

Asociación de la resistina con variables de dimensión y composición corporal en eutróficos y obesos

AIDA SOUKI^{1,a}, NAILET ARRAÍZ^{1,b},
CAREM PRIETO^{1,c}, FRANCISCO PÉREZ JIMÉNEZ², PAOLA VALERO^{1,d},
ANILSA AMELL^{1,e}, CLÍMACO CANO-PONCE^{1,f}

Association between resistin serum levels and dimension and body composition variables in children and adolescents

Background: Resistin is an adipokine secreted in adipose tissue that may be associated with the metabolic and endocrine disorders of obesity. **Aim:** To assess the association between serum resistin levels and body composition variables, in children and adolescents. **Material and Methods:** Cross-sectional assessment of 302 subjects, aged 10-16 years. According to body mass index, 124 were classified as eutrophic and 178 as obese. A clinical examination and pubertal assessment were performed. Body weight, height, waist and arm circumferences were measured. Serum resistin levels were measured using an immunoenzymatic assay. **Results:** Male obese children had significantly higher resistin levels than their eutrophic counterparts. Eutrophic women had higher levels than eutrophic males. No significant association between resistin and pubertal status was observed. In the whole sample and among obese subjects, resistin levels correlated with body mass index, tricipital skinfold, arm circumference, arm fat area and fat mass. **Conclusions:** There is a significant association between resistin levels and body composition variables, particularly with indicators of fat accretion.

(Rev Med Chile 2016; 144: 307-316)

Key words: Adiposity; Pediatric Obesity; Resistin.

A nivel mundial la prevalencia de obesidad se ha incrementado en países desarrollados y en aquellos en vías de desarrollo y es particularmente alarmante en niños y adolescentes. La obesidad infantil se asocia a co-morbilidades y secuelas tardías como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, enfermedades hepáticas y complicaciones cardiovasculares¹.

El tejido adiposo (TA) es considerado una glándula endocrina que participa en una red interactiva y a través de la liberación de mediadores

endocrinos y metabólicos, como las adipocinas y moléculas lipídicas, está activamente involucrado en la señalización cruzada con otros tejidos, especialmente el hígado, músculo, páncreas y SNC^{2,3}. El exceso o déficit del TA resultará en una producción o liberación alterada de los mediadores antes mencionados, ocasionando una comunicación defectuosa con otros órganos, alteraciones en el metabolismo y el desarrollo posterior de enfermedades endocrino-metabólicas. Un exceso de TA en la región visceral se ha asociado con insulino

¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

²Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. IMBIC/Hospital Universitario Reina Sofía/ Universidad de Córdoba, España. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

³Licenciada en Biología, Magister en Investigación y Desarrollo, PhD Nutrición y Metabolismo.

^bLicenciada en Bioanálisis, PhD en Biología Molecular.

^cLicenciada en Bioanálisis, Magister Scientiarum en Metabolismo Humano.

^dLicenciada en Biología, Magister Scientiarum en Metabolismo Humano.

^eLicenciada en Bioanálisis, Magister Scientiarum en Administración Sanitaria.

^fQuímico Farmacéutico, Postdoctorado en Farmacología-Bioquímica.

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

Conflicto de intereses: No existe un posible conflicto de intereses en este manuscrito).

Recibido el 21 de julio de 2015, aceptado el 25 de noviembre de 2015.

Correspondencia a:

Aida Souki

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Av. 20 Sector Paraíso, Edificio multifuncional, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela.

Teléfono: +58-0416-5605725

soukiaida@gmail.com

soukiaida@cantv.net

resistencia (IR), DM2, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensión, así como estados protrombóticos y proinflamatorios⁴⁻⁶.

La adipocina resistina, ha sido vinculada con la obesidad y con sus alteraciones endocrinas y metabólicas, sin embargo, su papel exacto es aún controvertido⁵. En humanos, los macrófagos son los mayores responsables de su liberación, mientras que el tejido adiposo parece contribuir con una pequeña fracción. La resistina humana es una hormona polipeptídica, de 12,5 kDa, constituida por 108 residuos de aminoácidos que pertenecen a la familia de proteínas ricas en cisteína^{6,7}. En cuanto a su conformación, la resistina se presenta en formas distintas de ensamblaje, con acciones diferentes en la regulación metabólica. En sangre periférica humana han sido reportadas isoformas moleculares, probablemente oligoméricas. Se ha sugerido que la de mayor masa molecular podría prolongar la vida media de la proteína y dar lugar a formas más activas luego de la disociación^{8,9}.

