

Interleucina-6 y resistina en relación con las medidas antropométricas en escolares.

Carolina del Pilar Escalona-Villasmil, Jorymar Yoselyn Leal-Montiel, Pablo Antonio Ortega-Fernández y Carlos Javier Chávez.

Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Biológicas, Laboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil y Retardo Mental. Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: interleucina-6; resistina; malnutrición; inflamación; tejido adiposo; niños.

Resumen. La prevalencia mundial de obesidad infantil ha aumentado considerablemente en las últimas tres décadas. La creciente incidencia en niños de trastornos como diabetes tipo 2, se cree es consecuencia de esta epidemia. Aunque los mecanismos exactos aún no están claros, la producción o secreción de adipocinas causadas por el exceso de tejido adiposo y su disfunción, pueden contribuir al desarrollo de enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad. El objetivo del estudio fue determinar en escolares las concentraciones séricas de interleucina-6 (IL-6) y resistina, y relacionarlas con las medidas antropométricas. Se estudiaron 103 escolares. La evaluación antropométrica incluyó peso, talla, pliegue tricipital (PTr), circunferencia de cintura (CC), índice cintura-talla (C/T) e índice de masa corporal (IMC). Las concentraciones de IL-6 y resistina fueron determinadas según el método ELISA. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 20. Se consideró el 95% de confiabilidad estadística ($p < 0,05$). La prevalencia de sobrepeso fue 15,54% y obesidad 11,65%. Los escolares con CC aumentada, índice C/T (sobrepeso/obeso) e IMC (sobrepeso) mostraron valores significativamente más elevados de IL-6. Solo los escolares con CC aumentada e índice C/T (sobrepeso/obeso) mostraron valores promedio más altos de resistina ($p < 0,05$). La interleucina-6 mostró correlación positiva con CC ($r=0,229; p=0,020$) e índice cintura-talla ($r=0,397; p < 0,001$); la resistina con el índice cintura-talla ($r=0,283; p=0,004$). Estos resultados sugieren que la CC y el índice cintura-talla son buenos indicadores antropométricos en escolares, pues su incremento se correlaciona de manera positiva con las citocinas proinflamatorias, vinculadas con el aumento del riesgo cardio-metabólico en la población infantil.

Interleukin-6 and resistin in relation to anthropometric measurements in school children.

Invest Clin 2016; 57(2): 143-157

Key words: interleukin 6; resistin; malnutrition; inflammation; adipose tissue; children.

Abstract. The worldwide prevalence of childhood obesity has increased greatly over the past three decades. The increasing occurrence in children of disorders, such as type 2 diabetes, is believed to be a consequence of this obesity epidemic. Although the precise mechanisms are still unclear, dysregulated production or secretion of adipokines caused by excess adipose tissue and adipose tissue dysfunction can contribute to the development of obesity-related metabolic diseases. The objective of the study was to determine the serum levels of interleukin-6 and resistin in relation to anthropometric measurements in school children. One hundred and three school-age children were studied. The anthropometric assessment included weight, height, triceps skinfold (TSF), waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHtR) and Body Mass Index (BMI). Interleukin-6 and resistin levels were measured by ELISA. The data were analyzed using the SPSS version 20 statistical program and 95% CIs ($p < 0.05$) was considered significant. BMI values indicated that 15.54 % of the population was overweight, and 11.65 % was obese. We found that scholars with excess WC, WHtR and BMI (overweight) had higher levels of IL-6 and scholars with excess WC and WHtR had higher levels of resistin ($p < 0.05$). Interleukin-6 showed positive correlation with WC ($r=0.229$; $p = 0.020$) and waist-to-height ratio ($r=0.397$; $p < 0.001$); and resistin with waist-to-height ratio ($r=0.283$; $p = 0.004$). These results suggest that WC and waist-to-height ratio are good anthropometric indicators in school children, contributing to early detection and prognosis of metabolic risks in children, due to their positive correlation with pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 and resistin).

