a associação entre variáveis. Os obesos masculinos mostraram níveis mais elevados de resistina ($p < 0,05$). O sexo feminino apresentou valores mais altos de resistina em eutróficos ($p = 0,012$) e com IC/T normal ($p = 0,011$). À maior concentração de resistina, os eutróficos apresentaram maiores níveis de triacilglicerídeos, mas os obesos apresentaram níveis mais baixos de triacilglicerídeos, HDLc e NO, mais altos de PCR-hs e maior IMC. Os resultados sugerem que a resistina poderia ser um fator de risco para a doença cardiovascular devido à sua associação positiva com a PCR-hs e inversa com o NO e a HDLc, parâmetros envolvidos na inflamação e disfunção endotelial.

Palavras-chave: resistina * obesidade * risco cardiovascular * proteína C reativa ultrasensível * óxido nítrico * lipídios plasmáticos

Introducción

La obesidad es una epidemia global en crecimiento, asociada a morbi-mortalidad, costos médicos elevados y secuelas sociales, debido a sus consecuencias adversas como la hipertensión arterial, dislipidemias, resistencia a la insulina (IR), síndrome metabólico (SM), diabetes, entre otras, incrementando el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). El sobrepeso y la obesidad son también alarmantes en niños y adolescentes. La obesidad en la niñez predice el desarrollo de la ECV y se asocia además con un mayor riesgo de obesidad en la edad adulta (1) (2).

El tejido adiposo (TAd) libera sustancias bioactivas (adipoquinas) que pueden actuar localmente pero, también en el cerebro, hígado, páncreas y vasculatura sistémica (3). Las adipoquinas juegan un papel importante en el metabolismo lipídico, homeostasis de la glucosa, sensibilidad a la insulina, inmunidad, tensión arterial (TA), angiogénesis y respuesta inflamatoria. Sin

embargo, la expansión del TAd de la manera como ocurre en la obesidad, modifica los niveles de síntesis y secreción de las adipoquinas, sugiriéndose que el TAd es el mayor responsable de la aparición de los desórdenes metabólicos asociados a la obesidad (3-6).

La adipoquina resistina en los últimos años ha sido sujeto de numerosas investigaciones. En humanos es un péptido de 92 aminoácidos, rico en cisteína. Su gen, localizado en el cromosoma 19 (19p13.3) está compuesto por 4 exones de los cuales 3 participan en la formación de la proteína (7). Si bien su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, se ha establecido que la expansión del TAd incrementa la liberación de resistina por los macrófagos, proceso que es mediado por citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6) (5) (8).

En la actualidad se ha descubierto que un gran número de células y tejidos son el blanco de la acción de la resistina; esto implica que podría participar en una cantidad importante de procesos fisiológicos y patológicos, siendo de particular interés su papel en el funcionamien-

to del sistema cardiovascular, cáncer y metástasis (5). A nivel de las células diana, parece activar a NF- κ B a través de proteínas como la PI3K/Akt, MAPKs, AMPK/PKC, resultando en disfunción endotelial, angiogénesis y formación de tumores. Adicionalmente, se ha propuesto que, a través de la MAPK y NF- κ B, la resistina regularía al alza a SOCS-3 (supresor de la señalización de citoquinas-3), a la IL-6 y a PTP-1B, alterando la señalización de la insulina y la síntesis de óxido nítrico (NO) (5) (8).

Su asociación con la obesidad y las alteraciones metabólicas en humanos es menos clara que en roedores, observándose resultados discordantes en los estudios clínicos, donde solamente algunos han comunicado una correlación significativa entre los niveles de resistina y la obesidad o la IR (3) (5). De igual forma, las investigaciones realizadas sobre su relación con alteraciones en los niveles de lípidos plasmáticos (LP) han reportado resultados contradictorios (9). En niños y adolescentes obesos con y sin SM se encontró correlación entre la resistina y parámetros antropométricos, perfil lipídico, TA y citoquinas proinflamatorias (10); sin embargo, otros investigadores no observaron relación entre los niveles de la adipocitina con la circunferencia de la cintura (CC), con los LP, la IR o citoquinas proinflamatorias como el TNF- α pero sí con el índice de masa corporal (IMC), TA e IL-6 en sujetos obesos de edad pediátrica (11).

La información sobre los mecanismos fisiopatológicos y vías de señalización que relacionan la resistina con la IR, enfermedad cardiovascular, procesos oxidativos e inflamación, es escasa. Aunado a lo anterior, son pocos y en algunos casos inexistentes, los trabajos en niños y adolescentes donde se evalúan la asociación entre la resistina y variables como el índice cintura-talla (IC/T), el colesterol unido a lipoproteínas diferentes a la HDL (noHDLc), el NO, el malondialdehído (MDA), el ácido úrico (AU) y la proteína C reactiva de elevada sensibilidad (PCR-*hs*). La asociación de la resistina con la alteración de los parámetros antes mencionados permitiría identificar sujetos con un mayor riesgo de aterosclerosis prematura; por lo tanto, el propósito de la presente investigación fue evaluar los niveles de resistina sérica y su relación con variables antropométricas, bioquímicas y clínicas, seleccionadas para su estudio por ser consideradas factores de riesgo para la ECV y marcadores importantes de inflamación y oxidación en una muestra de niños y adolescentes con malnutrición por exceso, residentes en Maracaibo, Venezuela.

Materiales y Métodos

POBLACIÓN

El estudio descriptivo, correlacional y de diseño transeccional se llevó a cabo durante el periodo 2012-2014.