En sujetos de edad pediátrica se han reportado niveles de resistina significativamente más elevados en obesos¹⁰⁻¹², se han asociado con la masa grasa (MG) o con el porcentaje de masa grasa corporal (%MG)^{5,11} sin embargo, otras investigaciones no confirman estas relaciones^{1,3,13}. De igual forma, se ha evaluado la correlación de la resistina con el desarrollo puberal, con resultados igualmente controvertidos^{1,9,11}. En Venezuela, hasta el presente no se han reportado niveles de resistina en la edad pediátrica, por lo que no se conoce la influencia de los indicadores de adiposidad sobre sus niveles circulantes. Debido a lo anterior y a lo contradictorio de los resultados obtenidos a nivel internacional, es importante estudiarla asociación de los niveles de resistina sérica con variables de dimensión y composición corporal en pacientes eutróficos y obesos, de edad pediátrica de Maracaibo, a fin tratar de clarificar la relación entre sus niveles séricos y la obesidad, así como dilucidar los determinantes de sus concentraciones séricas.

Material y Método

Población

Los participantes pertenecen al estudio transversal sobre Factores Endocrino-Metabólicos implicados en el riesgo de Aterosclerosis, que evalúa la presencia de obesidad y anomalías

metabólicas relacionadas, en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Maracaibo, estado Zulia, Venezuela. Durante el período 2010-2013, un total de 302 niños y adolescentes, de ambos géneros, de etnia mezclada, de diferentes estratos sociales¹⁴ y con edades comprendidas entre los 10 y 16 años fueron evaluados, excluyéndose los que padecían diabetes, hipertensión, ovario poliquístico, estaban con tratamiento farmacológico y con antecedentes familiares de obesidad, diabetes o dislipidemias en primer grado.

Considerando el IMC, 124 sujetos (53 masculinos/71 femeninos), aparentemente sanos, fueron clasificados como eutróficos y 178 (102 masculinos/76 femeninos) como obesos, utilizando como valores de referencia los de la OMS¹⁵. Adicionalmente, los integrantes del estudio se dividieron en dos grupos según la circunferencia de la cintura (CC), utilizando como puntos de corte los de la población del municipio Maracaibo¹⁶. La inclusión en el estudio requirió de la firma de un consentimiento informado por los participantes y de sus padres y/o representantes. Este protocolo cumplió con las pautas señaladas en la Declaración de Helsinki y aprobado por el comité de bioética del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" (CIEM), Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Evaluación clínica y antropométrica

A todos los participantes un pediatra les realizó la historia clínica, la exploración física que incluyó la verificación del estadio puberal (Tanner)¹⁷. La tensión arterial se recogió siguiendo procedimientos normalizados. Las mediciones antropométricas se realizaron siguiendo protocolos estandarizados, incluyendo peso, talla, CC, circunferencia del brazo (CB) y pliegue del tríceps (Ptr). Los parámetros anteriores fueron utilizados para calcular el IMC, Índice Cintura/talla (IC/T), Área grasa del brazo (AGB) y Área muscular del brazo (AMB)¹⁸. La masa magra (MM), laMG y %MG fueron obtenidas por análisis de bioimpedancia (Tanita TBF-300A).

Evaluación bioquímica

Se obtuvieron muestras de sangre por venopunción, previo ayuno de 12 h. Los parámetros bioquímicos como glicemia basal (GliB), triacilglicéridos (TAG) y colesterol de HDL (HDLc) se determinaron por métodos enzimáticos colorimé-

tricos (Human Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH). La resistina (Spi-Bio, Bertin Pharma) e insulina basal séricas (DRG International, Inc. USA) 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. Todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio clínico del CIEM.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el Paquete Estadístico SPSS para Windows, versión 17, SPSS Inc., Chicago, IL, USA y se expresan como mediana y error probable (EP). Las variables que no presentaron distribución normal después de aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov se transformaron logarítmicamente (Log) previo

a su análisis. La comparación entre los grupos se realizó mediante la prueba t de student para muestras independientes y análisis de la varianza de un factor (ANOVA), utilizando Tukey-b como análisis *post hoc*. Las variables que posterior a su transformación logarítmica, no se distribuyeron normalmente, se analizaron mediante las pruebas U de Mann-Whitney. Se efectuó un análisis de correlación (Pearson o Spearman según la distribución de las variables), a fin de identificar relaciones significativas con los niveles de resistina sérica. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