Recibido: 24-06-2015. Aceptado: 25-02-2016

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública mundial más graves del siglo XXI, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo (1-3). En los últimos años, la obesidad infantil se ha asociado con la aparición a edades más tempranas de alteraciones metabólicas. Además, se estima que 40% de los niños y 70% de los adolescentes con obesidad, llegarán a ser adultos obesos con un impacto negativo en la salud (4,5).

A pesar del aumento en la prevalencia de la

obesidad infantil y sus repercusiones, no se conocen con precisión los mecanismos moleculares de patogénesis de la obesidad, sin embargo existen estudios que señalan cambios metabólicos, endocrinos e histológicos del tejido adiposo que generan incremento en la secreción de proteínas y adipocinas proinflamatorias que conducen a la aparición de factores de riesgo cardiovascular y metabólico asociados con la obesidad (6,7).

Flores y col. (7) en un estudio realizado en niños y adolescentes señalan la relación entre la distribución de la grasa corporal y el riesgo

de desarrollar enfermedades metabólicas, por lo que individuos con distribución central o visceral de la grasa presentan mayor riesgo de mortalidad general comparados con aquellos con distribución periférica o subcutánea. Asimismo, el aumento del tejido adiposo visceral está asociado con la hipersecreción de citocinas inflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), el angiotensinógeno, el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), la adiponectina y el factor quimiotáctico de monocitos, sustancias que promueven el proceso inflamatorio local y sistémico que caracteriza la obesidad.

La interleucina-6 es una citocina multifuncional, proinflamatoria, producida por células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo, entre otras (2). Estudios recientes señalan que las concentraciones plasmáticas de IL-6 son proporcionales a la masa grasa la cual es estimada mediante el índice de masa corporal (IMC) y otras medidas antropométricas (8,9).

Por su parte, la resistina es una hormona polipeptídica de 12,5 KDa en humanos es secretada principalmente por macrófagos (10,11), por lo que, se le ha asociado con la inflamación y otros factores de riesgo cardiovascular (12). Sin embargo, los resultados de las investigaciones son contradictorios. En un estudio realizado en adolescentes obesos, se detectaron concentraciones elevadas de resistina en plasma (13). Otras investigaciones desarrolladas en niños obesos no detectaron diferencias significativas en los valores plasmáticos de resistina al comparar con los niños con peso normal (14,15).

El diagnóstico del sobrepeso y la obesidad en pediatría debe ser integral, de ahí que los indicadores antropométricos tienen un gran valor de tamizaje en la construcción del diagnóstico. El IMC se usa comúnmente y a gran escala en estudios epidemiológicos para estimar la obesidad; sin embargo, este indicador representa tanto la masa grasa como la masa libre de grasa, por lo que es un indicador de peso (o masa) y

no de adiposidad (16). Por ello, otros indicadores como la circunferencia de cintura (CC), el índice cintura-talla (C/T) y el pliegue tricípital (PTr), surgen como medidas antropométricas idóneas utilizadas como herramienta complementaria para establecer la distribución del tejido adiposo, estimar el porcentaje de grasa y medir el riesgo de desarrollar problemas cardio-metabólicos en niños y adultos (16-18).

Considerando que, IL-6 y resistina están vinculadas con la inflamación y los trastornos metabólicos observados en individuos obesos, la presente investigación tuvo como objetivo determinar en escolares las concentraciones séricas de IL-6 y resistina, y relacionarlas con las medidas antropométricas.