Incluyó 366 niños y adolescentes (10 a 16 años), sanos, de ambos géneros (192 masculinos/174 femeninos), divididos en eutróficos (n=162) y obesos (n=204) según su IMC utilizando como puntos de corte los de OMS (12). Se excluyeron los que padecían diabetes, hipertensión, ovario poliquístico, estaban en tratamiento farmacológico o tenían antecedentes familiares de obesidad, diabetes o dislipidemias en primer grado. La población evaluada fue de etnia mezclada y de diferentes estratos sociales. Todos los participantes formaron parte del estudio transversal sobre Factores Endocrino-Metabólicos relacionados con riesgo cardiovascular en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Maracaibo, Venezuela, donde se evaluó la presencia de obesidad y alteraciones metabólicas relacionadas. El estudio se desarrolló desde el año 2006 en el Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" (CIEM), Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

A los directivos de las Instituciones educativas invitadas a participar se les presentó el proyecto y se envió comunicación a los padres y representantes informando sobre los objetivos, alcances y procedimientos a realizar durante el estudio, manifestando su conformidad mediante la firma de un consentimiento informado. La investigación fue aprobada por el comité de bioética del CIEM y cumplió con los postulados de la Declaración de Helsinki.

EVALUACIÓN FÍSICA Y ANTROPOMÉTRICA

Un pediatra realizó la historia clínica y la exploración física, incluyendo la verificación del estadio puberal (Tanner), toma de tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca, examen de ojos, piel, boca, oídos, entre otros. La TA fue determinada por personal entrenado, siguiendo procedimientos normalizados. Las mediciones antropométricas se realizaron según protocolos estandarizados, incluyendo peso, talla y contorno de cintura (CC), esta última tomada entre la última costilla y el borde lateral más alto de la cresta iliaca derecha. Los parámetros anteriores se utilizaron para calcular el IMC y el IC/T.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA

Se obtuvieron muestras de sangre de la vena antecubital, previo ayuno de 12 horas. Los parámetros bioquímicos de rutina como glicemia basal (GliB), triacilglicéridos (TAG), Colesterol total (CT), AU y Colesterol unido a las HDL (HDLc) se determinaron por métodos enzimáticos colorimétricos (*Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH*) utilizando un analizador automatizado modelo BT 3000. La fracción de colesterol unido a las LDL (LDLc) se calculó a partir de la ecuación de Friedewald. La noHDLc se obtuvo restando al CT el HDLc.

La resistina (Spi-Bio, Bertin Pharma) e insulina basal (InsB) séricas (DRG International, Inc. EE.UU.) se determinaron por inmunoensayo enzimático con coeficientes de variación de 2,8-6,9% y de 2,6-6,0% y sensibilidad analítica de 0,1 ng/mL y 1,76 μ IU/mL respectivamente. La PCR-*hs* se evaluó utilizando el método inmuno-turbidimétrico (*Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH*). La determinación del MDA se realizó por cuantificación de los derivados del ácido tiobarbitúrico (13) y la del NO utilizando la reacción de Greiss, previa reducción de los nitratos (14). Todas las muestras se procesaron en el laboratorio clínico del CIEM.

SENSIBILIDAD A LA INSULINA

La sensibilidad a la insulina (HOMA-IR) se calculó mediante el *Calculator Homeostasis Model Assessment-2* (HOMA-2) que requiere de los parámetros glicemia e insulina basal. El HOMA-2 es una actualización y adaptación hecha por Levy *et al.* en Oxford que toma en cuenta las variaciones en la resistencia hepática y periférica a la insulina, el incremento en la curva de secreción de insulina para niveles de glucosa por encima de 180 mg/dL y la contribución de la pro-insulina circulante (15).

VALORES DE REFERENCIA

Los puntos de corte utilizados para el IMC fueron los establecidos por la OMS (eutróficos: ≥ -2 *z-score* - ≤ 1 *z-score*, obesos > 2 *z-score*) (12); para la CC los valores de referencia para niños y adolescentes de Maracaibo (Normal: p10-p90, alta: $>$ p90) (16) y para el IC/T los de Marrodán M *et al.* (obesidad: 0,5 en niñas y 0,51 en varones) (17).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS para Windows, versión 17 (Chicago, IL, EE.UU.). Se empleó la mediana y el error probable (EP) como medidas de tendencia central y dispersión. Las variables sin distribución normal tras la prueba de Kolmogorov-Smirnov se transformaron logarítmicamente antes de su análisis con pruebas paramétricas. La comparación entre grupos se realizó mediante las pruebas *t* de Student para muestras independientes; análisis de la varianza de un factor (ANOVA), utilizando Duncan, Scheffe o Tukey-*b* como análisis *post hoc*; U de Mann y Whitney o Kruskal-Wallis. La correlación entre las variables se evaluó utilizando la prueba de Spearman. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

La Tabla I muestra la distribución de las variables analizadas en los niños y adolescentes según su IMC. Se

observan diferencias significativas ($p < 0,05$) entre eutróficos y obesos en las variables evaluadas, con excepción de la edad, GliB, MDA y resistina ($p > 0,05$) presentando los obesos niveles superiores en todos los parámetros menos para la HDLc.

En la Tabla II se observan los valores de resistina sérica según indicadores del estado nutricional antropométrico, agrupados por género. Se encontró diferencia significativa entre eutróficos y obesos en el masculino ($p < 0,05$), con niveles superiores en los obesos. Los eutróficos mostraron diferencias significativas entre géneros ($p = 0,012$), presentando el femenino los valores más altos. La comparación de los sujetos considerando la CC no mostró cambios significativos. Mientras que en los sujetos con IC/T normal, entre géneros se observó diferencia significativa ($p = 0,011$). Adicionalmente en esta misma tabla se presentan los niveles de resistina en sujetos pre-púberes y púberes, sin diferencia significativa al comparar los sujetos de un mismo o de diferente género.