En las Tablas 1 y 2 se muestran las características demográficas, antropométricas, bioquí-

Tabla 1. Características demográficas, antropométricas, bioquímicas y clínicas de los niños y adolescentes

Variables	Todos n = 302	Eutróficos n = 124	Obesos n = 178	p
Género (M/F)	155/147	53/71	102/76	NA
Edad (años)	12,0 (1,0)	12,0 (1,0)	12,0 (1,0)	0,862 ^a
Peso (kg)	53,4 (15,0)	40,4 (8,4)	67,5 (13,5)	0,000 ^a
Talla (mts)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)	0,051 ^a
IMC (kg/mts ²)	24,5 (5,9)	17,4 (1,4)	28,7 (2,1)	0,000 ^a
MM (kg)	38,0 (6,4)	33,2 (5,3)	41,0 (6,6)	0,000 ^a
MG (kg)	16,4 (9,9)	5,2 (2,8)	24,6 (7,3)	0,000 ^a
%MG	30,3 (11,1)	14,5 (5,4)	37,6 (5,6)	0,000 ^a
IC/T	0,6 (0,1)	0,4 (0,05)	0,6 (0,1)	0,000 ^a
CC (cm)	84,0 (15,2)	64,9 (4,6)	93,5 (7,4)	0,000 ^a
GliB (mg/dL)	84,3 (6,5)	84,6 (6,2)	84,2 (6,9)	0,695 ^a
InsB (μ UI/L)	14,4 (8,3)	8,5 (2,8)	22,1 (7,8)	0,000 ^a
TAG (mg/dL)	85,5 (41,0)	51,5 (13,3)	116,9 (50,4)	0,000 ^a
HDLc (mg/dL)	42,0 (7,0)	45,0 (6,4)	39,2 (7,4)	0,002 ^a
noHDLc (mg/dL)	106,4 (18,5)	95,5 (13,8)	117,9 (26,0)	0,002 ^a
TAS (mmHg)	100,0 (10,0)	90,0 (5,0)	102,5 (5,0)	0,000 ^b
TAD (mmHg)	70,0 (5,0)	60,0 (5,0)	70,0 (10,0)	0,000 ^b

Datos expresados como Mediana (EP); a = p determinado con la prueba t-student; b = p determinado con la prueba U de Mann Whitney; NA= No Aplica; IMC= Índice de Masa Corporal; MM= Masa Magra; MG= Masa Grasa; %MG= Porcentaje de Masa Grasa; IC/T= Índice Cintura/talla; CC= Circunferencia de la Cintura; GliB= Glicemia basal; InsB= Insulina basal; TAG = Triacilglicéridos; HDL= Colesterol de las Lipoproteínas de alta densidad; noHDL= Colesterol no HDL; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD= Tensión arterial diastólica.

Tabla 2. Características demográficas, antropométricas, bioquímicas y clínicas de los sujetos según el género

Variables	Eutróficos			Obesos		
	Masculino n = 53	Femenino n = 71	p	Masculino n = 102	Femenino n = 76	p
Edad (años)	13,0 (1,0)	11,0 (1,0)	0,250 ^a	12,0 (1,0)	12,0 (1,0)	0,694 ^a
Peso (kg)	40,5 (8,8)	40,1 (6,3)	0,368 ^a	65,6 (14,5)	70,6 (12,7)	0,681 ^a
Talla (mts)	1,6 (0,2)	1,5 (0,1)	0,029 ^a	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)	0,061 ^a
IMC (kg/mts ²)	17,0 (1,1)	17,7 (1,7)	0,125 ^a	28,0 (3,0)	29,6 (3,1)	0,009 ^a
MM (kg)	37,1 (8,2)	32,6 (3,3)	0,000 ^a	42,0 (8,5)	40,6 (5,8)	0,023 ^a
MG (kg)	4,0 (1,3)	7,6 (3,1)	0,000 ^a	22,3 (8,5)	28,4 (6,8)	0,005 ^a
%MG	10,2 (1,9)	19,5 (4,6)	0,000 ^a	32,9 (4,7)	40,7 (3,6)	0,000 ^a
IC/T	0,4 (0,02)	0,4 (0,1)	0,018 ^a	0,6 (0,04)	0,6 (0,1)	0,093 ^a
CC (cm)	64,0 (4,5)	65,0 (4,5)	0,858 ^a	93,4 (7,5)	94,0 (7,5)	0,845 ^a
GliB (mg/dL)	85,7 (6,3)	83,5 (6,2)	0,158 ^a	84,2 (7,9)	84,2 (6,0)	0,810 ^a
InsB (μUI/L)	7,1 (1,8)	9,9 (3,0)	0,002 ^a	19,5 (7,5)	25,5 (7,4)	0,024 ^a
TAG (mg/dL)	47,0 (11,2)	57,4 (17,6)	0,002 ^a	107,5 (54,0)	129,4 (48,5)	0,166 ^a
HDLc (mg/dL)	45,0 (7,0)	45,0 (5,5)	0,889 ^a	41,0 (7,5)	37,9 (6,9)	0,046 ^a
noHDLc (mg/dL)	93,0 (14,8)	99,0 (11,0)	0,065 ^a	111,4 (25,2)	124,0 (25,6)	0,193 ^a
TAS (mmHg)	90,0 (5,0)	90,0 (5,0)	0,936 ^b	110,0 (5,0)	100,0 (5,6)	0,169 ^b
TAD (mmHg)	60,0 (5,0)	60,0 (5,0)	0,590 ^b	70,0 (5,0)	70,0 (10,0)	0,693 ^b