PACIENTES Y MÉTODOS

En el presente estudio transversal y descriptivo, se realizó la evaluación antropométrica – nutricional de 436 niños y niñas, entre 6 y 14 años de edad quienes asistían a la Unidad Educativa Social de Avanzada “Maestra Ana Sánchez Colina”, localizada en el Municipio Maracaibo, estado Zulia, Venezuela, en el periodo Febrero a Julio del año 2013. El estudio cumplió con lo dispuesto en las normas internacionales de ética para la investigación en humanos y siguió los lineamientos de la Declaración de Helsinki (1975), por lo que fue aprobado por el Consejo Técnico del Instituto de Investigaciones Biológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia y la Comisión de Bioética de la Universidad del Zulia (Proyecto PEI N°: 2012000757). Los padres o representantes legales de los escolares, una vez informados, dieron su consentimiento verbal y escrito para su inclusión en el proyecto de investigación.

La evaluación antropométrica fue realizada por licenciadas en nutrición y dietética, quienes midieron el peso, la talla, la CC y el PTr, tomando en cuenta la edad y el género. Se calculó el IMC (peso/talla²) y el índice C/T (CC/talla).

El IMC se utilizó para determinar el estado antropométrico-nutricional de los escolares, según las tablas de percentiles (p) de Fundacredesa; los niños con déficit IMC $p \leq 10$, peso normal IMC $p > 10 - p \leq 90$, sobrepeso IMC $p > 90 - p \leq 97$, y obesidad IMC $p > 97$ (19). Adicionalmente, fueron evaluados en los escolares el PTr, considerando los siguientes puntos de corte: déficit $p \leq 10$, normal $p > 10 - p \leq 90$, exceso $p > 90 - p \leq 97$ y obeso $p > 97$ (19); la CC de los escolares fue interpretada de acuerdo a referencias locales como normal $p < 90$ o aumentada $p \geq 90$ (20). El índice C/T de los escolares, fue analizado empleado los siguientes puntos de corte: a) Femenino (f): normal $\leq 0,47$; sobrepeso $> 0,47$ y obeso $> 0,50$. b) Masculino (m): normal $\leq 0,48$; sobrepeso $> 0,48$ y obeso $> 0,51$ (21).

Para el cálculo del tamaño de la muestra fueron excluidos 59 niños con estado nutricional deficiente de acuerdo al IMC ($p \leq 10$). La población de estudio quedó conformada por 377 escolares. Para la determinación del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula:

$$n = \frac{NZ2\sigma^2}{(E^2-1)N + Z^2\sigma^2}$$

donde: $n = 377$ escolares $Z =$ valor extraído de la tabla de la distribución normal para el 95% de confianza = 1,96.

σ^2 : varianza del IMC de la población en estudio 10,34.

Fue seleccionado un error máximo permisible de 2%, resultando un tamaño muestral de 101 escolares ($n = 101$).

La evaluación clínica fue realizada por dos médicos pediatras, quienes exploraron la presencia de procesos infecciosos o inflamatorios agudo, signos de enfermedad tiroidea y otras alteraciones endocrinas. Por razones presupuestaria y disponibilidad de reactivos, se seleccionaron aleatoriamente 131 escolares, a quienes se les tomó una muestra de sangre (5mL) en ayunas

por punción venosa antecubital, la cual fue dispuesta en dos tubos, uno con EDTA para la evaluación hematológica, y otro sin anticoagulante sometido a centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos con el objeto de obtener el suero, el cual se separó en alícuotas en tubos plásticos (Eppendorf), para la determinación de proteína C reactiva, interleucina-6 y resistina. La determinación de la proteína C reactiva, se realizó por el método cualitativo de látex (PCR-Látex, Wiener lab), de acuerdo a instrucciones del fabricante (22) y el conteo de glóbulos blancos se realizó con contador hematológico automatizado modelo BC-3000 plus.

Fueron excluidos 28 escolares por presentar edades superiores a los 12 años, afección respiratoria aguda, proteína C reactiva positiva y conteo de glóbulos blancos $> 10.000 \text{ xmm}^3$.