Los niveles de resistina se dividieron en tertiles con la finalidad de analizar su relación con las diferentes variables. En la Figura 1 se puede observar que los sujetos obesos con mayor IMC se ubicaron en el tercil de concentración de resistina más alta ($p < 0,05$). Los eutróficos presentaron niveles más altos de TAG en los tertiles dos y tres en comparación con el tercil uno ($p < 0,05$); sin embargo, los obesos mostraron niveles más bajos de TAG, de HDLc y de NO ($p < 0,05$), pero más altos de PCR-*hs* ($p > 0,05$) a una mayor concentración de resistina. No se observaron cambios en los otros parámetros antropométricos, LP, MDA, AU, TA o en los relacionados con el metabolismo de la glucosa en presencia de mayores niveles de resistina (Tabla III).

La correlación entre la resistina sérica y los diferentes parámetros evaluados puede observarse en la Tabla IV. En el grupo total, la PCR-*hs* se correlacionó significativamente con la resistina sérica ($p < 0,001$). Los eutróficos mostraron correlación positiva entre resistina, TAG ($p = 0,032$) y PCR-*hs* ($p = 0,006$) pero inversa con el MDA ($p = 0,030$). En los obesos la correlación de la adiposidad con los TAG ($p = 0,007$) y NO ($p = 0,004$) fue inversa pero, positiva con la PCR-*hs* ($p < 0,001$).

Discusión y Conclusiones

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran diferencias significativas entre los niños y adolescentes eutróficos y obesos para las variables analizadas, igual que lo reportado por otros investigadores (10)(18). Sin embargo, entre los resultados más relevantes se pueden mencionar la asociación positiva de la resistina sérica con el IMC y la PCR-*hs* pero inversa con el NO, las HDLc y los TAG en sujetos obesos.

Tabla I. Características demográficas, antropométricas, bioquímicas y clínicas de los niños y adolescentes evaluados según su IMC.

Variables	Todos (n=366)	Eutróficos (n=162)	Obesos (n=204)	p
Género (m/f)	192/174	73/89	119/85	NA
Edad (años)	12,0 (1,0)	12,0 (1,5)	12,0 (1,5)	0,331 ^b
Peso (Kg)	51,9 (14,2)	40,1 (7,9)	66,2 (13,1)	0,000 ^a
Talla (m)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)	0,035 ^a
IMC (Kg/m ²)	23,7 (5,5)	17,5 (1,5)	28,1 (2,9)	0,000 ^b
CC (cm)	81,8 (14,2)	64,9 (4,5)	91,8 (7,0)	0,000 ^b
IC/T	0,6 (0,1)	0,4 (0,02)	0,6 (0,04)	0,000 ^b
GliB (mg/dL)	85,0 (6,2)	84,9 (5,6)	85,0 (6,4)	0,992 ^a
InsB (μUI/L)	14,2 (7,8)	9,1 (3,0)	21,9 (7,7)	0,000 ^a
HOMA-IR	2,0 (1,1)	1,3 (0,4)	3,1 (1,0)	0,000 ^a
TAG (mg/dL)	83,9 (37,7)	54,9 (17,9)	116,3 (50,7)	0,000 ^a
CT (mg/dL)	149,3 (19,6)	142,0 (15,0)	157,0 (24,3)	0,000 ^a
LDLc (mg/dL)	87,2 (15,1)	85,3 (13,3)	88,7 (17,6)	0,006 ^a
HDLc (mg/dL)	42,0 (6,9)	45,0 (6,6)	39,7 (7,4)	0,000 ^a
noHDLc (mg/dL)	105,0 (19,0)	95,5 (13,8)	117,4 (25,9)	0,000 ^a
AU (mg/dL)	4,3 (1,1)	3,9 (0,9)	5,0 (1,2)	0,000 ^a
MDA (μM)	0,8 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,3)	0,062 ^b
NO (μM)	27,0 (5,5)	24,0 (4,0)	30,0 (5,5)	0,000 ^a
PCR-hs (mg/L)	0,1 (0,1)	0,03 (0,1)	0,1 (0,1)	0,000 ^b
Resistina (ng/mL)	4,0 (1,0)	3,9 (1,0)	4,1 (1,0)	0,255 ^a
TAS (mm Hg)	100,0 (10,0)	90,0 (5,0)	103,0 (5,0)	0,000 ^b
TAD (mm Hg)	70,0 (5,0)	60,0 (5,0)	70,0 (10,0)	0,000 ^b

Valores expresados como Mediana (EP). p= Nivel de significancia; NA= No aplica; a= prueba t-student para muestras independientes; b= prueba U de Mann y Whitney. IMC= Índice de masa corporal; CC= Circunferencia de la cintura; IC/T= Índice cintura/talla; GliB= Glicemia basal; InsB= Insulina basal; HOMA-IR= Modelo Homeostático para estimar la insulinoresistencia; TAG= Triacilglicéridos; CT= Colesterol total; LDLc= Colesterol unido a las LDL; HDLc= Colesterol unido a las HDL; noHDLc= Colesterol unido a lipoproteínas diferentes de la HDL; AU= Acido Úrico; MDA= Malondialdehído; NO= Oxido Nítrico; PCR-hs= Proteína C reactiva ultrasensible; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD= Tensión arterial diastólica.

Tabla II. Niveles de resistina sérica en niños y adolescentes según indicadores antropométricos y estadio puberal.