Datos expresados como Mediana (EP); a= p determinado con la prueba t-student`s; b= p determinado con la prueba U de Mann Whitney; IMC= Índice de Masa Corporal; MM= Masa Magra; MG= Masa Grasa; %MG= Porcentaje de Masa Grasa; IC/T= Índice Cintura/talla; CC= Circunferencia de la Cintura; GliB= Glicemia basal; InsB= Insulina basal; TAG = Triacilglicéridos; HDL= Colesterol de las Lipoproteínas de alta densidad; noHDL= Colesterol no HDL; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD= Tensión arterial diastólica.

micas y clínicas de los sujetos evaluados según su estado nutricional antropométrico y género. Entre eutróficos y obesos se observa que no hay diferencia significativa ($p > 0,05$) en las variables edad, talla y GliB. Los obesos exhiben niveles superiores en todos los parámetros menos en la HDLc. En la Tabla 2 se observa la comparación entre géneros para los sujetos eutróficos y obesos. Los eutróficos presentaron diferencias significativas ($p < 0,05$) para la talla, MG, %MG, IC/T, InsB y TAG, donde el género femenino exhibió valores superiores, excepto para la talla y MM. Sin embargo, las diferencias entre géneros para las variables talla, IC/T y TAG desaparecen en los obesos, pero muestran además diferencias en elIMC y la HDLc, esta última con niveles superiores en el género masculino.

La mediana de la concentración de resistina sérica fue de 4,1 (1,0) ng/mL en el grupo de sujetos evaluados. En la Figura 1a se observan los valores de resistina sérica según IMC y género. Solamente se encontró diferencia significativa entre eutróficos y obesos en el género masculino ($p < 0,05$), con niveles superiores en los obesos. Los eutróficos presentaron diferencias significativas entre géneros ($p < 0,05$), exhibiendo el grupo femenino los valores más altos. La comparación de los sujetos considerando su estadio puberal y género (Figura 1b), no evidenció diferencia significativa. Los niveles de resistina según la CC no presentaron variación al discriminar por género o estadio puberal (Figura 1c).

Los niveles de resistina se dividieron en tertiles con la finalidad de analizar su relación con las