La determinación de las citocinas, fue realizada según el método cuantitativo de Inmunoanálisis Enzimático (ELISA) de doble anticuerpo por atrapamiento de antígeno en humano para IL-6 (EH2IL6 de Thermo Scientific Inc.) y resistina (Kit de EIA, SPI –BIO Bertin Pharma) según instrucciones del fabricante (23). La absorbancia de los estándares fueron graficadas junto con las concentraciones de las muestras para IL-6 expresadas en pg/mL, utilizando el programa Prism 6 para Windows, versión 6.07 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA, USA, 2015), y resistina expresadas en ng/mL utilizando el programa SkanIt for Multiskan, versión 3.1 (Thermo Fisher Scientific Oy, 2010) (24).

Los valores fueron expresados en promedio \pm desviación estándar (DE) y analizados con la ayuda de los sistemas de análisis estadístico computarizado del programa SPSS, versión 20.0 (IBM© SPSS© Statistics versión 20, 2011). Se aplicó la prueba de Kolmogórov-Smirnov, para verificar la distribución normal de las variables. Las variables presentaron distribución no normal, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas: U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. Para establecer el grado de asociación entre las

variables, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideró un intervalo de confianza (IC) estadística de 95% con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Fueron estudiados 103 escolares ($9,01 \pm 1,72$ años de edad), de los géneros femenino ($n=47$; 45,63 %) y masculino ($n=56$; 54,37 %), aparentemente sanos, sin signos clínicos de infección activa ni procesos patológicos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas.

La Tabla I, muestra las características antropométricas de los escolares estudiados de acuerdo al IMC. Nótese, que los escolares obesos ($n=12$; 11,65%) y con sobrepeso ($n=16$; 15,53%) mostraron valores promedio del PTr, la CC y el índice C/T más elevados que los esco-

lares con peso normal ($p < 0,05$). Cabe destacar la prevalencia de sobrepeso y obesidad según el PTr fue 24,27% ($n=25$), la CC 17,47% ($n=18$) y el índice C/T 38,83% ($n=40$). Además, el IMC mostró correlación positiva con el PTr ($r=0,785$; $p < 0,001$), la CC ($r=0,853$; $p < 0,001$) y el índice C/T ($r=0,611$; $p < 0,001$), datos no mostrados en tablas.

En la Tabla II, se presentan las concentraciones séricas de IL-6 y resistina en los escolares estudiados. Obsérvese que, los escolares con CC aumentada e índice C/T obeso, mostraron valores superiores de las concentraciones séricas promedio de IL-6 y resistina ($p < 0,05$). Además, los escolares con sobrepeso según el IMC mostraron concentraciones séricas promedio de IL-6 más elevadas que los escolares con peso normal ($p < 0,01$).

Nótese en la Tabla III la correlación posi-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE LOS ESCOLARES ESTUDIADOS DE ACUERDO AL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Indicadores Antropométricos	Escolares		
	Peso normal (n=75)	Sobrepeso (n=16)	Obesos (n=12)
Pliegue tricúspital (mm)	$12,60 \pm 4,10$ (9,80 - 15,40)	$21,20 \pm 6,30^{**a}$ (14,70 - 26,90)	$23,80 \pm 4,20^{**b}$ (20,30 - 27,50)
Circunferencia de Cintura (cm)	$60,40 \pm 6,20$ (56,00 - 62,00)	$73,00 \pm 8,10^{**a}$ (68,50 - 78,50)	$75,10 \pm 7,60^{**b}$ (69,50 - 81,00)
Índice Cintura-Talla	$0,45 \pm 0,04$ (0,43 - 0,47)	$0,53 \pm 0,03^{**a}$ (0,51 - 0,55)	$0,55 \pm 0,04^{**b}$ (0,52 - 0,59)

** $p < 0,001$. a= sobrepeso y normal, b= obeso y normal. Los valores son expresados en promedio \pm DE. Los resultados presentados entre paréntesis corresponden al 95% del IC.

tiva entre la IL-6 y la CC ($r= 0,229$ $p=0,020$) y entre la IL-6 y el índice C/T ($r= 0,397$ $p=0,000$). Igualmente, se observó correlación directa entre resistina e índice C/T ($r=0,283$ $p=0,004$).