Variables	Todos (n=366)	Masculinos (n=192)	Femeninos (n=174)	p
IMC				
Eutróficos	3,9 (1,0)	3,6 (1,0)§	4,3 (1,0)	0,012
Obesos	4,1 (1,0)	4,1 (0,9)§	4,1 (1,3)	0,477
CC				
Normal (<p90)	4,0 (1,0)	3,8 (1,0)	4,3 (1,0)	0,057
Alterada (≥p90)	4,1 (1,0)	4,1 (0,9)	4,2 (1,3)	0,331
IC/T				
Normal (<0,5)	3,9 (1,1)	3,6 (1,1)	4,4 (1,0)	0,011
Alto (≥0,5)	4,1 (1,0)	4,1 (0,9)	4,1 (1,3)	0,403
Tanner				
Pre-púber	4,1 (1,0)	4,0 (0,7)	4,7 (1,4)	0,059
Púber	4,0 (1,1)	3,8 (1,0)	4,1 (1,1)	0,155

Niveles de resistina en ng/mL. Datos expresados como Mediana (EP). p= nivel de significancia determinada con la prueba t-student. § Indica diferencia significativa entre sujetos del mismo género. IMC= Índice de Masa Corporal; CC= Circunferencia de la Cintura; IC/T= Índice Cintura/talla.

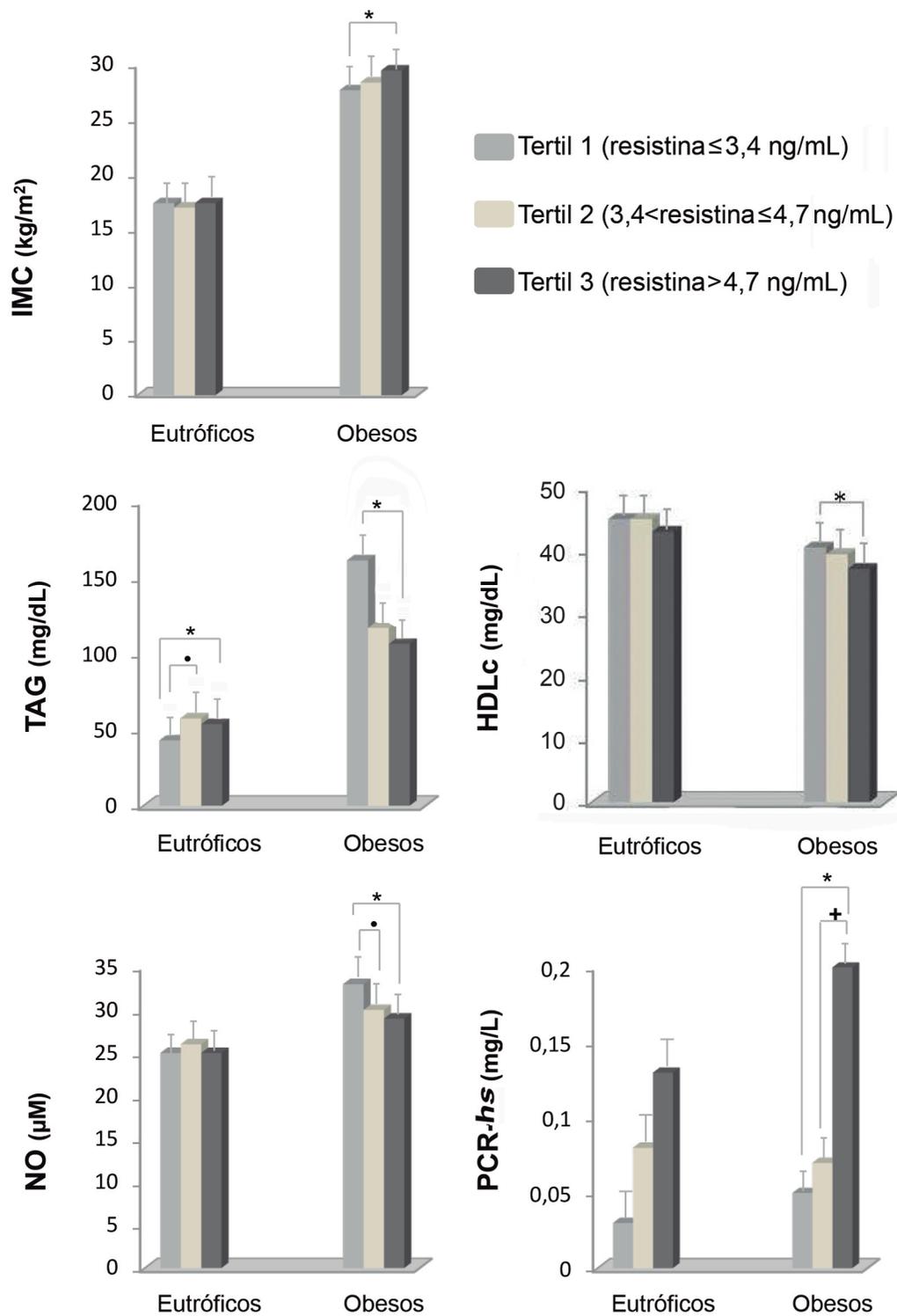


Figura 1. Comportamiento del IMC, TAG, HDLc, NO y PCR-hs según tertiles de resistina en los niños y adolescentes. Datos expresados como Mediana (EP).