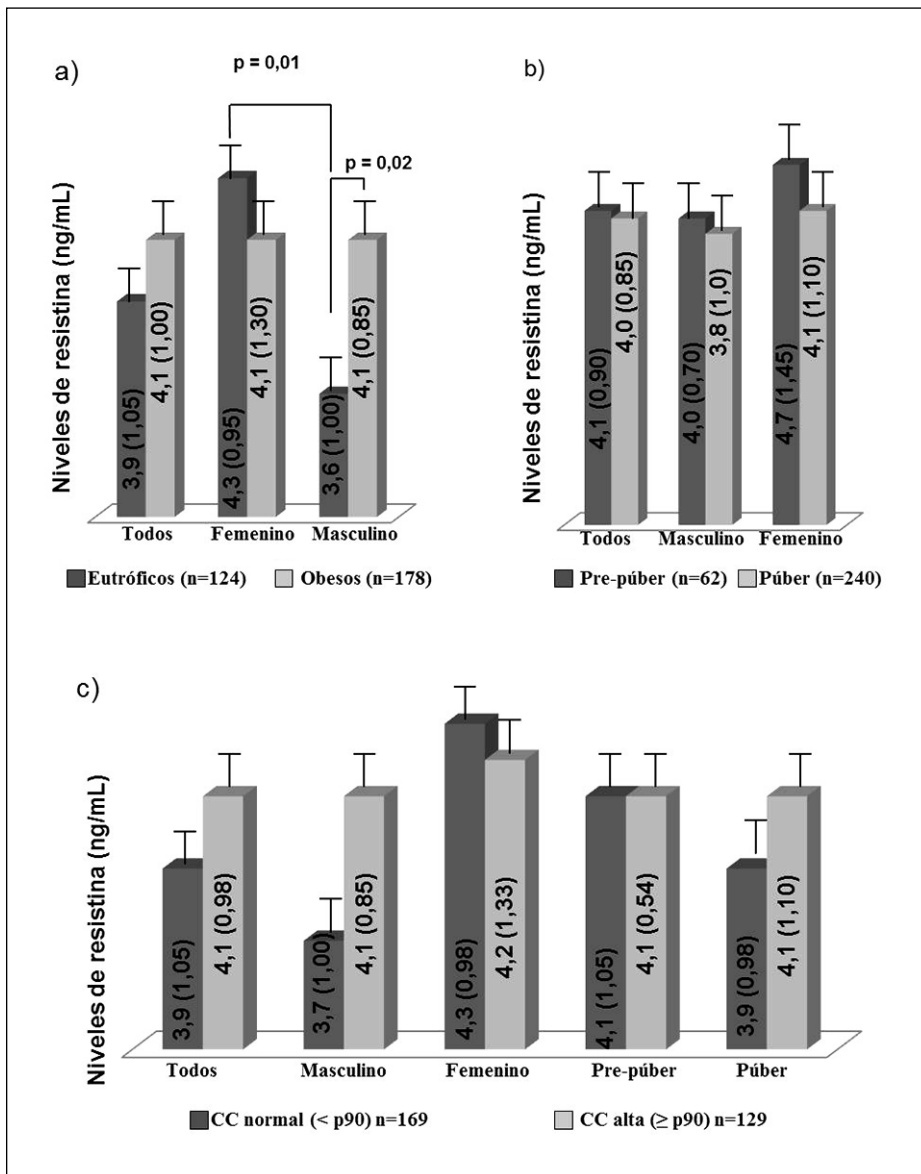


Figura 1. Niveles de resistina según **a)** estado nutricional antropométrico; **b)** desarrollo puberal y **c)** circunferencia de la cintura. Datos expresados como mediana. CC= circunferencia de la cintura, p= significancia estadística con la prueba t de student.

variables antropométricas (Tabla 3). En los eutróficos la MM presentó niveles significativamente diferentes ($p < 0,05$) entre el primer y tercer tercil, observándose en el último valores inferiores. En el grupo de obesos, se evidenció diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el primer y tercer tercil para el IMC, Ptr, CB y AGB, mostrando los del tercer tercil valores superiores. Al comparar las mismas variables entre terciles de un mismo género, se

obtuvo diferencia significativa ($p < 0,05$) para IMC en el género masculino, entre los terciles 1 y 3 mostrando el último tercil valores más altos (datos no mostrados). Por otro lado, el análisis de correlación (Tabla 4), mostró que la resistina se relaciona de forma significativa, con las variables IMC, Ptr, AGB, MG y %MG en el grupo total de sujetos y con el peso, IMC, Ptr, CB, AMB, AGB y MG en los obesos.

Tabla 3. Comportamiento de las variables de dimensión y composición corporal según tertiles de resistina en eutróficos y obesos