En la Tabla II, se presentan las concentraciones séricas de IL-6 y resistina en los escolares estudiados. Obsérvese que, los escolares con CC aumentada e índice C/T obeso, mostraron

valores superiores de las concentraciones séricas promedio de IL-6 y resistina ($p<0,05$). Además, los escolares con sobrepeso según el IMC mostraron concentraciones séricas promedio de IL-6 más elevadas que los escolares con peso normal ($p<0,01$).

Nótese en la Tabla III la correlación positiva entre la IL-6 y la CC ($r= 0,229$ $p=0,020$) y

TABLA II
CONCENTRACIONES SERICAS DE INTERLEUCINA-6 Y RESISTINA EN ESCOLARES ESTUDIADOS (n=103) DE ACUERDO A LOS INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS DE ADIPOSIDAD

Indicadores Antropométricos	Citocinas	
	Interleucina 6 pg/mL	Resistina ng/mL
Índice de Masa Corporal		
Peso normal (n= 75)	22,18 ± 4,46 (21,15 - 23,21)	9,27 ± 4,37 (8,27 - 10,28)
Sobrepeso (n= 16)	24,60 ± 3,82**a (22,56 - 26,64)	12,12 ± 5,80 (9,02 - 15,21)
Obeso (n= 12)	24,39 ± 1,74 (23,28 - 25,50)	11,29 ± 4,69 (8,31 - 14,27)
Circunferencia de Cintura		
Normal (n=85)	22,56 ± 4,58 (21,57 - 23,55)	9,46 ± 4,54 (8,48 - 10,44)
Aumentada (n= 18)	24,00 ± 1,54* (23,23 - 24,77)	12,26 ± 5,10* (9,73 - 14,80)
Índice Cintura-Talla		
Normal (n= 63)	21,62 ± 4,18 (20,56 - 22,67)	8,92 ± 4,13 (7,88 - 9,96)
Sobrepeso (n= 14)	25,57 ± 4,47 (22,99 - 28,15)	11,08 ± 6,12 (7,55 - 14,62)
Obeso (n= 26)	24,22 ± 3,15**b (22,95 - 25,50)	11,85 ± 4,76*b (9,92 - 13,77)

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ a= sobrepeso y normal, b= obeso y normal. Los valores son expresados en promedio ± DE. Los valores entre paréntesis corresponden al IC.

TABLA III
COEFICIENTE DE CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS
Y LA CITOCINAS EN LOS ESCOLARES ESTUDIADOS

	IL-6		Resistina	
	R	p	r	p
Ptr	0,160	NS	0,101	NS
CC	0,229	<0,05	0,088	NS
C/T	0,397	<0,05	0,283	<0,05
IMC	0,184	NS	0,086	NS
IL-6	-	-	0,092	NS
Resistina	0,092	NS	-	-

R= Rho o r de Spearman. p=valor correspondiente a la significancia estadística. NS= no significativo estadísticamente. Ptr= Pliegue tricípital. CC= Circunferencia de Cintura. C/T= Índice Cintura-Talla. IMC= Índice de Masa Corporal. IL-6= Interleucina-6.

entre la IL-6 y el índice C/T ($r=0,397$ $p=0,000$). Igualmente, se observó correlación directa entre resistina e índice C/T ($r=0,283$ $p=0,004$).