IMC= Índice de Masa Corporal; TAG= Triacilglicéridos; HDLc= Colesterol unido a las HDL; NO= Óxido Nítrico; PCR-hs= Proteína C reactiva ultrasensible. •=Indica diferencia significativa entre tertil 1 y tertil 2 ($p < 0,05$); *= Indica diferencia significativa entre tertil 1 y tertil 3 ($p < 0,05$); += Indica diferencia significativa entre tertil 2 y tertil 3 ($p < 0,05$). p determinado con la prueba ANOVA de un factor (Tukey b, Duncan y Scheffe como *post hoc*).

Tabla III. Comportamiento de variables antropométricas, bioquímicas y clínicas según los tertiles de resistina en niños y adolescentes

Variables	Tertil 1 (Res ≤3,4)	Tertil 2 (3,4 < Res ≤4,7)	Tertil 3 (Res >4,7)
EUTRÓFICOS (n=162)			
CC (cm) ^a	65,0 (4,0)	64,0 (5,0)	65,2 (5,8)
IC/Ta	0,4 (0,02)	0,4 (0,02)	0,4 (0,01)
GliB (mg/dL) ^a	83,5 (5,9)	86,4 (6,6)	83,6 (6,4)
InsB (μUI/L) ^a	8,8 (2,7)	8,9 (3,0)	7,6 (2,9)
HOMA-IR ^a	1,2 (0,49)	1,3 (0,4)	1,1 (0,4)
CT(mg/dL) ^a	140,0 (13,8)	141,0 (14,5)	145,0 (14,9)
LDLc (mg/dL) ^a	85,5 (14,0)	83,1 (9,3)	87,5 (15,8)
noHDLc (mg/dL) ^a	95,0 (13,5)	95,0 (11,5)	101,5 (14,9)
AU (mg/dL) ^a	4,1 (1,1)	3,7 (0,9)	3,7 (1,0)
MDA (μM) ^a	0,9 (0,1)	0,8 (0,3)	0,7 (0,2)
TAS (mm Hg) ^b	90,0 (5,0)	100,0 (7,5)	90,0 (5,0)
TAD (mm Hg) ^b	60,0 (5,0)	60,0 (5,0)	60,0 (5,0)
OBESOS (n=204)			
CC (cm) ^a	91,5 (7,4)	93,5 (7,0)	97,5 (7,8)
IC/T ^a	0,6 (0,03)	0,6 (0,03)	0,6 (0,04)
GliB (mg/dL) ^a	85,1 (7,5)	83,6 (7,0)	83,6 (6,4)
InsB (μUI/L) ^a	24,9 (7,9)	19,8 (7,7)	22,3 (8,0)
HOMA-IR ^a	3,4 (1,0)	3,0 (1,0)	3,2 (1,0)
CT(mg/dL) ^a	166,0 (27,1)	156,0 (25,5)	153,5 (24,0)
LDLc (mg/dL) ^a	88,8 (28,5)	87,8 (11,0)	89,2 (20,7)
noHDLc (mg/dL) ^a	121,9 (29,7)	115,0 (26,5)	116,5 (25,0)
AU (mg/dL) ^a	5,1 (1,3)	4,8 (1,0)	5,2 (1,1)
MDA (μM) ^b	0,7 (0,2)	0,7 (0,3)	0,7 (0,3)
TAS (mm Hg) ^b	100,0 (5,0)	110,0 (10,0)	105,0 (5,0)
TAD (mm Hg) ^b	70,0 (7,5)	70,0 (10,0)	70,0 (5,0)

Datos expresados como Mediana (EP). Res= Resistina sérica en ng/mL. a= *p* determinado con la prueba ANOVA de un factor (Tukey b, Duncan y Scheffe como *post hoc*); b= *p* determinado con la prueba Kruskal-Wallis. CC= Circunferencia de la Cintura; IC/T= Índice Cintura/talla; GliB= Glicemia basal; InsB= Insulina basal; HOMA-IR= Modelo Homeostático para estimar la insulinoresistencia; CT= Colesterol total; LDLc= Colesterol unido a las LDL; noHDLc= colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; AU= Acido Úrico; MDA= Malondialdehído; TAS= Tensión Arterial Sistólica; TAD= Tensión Arterial Diastólica.

La PCR es considerada como un marcador de inflamación vascular asociada a la aterosclerosis y sus niveles elevados predicen a futuro, el riesgo de padecer enfermedades cardíacas y cerebro-vasculares isquémicas. Es sintetizada por el hígado en respuesta al estímulo de citoquinas como el TNF- α , la IL-6 y la IL-1 β . Estudios realizados *in vitro* demostraron que también es sintetizada por el adipocito, bajo las mismas condiciones proinflamatorias; pero en presencia de resistina la respuesta al estímulo es aún mayor (19).

En niños obesos la PCR-*hs* también ha sido identificada como un marcador importante para la evaluación y estimación del grado de aterosclerosis. La PCR-*hs* se asoció de forma significativa con los niveles de resisti-

na en los niños y adolescentes obesos evaluados en este trabajo, al igual que lo comunicado en investigaciones previas (10) (20) pero, opuesto a lo informado por otros autores (18) (21). Este resultado es importante en virtud de que la inflamación juega un papel relevante en la patogénesis de la aterosclerosis y en el posterior desarrollo de la enfermedad cardiovascular (22).