Variables antropométricas	Tertil 1 (Res ≤ 3,4)	Tertil 2 (3,4 < Res ≤ 4,7)	Tertil 3 (Res > 4,7)
Eutróficos (n = 124)	n = 45	n = 43	n = 36
Peso (kg)	40,4 (7,4)	39,9 (6,9)	40,3 (9,5)
Talla (mts)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)
IMC (kg/mts ²)	17,5 (1,2)	17,1 (1,4)	17,5 (1,8)
MG (kg)	5,0 (2,6)	4,7 (2,7)	6,1 (3,1)
MM (kg)	34,5 (5,5) ^Φ	31,9 (4,8)	32,8 (5,4) ^Φ
Ptr (mm)	12,0 (3,8)	12,0 (3,4)	12,0 (3,3)
CB (cm)	22,0 (1,8)	22,0 (2,0)	21,8 (2,4)
AMB (mm)	2.784,7 (550,6)	2.624,1 (414,5)	2.443,0 (413,1)
AGB (mm)	1.252,5 (443,1)	1.116,9 (378,0)	1.176,3 (424,4)
%MG	13,5 (5,4)	13,8 (5,2)	16,7 (5,5)
IC/T	0,4 (0,02)	0,4 (0,03)	0,4 (0,01)
CC (cm)	65,0 (4,0)	64,0 (5,0)	65,2 (5,8)
Obesos (n = 178)	n = 57	n = 59	n = 62
Peso (kg)	65,4 (3,1)	64,0 (14,3)	73,5 (10,0)
Talla (mts)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)
IMC (kg/mts ²)	27,8 (2,6) ^Φ	28,5 (3,2)	29,6 (3,1) ^Φ
MG (kg)	22,2 (7,8)	23,9 (6,3)	25,9 (6,6)
MM (kg)	39,6 (7,4)	40,6 (2,6)	43,2 (7,7)
Ptr (mm)	23,1 (3,2) ^Φ	23,0 (4,0)	24,8 (3,3) ^Φ
CB (cm)	30,5 (2,7) ^Φ	32,0 (3,0)	32,5 (2,8) ^Φ
AMB (mm)	4.148,6 (830,2)	4.639,6 (1.064,7)	4.947,2 (1.132,3)
AGB (mm)	3.215,1 (564,9) ^Φ	3.275,2 (728,7)	3.507,6 (556,3) ^Φ
%MG	38,1 (4,9)	36,3 (5,5)	39,2 (6,3)
IC/T	0,6 (0,03)	0,6 (0,03)	0,6 (0,1)
CC (cm)	91,3 (7,2)	93,5 (7,0)	97,5 (8,3)

Datos expresados como Mediana (EP); Res= Resistina expresada en ng/mL; IMC= Índice de Masa Corporal; MG= Masa Grasa; MM= Masa Magra; Ptr= Pliegue de tríceps; CB= Circunferencia del brazo; AMB= Área Muscular del Brazo; AGB= Área Grasa del Brazo; %MG= porcentaje de Masa Grasa; IC/T= Índice Cintura/talla; CC= Circunferencia de la Cintura. Φ= indica diferencia significativa entre los tertiles 1 y 3 con $p < 0,05$ (prueba ANOVA de un factor); Ψ: indica diferencia significativa entre los tertiles 2 y 3 con $p < 0,05$ (prueba ANOVA de un factor).

Discusión

Los resultados más relevantes muestran diferencia significativa en los niveles de resistina, entre eutróficos y obesos en el género masculino y entre géneros en los eutróficos. En el grupo de los obesos se observó asociación entre IMC, Ptr, CB y AGB con los niveles de resistina y correlación significativa, entre la adipoquina y las variables peso, IMC, Ptr, CB, AMB, AGB y MG en el mismo grupo de sujetos. No se encontró diferencias en los niveles de resistina entre pre-púberes y púberes.

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 el presente trabajo, los niveles de resistina difieren significativamente entre obesos y eutróficos en el género masculino, presentando los obesos la mayor concentración, lo cual es ratificado por la correlación observada entre resistina e IMC en el grupo total y en los obesos por separado. En sujetos de edad pediátrica, se ha reportado diferencia significativa entre eutróficos

Tabla 4. Correlación entre niveles de resistina y las variables antropométricas de los niños y adolescentes evaluados

Variables	Todos n = 302		Obesos n = 178	
	Correlación	p	Correlación	p
Peso (kg)	0,087	0,131	0,163	0,030
Talla (mts)	0,012	0,834	0,131	0,081
IMC (kg/mts ²)	0,121	0,035	0,153	0,041
CC (cm)	0,080	0,166	0,128	0,090
IC/T	0,084	0,149	0,057	0,452
Ptr (mm)	0,141	0,015	0,180	0,017
CB (cm)	0,088	0,130	0,184	0,014
AMB (mm)	0,062	0,284	0,166	0,029
AGB (mm)	0,128	0,028	0,208	0,006
%MG	0,124	0,032	0,099	0,193
MM (kg)	0,026	0,650	0,138	0,069
MG (kg)	0,121	0,037	0,173	0,022

IMC= Índice de Masa Corporal; CC= Circunferencia de la Cintura; IC/T= Índice Cintura/talla; Ptr= Pliegue de Tríceps; CB= Circunferencia del Brazo; AMB= Área Magra del Brazo; AGB= Área Grasa del Brazo; %MG= Porcentaje de Masa Grasa; MM= Masa Magra; MG= Masa Grasa.

y obesos^{11-13,19-22} y se ha encontrado correlación positiva entre resistina e IMC^{9,19,21}, relación que es considerada por algunos autores como fuerte e independiente de la edad, género y estadio puberal, en obesos²². Por el contrario, se ha reportado que no existe diferencia significativa en los niveles de resistina entre eutróficos y obesos^{1,3,5,9,23,24-26} o correlación entre ambas variables^{1,23,25,27}.