DISCUSIÓN

La obesidad infantil ha aumentado en las últimas décadas hasta alcanzar proporciones epidémicas en todo el mundo. Se calcula que aproximadamente el 10% de los niños en edad escolar del mundo tiene exceso de grasa corporal y una cuarta parte de ellos son obesos (25). En los escolares estudiados las prevalencia de obesidad (11,65%) y sobrepeso (15,53%), resultaron inferior a la registrada en niños de 7 a 12 años por el Instituto Nacional de Nutrición venezolano en el período 2008-2009; así como de las observadas en el estado Zulia (26) y en otras ciudades de Venezuela (2,8). No obstante, estas

cifras superan a las reportadas en escolares de la ciudad de Valencia (10,27) y Naguanagua en Venezuela (11) y las registradas por la OMS en varios países latinoamericanos, en los cuales las prevalencias de obesidad infantil y juvenil oscilan entre 2,1% en Nicaragua y 10,3% en Chile (28).

Como es de esperar, los escolares obesos y con sobrepeso estudiados según el IMC, mostraron valores significativamente superiores de los indicadores antropométricos Ptr, CC e índice C/T al comparar con los escolares con peso normal, similar a lo reportado por Pérez y col. en niños y adolescentes (29).

Como lo revelan los resultados de esta investigación, el IMC mostró correlación positiva significativa con el Ptr ($r=0,785$; $p<0,001$), la CC ($r=0,853$; $p<0,001$) y el índice C/T ($r=0,611$; $p<0,001$). Resultado similar al reportado

en una investigación reciente, por Ali y col. (30) quienes observaron en individuos europeos correlación entre el IMC y las medidas de adiposidad central, la distribución de la grasa, la resistencia a la insulina y la dislipidemia. Por lo que, este índice ha mostrado correlación significativa con la grasa subcutánea y total en adolescentes y es especialmente apropiado para el tamizaje de sobrepeso en adolescentes (31).

Además, en esta investigación, los escolares con sobrepeso (IMC: $p > 90$ - $p \leq 97$); CC aumentada (CC: $p \geq 90$), e índice C/T obeso ($f > 0,50$; $m > 0,51$) mostraron valores séricos promedio de IL-6 más elevados; adicionalmente, esta citocina proinflamatoria mostró correlación directa significativa con la CC ($r = 0,229$ $p = 0,020$) y el índice C/T ($r = 0,397$ $p < 0,001$). Similar a lo reportado en esta investigación, existen estudios realizados en niños, adolescentes y adultos, los cuales han demostrado correlación directa significativa entre el IMC y los valores séricos promedio de IL-6 (32-36).

En este sentido, Sindhu y col. (37) demostraron que la expresión y secreción de IL-6 y del receptor para la IL-6 (IL-6R) fue mayor en el tejido adiposo subcutáneo en individuos obesos, al comparar con sujetos no obesos; lo cual se correlacionó positivamente con el IMC. Además, estos autores observaron correlación directa de IL-6/IL-6R con TNF- α , MCP-1 e IP-10, sustancias promotoras del infiltrado por macrófagos observado en el tejido adiposo de individuos obesos. Adicionalmente, otra investigación realizada en adultos, señala correlaciones positivas entre las concentraciones séricas de las sustancias proinflamatorias y las medidas de adiposidad, así como su asociación con el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares, la resistencia a la insulina, y la diabetes mellitus tipo 2 (38).

Con respecto a la correlación positiva observada entre IL-6 y la CC, estudios realizados en escolares y adultos con obesidad mórbida coinciden con los hallazgos de esta investiga-

ción (34,36,39). Por su parte, Hermsdorff y col. (40) observaron en adultos jóvenes con la CC aumentada valores séricos de IL-6 más elevados, así como la asociación positiva de IL-6 con el porcentaje total de grasa corporal. Sin embargo, Galcheva y col. (41) no observaron en niños prepúberes asociación entre la IL6 y la CC, al igual que Balas y col. (42) en niños mexicanos. Algunas de las razones posibles para estas discrepancias podrían ser las diferencias en la edad, la etnia, el grado de obesidad y la distribución de la grasa.