El óxido nítrico es la molécula más importante producida por el endotelio vascular; además de estar involucrado en el mantenimiento del tono vascular; en la inflamación, funciona como antioxidante (23). Una baja disponibilidad del NO se asocia con disfunción endotelial, por pérdida del balance relajación/vasoconstricción e incremento del reclutamiento de leucocitos

Tabla IV. Correlación de los niveles séricos de resistina con variables antropométricas, bioquímicas y clínicas según IMC en niños y adolescentes

Variables	Todos (n=366)	Eutróficos (n=162)	Obesos (n=204)
IMC (kg/m)	0,103 (0,073)	-0,005 (0,957)	0,144 (0,054)
CC (cm)	0,072 (0,213)	-0,066 (0,469)	0,116 (0,123)
IC/T	0,084 (0,147)	0,148 (0,100)	0,036 (0,633)
GliB (mg/dL)	-0,041 (0,480)	-0,020 (0,827)	-0,044 (0,555)
InsB (μUI/L)	0,002 (0,894)	0,024 (0,790)	-0,091 (0,226)
HOMA-IR	0,008 (0,894)	0,022 (0,810)	-0,097 (0,196)
TAG (mg/dL)	0,002 (0,970)	0,193 (0,032)	-0,201 (0,007)
CT (mg/dL)	-0,018 (0,750)	0,116 (0,199)	-0,121 (0,108)
LDLc (mg/dL)	0,040 (0,490)	0,102 (0,258)	0,013 (0,860)
HDLc (mg/dL)	-0,082 (0,157)	0,001 (0,990)	-0,139 (0,063)
noHDLc (mg/dL)	0,021 (0,717)	0,155 (0,085)	-0,084 (0,265)
AU (mg/dL)	-0,014 (0,813)	-0,147 (0,103)	0,049 (0,515)
MDA (μM)	-0,084 (0,144)	-0,195 (0,030)	0,011 (0,886)
NO (μM)	-0,096 (0,095)	-0,028 (0,759)	-0,212 (0,004)
PCR-hs (mg/L)	0,301 (0,000)	0,262 (0,006)	0,311 (0,000)
TAS (mm Hg)	0,050 (0,395)	0,050 (0,586)	-0,007 (0,929)
TAD (mm Hg)	-0,040 (0,492)	-0,033 (0,719)	-0,083 (0,272)

Datos expresados como coeficiente de correlación de Spearman (significancia). IMC= Índice de Masa Corporal; CC= Circunferencia de la Cintura; IC/T= Índice Cintura/talla; GliB= Glicemia basal; InsB= Insulina basal; HOMA-IR= Modelo Homeostático para estimar la insulinoresistencia; TAG= Triacilglicéridos; CT= Colesterol total; LDLc= Colesterol unido a las LDL; HDLc= Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; AU= Ácido Úrico; MDA= Malondialdehído; NO= Óxido Nítrico; PCR-hs= Proteína C reactiva ultrasensible; TAS= Tensión Arterial Sistólica; TAD= Tensión Arterial Diastólica.

al endotelio vascular, de manera que la disminución del NO constituye un evento temprano implicado en la patogénesis de la ateroaterosclerosis (5) (18).

Los sujetos obesos de esta investigación mostraron niveles de NO más bajos a concentraciones de resistina más altas, resultados que corroboran lo reportado en niños obesos, donde el nitrito/nitrato urinario se asoció de forma inversa con los niveles de la adipoquina (18). Una asociación inversa entre la resistina y el NO también ha sido encontrada en estudios *in vitro*. Algunos autores han comunicado que la resistina regula a la baja la eNOS en las células endoteliales, por incremento en la generación de ROS y por la reducción de la fosforilación de la eNOS (6) (24). Adicionalmente, la biodisponibilidad del NO también es afectada por los ROS generando un potente oxidante como el peroxinitrito capaz de oxidar la tetrahidrobiopterina, necesaria para la síntesis de NO, desacoplando la NOS y produciendo aún más ROS.

Recientemente se ha atribuido un nuevo papel a la resistina vinculándola directamente con la dislipidemia aterogénica (elevados TAG, elevada LDLc y bajos niveles de HDLc) (6). Sin embargo, los pacientes obesos evaluados mostraron asociación inversa entre la resistina,

los TAG y las HDLc. Con respecto a los TAG es un resultado inesperado y difiere de lo comunicado por otros investigadores que encontraron asociación positiva (10) (25) o simplemente no pudieron establecer la relación (11) (18) (20) (26-28).

Niveles más bajos de TAG a niveles más altos de resistina, se encontraron en sujetos adultos homocigotos para polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), en la región promotora e intrónica del gen, en comparación al homocigoto común (29), sin embargo, sería necesaria la determinación de SNPs en el gen de resistina, en los niños y adolescentes a fin corroborar lo reportado en adultos.

Por otra parte, resultados de algunas investigaciones confirman la disminución de los niveles de HDLc en presencia de niveles más altos de resistina (10) (25) (30), otros investigadores sin embargo, no encontraron relación (11) (18) (20) (26) (28) (31). En humanos se desconoce el mecanismo involucrado, pero en ratones se encontró que la resistina puede atenuar en el hígado, la expresión del ARNm de la ApoA1, causando la disminución de la concentración de la HDLc no obstante, esta explicación en humanos debe ser tomada con precaución debido a las discrepancias observadas en la proteína humana y del ratón (32) (33).

En humanos, la vinculación entre resistina y obesidad ha sido encontrada principalmente en adultos; en niños y adolescentes las investigaciones son más bien escasas y al igual que en adultos, contradictorias. En sujetos de edad pediátrica, se ha reportado diferencia significativa entre eutróficos y obesos (10) (11) (21) (25) (27) (34) (35) y se ha encontrado correlación positiva entre resistina e IMC (11) (27) (36), relación que es considerada por algunos autores como fuerte e independiente de la edad, género y estadio puberal en obesos (10). Sin embargo, algunos investigadores han comunicado que no existe diferencia significativa en los niveles de resistina de sujetos eutróficos y obesos (18) (26) (36-41) o correlación entre ambas variables (38-40) (42).