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 género¹¹ y los niveles más elevados observados en el femenino estarían relacionados con los cambios de su masa grasa corporal²⁷. Los resultados de esta investigación, muestran diferencia significativa entre géneros en el grupo de eutróficos, presentando el femenino el nivel de resistina más elevado. Igualmente algunos trabajos reportan diferencias entre géneros con niveles de resistina mayores en el femenino, sin importar el estado nutricional^{9,11,20,25}, en eutróficos y obesos por separado⁹ y en los púberes¹¹. Sin embargo, otros autores no han podido establecer diferencia entre géneros^{1,5,13,21,22}.

En el presente trabajo los niveles de resistina resultaron independientes del estadio puberal

en ambos géneros, al igual que lo obtenido por otros autores^{1,5,20,21,25}. Algunos investigadores han encontrado incremento en los niveles de resistina durante el desarrollo puberal, que se correlaciona con cambios en los niveles de estrógenos (en niñas obesas) y testosterona (en niños delgados y obesos)⁹ sin embargo, otros no han podido establecer esta correlación²⁷. También se ha reportado niveles más elevados en adolescentes, sin importar su estado nutricional¹³ y niveles de resistina sin cambios significativos en los primeros estadios puberales en sujetos sanos, pero que en el estadio V se incrementan significativamente con un efecto más marcado en el género femenino²⁷. Algunos investigadores han conseguido niveles mayores en los pre-púberes con disminución en cada estadio de Tanner¹¹.

Las variables Ptr, CB y AGB se asociaron positivamente con la concentración sérica de resistina en sujetos obesos y se obtuvo correlación entre estos parámetros, el AMB, la MG y la resistina sérica. Con respecto a la MG, una investigación reportó relación con la resistina solamente en niñas⁵. En el caso de las otras variables, no se pudo realizar comparaciones con otros trabajos debido a que su relación con la resistina ha sido poco estudiada.

Un trabajo realizado en adolescentes donde la CC y el IC/T, se utilizaron como indicadores de obesidad abdominal y en el cual ambas variables mostraron buena correlación con la obesidad visceral determinada mediante ultrasonografía, no encontró asociación entre estas variables y los niveles de resistina²⁸. En la presente investigación, al igual que lo reportado por diferentes autores^{1,13}, los parámetros CC y IC/T no mostraron relación con la concentración de resistina, en obesos o en el grupo total de sujetos. Otros investigadores observaron la asociación en sujetos de ambos géneros¹¹ o evidenciaron correlación, entre resistina y el IC/T y la CC independiente del estado nutricional y en obesos, pero no en controles^{3,9,22}.

Por otra parte, se ha sugerido que es la cantidad de grasa corporal lo que se relaciona con los niveles de resistina sin embargo, los resultados de las investigaciones sobre la asociación de la concentración de resistina con la MG y %MG han arrojado resultados contradictorios^{1,5,29}. En este trabajo se encontró correlación significativa entre %MG y resistina en todo el grupo de sujetos, pero no en los obesos. Otros investigadores no observaron correlación entre %MG con resistina en obesos, en controles o en todo el grupo^{1,25}. La resistina se ha vinculado con IR en tejidos periféricos y es considerada un mediador proinflamatorio; su asociación con la MG en la niñez es de gran importancia, considerando el vínculo entre obesidad, IR e inflamación observado en la edad adulta^{5,30}.

Existen marcadas discrepancias en la concentración de resistina reportada en diversos estudios (1-15 ng/mL o 2-40 ng/mL)^{9,31} así como en los resultados de investigaciones que evalúan su relación con parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos. Entre los factores a considerar están los de tipo étnico^{22,32} y genético. Se ha reportado que las concentraciones de resistina son altamente heredables y esto es responsable entre 66-70% de su variabilidad^{33,34}; así mismo los polimorfismos de un nucleótido en la región promotora del gen podrían ser predictores independientes de su concentración en humanos³².