En el presente trabajo, los niveles de resistina difieren significativamente entre obesos y eutróficos en el género masculino, presentando los obesos la mayor concentración. La resistina en los niños y adolescentes también varió de acuerdo al género en los sujetos eutróficos o con IC/T normal. Se observó la misma tendencia, pero sin llegar a ser significativa en los sujetos con CC normal y en los pre-púberes, correspondiendo en todos los casos valores superiores al género femenino. Estos resultados sugieren que el género es un determinante importante de los niveles de resistina. En el caso de los obesos la condición de inflamación crónica de baja intensidad podría contribuir a igualar las concentraciones de resistina de ambos géneros.

A fin de explicar las diferencias encontradas entre géneros en los niveles de resistina, se ha sugerido que la vía de señalización involucrada en su control, podría ser distinta en cada género (25) y los niveles más elevados observados en el femenino estarían relacionados con los cambios de su masa grasa corporal (42). Igualmente algunos trabajos reportan diferencias entre géneros con niveles de resistina mayores en el femenino, sin importar el estado nutricional (25) (36) (39) (35), en eutróficos y obesos por separado (36) y en los púberes (25). Sin embargo, otros autores no han podido establecer diferencia entre géneros (10) (11) (21) (37) (38).

Es importante destacar que las discrepancias observadas en los resultados de los estudios que han evaluado la asociación de la resistina con diferentes parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos relacionados con riesgo cardiovascular, pueden ser atribuidos a diferencias étnicas, a los grupos disímiles con incluso patologías específicas, a los rangos de edad de los participantes y a los criterios de inclusión utilizados en la selección de la muestra. Entre los principales factores a considerar están los de tipo étnico (10) (43) y genético. Se ha reportado que las concentraciones de resistina son altamente heredables (66-70%) (44) (45), asimismo los polimorfismos presentes en diferentes regiones del gen de resistina (promotora, intrónica y no traducida) podrían ser predictores independientes de su concentración en humanos (43).

La presente investigación constituye un aporte importante en el estudio de la relación entre resistina e inflamación y entre resistina y oxidación en niños y adolescentes; asociaciones que en este grupo etario han sido escasamente estudiadas pero juegan un papel muy importante en la aparición de la disfunción endotelial y de la aterosclerosis en etapas muy tempranas de la vida. Entre las fortalezas del presente trabajo se puede mencionar el método estandarizado para la obtención, medición y procesamiento de datos clínicos, antropométricos y de laboratorio.

En conclusión, los resultados sugieren que la resistina podría ser considerada como un biomarcador para la enfermedad cardiovascular en niños y adolescentes obesos, por su asociación positiva con la PCR-*hs* e inversa con el NO y la HDLc, parámetros involucrados en la inflamación y la disfunción endotelial; factores ambos implicados en la patogénesis de la aterosclerosis que tiene sus inicios a edades tempranas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno que declarar.

RECONOCIMIENTO

Esta investigación fue ejecutada con el apoyo financiero del Vicerectorado Académico de la Universidad del Zulia y del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CONDES) de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Programa de Investigación "Estudio de Factores Genéticos y Metabólicos relacionados con riesgo cardiovascular en niños y adolescentes" (Grant N° CC-0157-11).

CORRESPONDENCIA

Dra. AIDA SOUKI
Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas
"Dr. Félix Gómez".
Av. 20 Sector Paraíso, Edificio multifuncional,
Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.
MARACAIBO - Venezuela
Tel.: 0058-416-5605725
E-mail: soukiaida@gmail.com.

Referencias bibliográficas

1. May A, Kuklina E, Yoon P. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents 1999-2008. *Pediatrics* 2012; 129 (6): 1035-41.
2. Juonala M, Magnussen C, Berenson G, Venn A, Burns T, Sabin M, *et al.* Childhood adiposity, adult adiposity and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011; 365: 1876-85.
3. Lee SE, Kim HS. Human resistin in cardiovascular disease. *J Smooth Muscle Res* 2012; 48: 27-35.

4. Sethi J, Vidal-Puig A. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* 2007; 48: 1253-62.
5. Codoñer P, Alonso E. Resistin: Insulin resistance to malignancy. *Clin Chim Acta* 2015; 438: 46-54.
6. Rashid S. Mechanisms by which elevated resistin levels accelerate atherosclerotic cardiovascular disease. *Rheumatol Curr Res* 2013; 3: 115.
7. Gupta V, Singh A, Pant A. Could resistin be a noble marker for metabolic syndrome? *Diabetes & Metabolic Syndrome. Clin Res Rev* 2010; 4: 239-44.
8. Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133 (2): 157-70.
9. Abate N, Sallam HS, Rizzo M, Nikolic D, Obradovic M, Bjelogrić P, *et al.* Resistin: an inflammatory cytokine. Role in cardiovascular diseases, diabetes and the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 4961-9.
10. Makni E, Moalla W, Benezzeddine-Boussaidi L, Lac G, Tabka Z, Elloumi M. Correlation of Resistin with Inflammatory and Cardiometabolic Markers in Obese Adolescents with and without Metabolic Syndrome. *Obes Facts* 2013; 6 (4): 393-404.
11. Gherlan I, Vladoiu S, Alexiu F, Giurcaneanu M, Oros S, Brehar A, *et al.* Adipocytokine profile and insulin resistance in childhood obesity. *Maedica (Buchar)* 2012; 7 (3): 205-13.
12. WHO Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and body mass index-for-age: Methods and development. *Acta Paediatrica* 2006; 450: 76-85.
13. Draper H, Squires E, Mahmoodi H, Wu J, Agarwal S, Hadley M. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods of the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol Med* 1993; 15: 353-63.
14. Archer S. Measure of nitric oxide in biological model. *FASEB J* 1993; 7: 340-60.
15. Levy J, Matthews D, Hermans M. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998; 21 (12): 2191-2.
16. Vargas M, Souki A, Ruiz G, García D, Mengual E, González C, *et al.* Percentiles de circunferencia de cintura en niños y adolescentes del municipio Maracaibo del Estado Zulia, Venezuela. *An Venez Nutr* 2011; 24 (1): 13-20.
17. Marrodán M, Martínez J, González M, López N, Cabañas M, Prado C. Diagnostic accuracy of waist to height ratio in screening of overweight and infant obesity. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 296-301.
18. Codoñer-Franch P, Tavárez S, Porcar M, Navarro M, Arilla Á, Alonso E. Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative stress in obese youths. *Clin Biochem* 2014; 47: 44-8.
19. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ETH. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1112-3.
20. Chen X, Zhang J, Liu F, Liu H, Song Y, Liu Y. Association of serum resistin levels with metabolic syndrome and early atherosclerosis in obese Chinese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 17: 1-6.
21. Maggio A, Wacker J, Montecucco F, Galan K, Pelli G, Mach F, *et al.* Serum resistin and inflammatory and endothelial activation markers in obese adolescents. *J Pediatr* 2012; 161 (6): 1022-7.
22. Roh E, Lim J, Ko K, Cheon E. A Useful predictor of early Atherosclerosis in obese children: serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Korean Med Sci* 2007; 22 (2): 192-7.
23. Tousoulis D, Kampoli A, Papageorgiou C, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Current Vascular Pharmacology* 2012; 10: 4-18.
24. Chen C, Jiang J, Lü J, Chai H, Wang X, Lin P, *et al.* Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299 (1): H193-H201.
25. Li M, Fiset A, Zhao X, Deng J, Mi J, Cianflone K. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 (4): 424-39.
26. Rubin D, McMurray R, Hackney A, Harrell J. Relationship between cardiovascular risk factors and adipokines in adolescents. *Horm Res Paediatr* 2011; 76 (2): 123-9.
27. Ben Slama F, Ben Amor A, Tinsa F, Ben Rayana C, Garbi M, Achour A, *et al.* Les taux sériques des lipides, de l'insuline, de la leptine et de la résistine chez des enfants tunisiens obèses et non obèses. *Nutr Clin et Métab* 2012; 26 (3): 104-8.
28. Chrzanowska J, Zubkiewicz-Kucharska A, Noczynska A. Adipocytokines concentration and metabolic parameters in obese children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2011; 17(3): 145-51.
29. Ukkola O, Kunnari A, Kesaniemi Y. Genetic variants at the resistin locus are associated with the plasma resistin concentration and cardiovascular risk factors. *Regul Pept* 2008; 149: 56-9.
30. Norata G, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano A. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156 (2): 279-84.
31. Burnett M, Lee C, Kinnaird T, Stabile E, Durrani S, Dullum M, *et al.* The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005; 182: 241-8.
32. Joksic J, Sopic M, Spasojevic-Kalimanovska V, Kalimanovska-Ostic D, Andjelkovic K, Jelic-Ivanovic Z. Circulating resistin protein and mRNA concentrations and clinical severity of coronary artery disease. *Biochemia Medica* 2015; 25 (2): 242-51.
33. Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Imamura M, Sekiguchi N, *et al.* Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice. *Endocrinology* 2005; 146: 273-9.

34. Roth C, Kratz M, Ralston M, Reinehr T. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism* 2011; 60 (4): 445-52.
35. Zhang M, Zhao X, Li M, Cheng H, Hou D, Wen Y, *et al.* Abnormal adipokines associated with various types of obesity in Chinese children and adolescents. *Biomed Environ Sci* 2011; 24 (1): 12-21.
36. Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammert A, Bär J, Schuster E, *et al.* Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (8): 4503-9.
37. Ortega L, Riestra P, Navarro P, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillén L, Garcés C. Resistin levels are related to fat mass, but not to body mass index in children. *Peptides* 2013; 49: 49-52.
38. Abd E, Hafez M, Shaaban F, Abou I, Salama S. y Rashed R. Resistin and Obesity-Associated Insulin Resistance in Children. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology* 2010; 8 (2): 17-25.
39. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Resistin concentrations before and after weight loss in obese children. *Int J Obes* 2006; 30 (2): 297-301.
40. Amirhakimi A, Karamifar H, Moravej H, Amirhakimi G. Serum resistin level in obese male children. *J Obes* 2011; 2011: 953410.
41. Torres M, Tormo M, Campillo C, Carmona M, Torres M, Reymundo M, *et al.* Etiologic and cardiovascular risk factors in obese children from extremadura in Spain. their relationship with insulin resistance and plasma adipocytokine levels. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (9): 923-9.
42. Martos-Moreno G, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 (3): 429-34.
43. Cho Y, Youn B, Chung S, Kim K, Lee H, Yu K, *et al.* Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia* 2004; 47 (3): 559-65.
44. Menzaghi C, Coco A, Salvemini L, Thompson R, De Cosmo S, Doria A, *et al.* Heritability of Serum Resistin and Its Genetic Correlation with Insulin Resistance-Related Features in Nondiabetic Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (7): 2792-5.
45. Pantsulaia I, Livshits G, Trofimov S, Kobylansky E. Genetic and environmental determinants of circulating resistin level in a community-based sample. *Eur J Endocrinol* 2007; 156 (1): 129-35.

Recibido: 20 de octubre de 2015

Aceptado: 28 de junio de 2016