Adicionalmente, los diferentes ensayos utilizados podrían ser responsables de las discrepancias, debido a que los ELISAs comerciales disponibles para roedores y humanos pueden reaccionar cruzadamente con RELMs circulantes y si bien la reactividad cruzada puede ser detectada previa al análisis, también ocasionaría variaciones³⁵.

Por último, la presencia de diversas isoformas moleculares a las que se atribuye diferente actividad biológica⁹ y por ello la sensibilidad para su detección por los ensayos disponibles no muy concluyente, debido a que la mayoría de los ensayos inmunoenzimáticos incluyen anticuerpos dirigidos a secuencias o epítopos conservados para diferentes isoformas.

Entre las fortalezas del presente trabajo podemos mencionar el método estandarizado para la obtención, medición y procesamiento de datos clínicos, antropométricos y de laboratorio. De igual forma se considera que el uso del método comercial de ELISA disponible utilizado para la determinación de resistina es una debilidad, ya que el mismo si bien es bastante sensible no indica si puede tener reacciones cruzadas con los RELMs circulantes.

En conclusión los resultados evidenciaron asociación significativa entre niveles de resistina y las variables de dimensión y composición corporal (especialmente las indicadoras de adiposidad) pero no apoya la relación entre niveles de resistina y desarrollo puberal encontrada por otros autores. De tal forma, son necesarias más investigaciones que permitan entender a nivel molecular la función biológica de la resistina; conocer los mecanismos involucrados en la expresión y conformación de las isoformas de alta y baja masa molecular, sus efectos y la relación con el receptor, cuya identificación redundará en una mayor comprensión del mecanismo de acción de esta adipoquina.

Referencias

1. Abd E, Hafez M, Shaaban F, Abou I, Salama S, Rashed R. Resistin and Obesity-Associated Insulin Resistance in Children. *J Genet Eng Biotechnol* 2010; 8 (2): 17-25.
2. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005; 184 (4): 285-93.
3. Codoñer P, Tavárez S, Porcar M, Navarro M, Arilla A, Alonso E. Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative stress in obese youths. *Clin Biochem* 2014; 47: 44-8.
4. Bluher M. Adipokines-removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab* 2014; 3 (3): 230-40.
5. 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.

6. 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.
7. Nogueiras R, Novelle M, Vázquez M, López M, Dieguez C, Loche S, et al. Resistin: Regulation of Food Intake, Glucose Homeostasis and Lipid Metabolism *Pediatric Endocr Dev* 2010; 17: 175-84.
8. Patel S, Rajala M, Rossetti L, Scherer P, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004; 304 (5674): 1154-8.
9. 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.
10. El-Shal A, Pasha H, Rashad N. Association of resistin gene polymorphisms with insulin resistance in Egyptian obese patients. *Gene* 2013; 515 (1): 233-8.
11. Li M, Fisette 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.
12. 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.
13. 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.
14. Méndez H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación Social. Método Graffar Méndez Castellano. Caracas, Venezuela. Fundacredesa. 1994; 204 pp.
15. WHO Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: Methods and development. *Acta Paediatrica* 2006; 450: 76-85.
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. Tanner, J. Growth at Adolescence, 2nd ed. Blackwell, Oxford; 1962.
18. Lohman T, Roche A, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books: Champaign, IL. 1988.
19. 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. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2012; 26 (3): 104-8.
20. 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.
21. 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.
22. Makni E, Moalla W, Benezzedine-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.
23. Amirhakimi A, Karamifar H, Moravej H, Amirhakimi G. Serum resistin level in obese male children. *J Obes* 2011; 2011: 953410.
24. 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.
25. 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.
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. 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.
28. Tadokoro N, Shinomiya M, Yoshinaga M, Takahashi H, Matsuoka K, Miyashita Y, et al. Visceral fat accumulation in Japanese high school students and related atherosclerotic risk factors. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (6): 546-57.
29. Vozarova de Courten B, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Tataranni PA. High Serum Resistin Is Associated With an Increase in Adiposity But Not a Worsening of Insulin Resistance in Pima Indians. *Diabetes* 2004; 53 (5): 1279-84.
30. McTernan P, Kusminski C, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17 (2): 170-5.
31. Lee S, Kallianpur A, Xiang Y, Wen W, Cai Q, Liu D, et al. Intra-individual variation of plasma adipokine levels

- and utility of single measurement of these biomarkers in population-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2464-70.
32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Gupta V, Singh A, Pant A. Could resistin be a noble marker for metabolic syndrome? *Diabetes Metab Syndr* 2010; 4: 239-44.