Cabe señalar, que la circunferencia de la cintura es una medida antropométrica simple y efectiva que puede ayudar a tamizar la obesidad abdominal en niños y adultos, ya que, es predictor del tejido adiposo abdominal subcutáneo (43), por lo que, es considerada mejor indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular al comparar con el IMC (16). Según el presente estudio, la prevalencia de la CC aumentada fue 17,47%; además, los escolares con la CC aumentada, mostraron valores significativamente superiores de las concentraciones séricas de IL-6. Es conocido que esta adipocina está involucrada con el aumento de la liberación de ácidos grasos libres, la resistencia a la insulina en el músculo e hígado y con el trastorno en el almacenamiento de triacilglicéridos, eventos asociados con la adiposidad abdominal (44). Sin embargo, en esta investigación no fue medida la adiposidad abdominal, para lo cual se requiere de otros estudios que permitan evaluar la cantidad de tejido adiposo intra-abdominal con el uso herramientas especiales tales como la tomografía computarizada y la absorciometría con rayos X de doble energía (43).

Cabe destacar, como lo refieren Ali y col. (30) la adiposidad subcutánea en la cintura es mejor predictor de riesgo cardiometabólico que la grasa visceral en niños y adolescentes, a diferencia de los adultos. Asimismo, De Koning y col. (45) observaron que el uso conjunto de la CC con el IMC, mejora el valor predictivo en

modelos estadísticos; además, el papel de la CC en la evaluación de riesgo cardiometabólico en pediatría es superior al IMC.

Otro indicador que resulta eficaz para predecir la adiposidad entre los 6 y 14 años de edad, es el índice C/T, pues permite simplificar el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad en la edad pediátrica (18,21,43,46). El índice C/T ha sido propuesto desde el año 1990 como una medida antropométrica sencilla, no invasiva y práctica para la detección de la obesidad central, que se correlaciona con el riesgo cardio-metabólico y la obesidad central intra-abdominal. Además, el índice C/T se utiliza con más frecuencia, pues toma en consideración el crecimiento del niño y tiene mayor éxito en la detección y pronóstico del riesgo metabólico al comparar con otras dimensiones como el IMC o la suma de los pliegues tricípital y subescapular o el porcentaje de grasa corporal (18,21,47).

La prevalencia en los escolares estudiados de sobrepeso y obesidad según el índice C/T fue 38,83 % superior a las reportadas por Bahreynian y col. (47) en estudiantes iraníes entre 6-18 años de edad (19,1%); Tomaszewski y col. (48), en niños entre 7-10 años de edad urbanos de Polonia (21%) y Zabeen y col. (49), en adolescentes de Bangladesh (26%). De acuerdo a lo señalado por Mokha y col. (50), el 80,2% de los niños con exceso de peso presentaron obesidad central (Índice C/T $\geq 0,5$) y la mayor prevalencia de síndrome metabólico al comparar con los niños quienes no presentaron obesidad central. Sin embargo, en este estudio no fueron incluidas las variables metabólicas por lo que son necesarias otras investigaciones que permitan la evaluación de estas variables y su asociación con las mediciones antropométricas.

En esta investigación, los escolares con índice C/T Obeso ($\bar{x} > 0,50$; $m > 0,51$) mostraron valores superiores de IL-6 y correlación positiva con esta citocina ($r = 0,397$ $p < 0,001$). Al respecto, Millar y col. (51) en un estudio realizado en adultos obesos según IMC y el índice C/T

detectaron valores significativamente más altos de IL-6, TNF- α , proteína C reactiva, entre otros marcadores inflamatorios. Asimismo, Faam y col. (52), en adultos >19 años con obesidad abdominal (56,5 %) mostraron valores más altos de IL-6. Estas observaciones en los niños se ajustan con los conceptos emergentes que reconocen la existencia de fenotipos distintos de obesidad que guardan relación con los cambios inflamatorios observados en la obesidad.

Por su parte, el pliegue tricípital representa la reserva de grasa subcutánea, la cual corresponde al 50% del tejido adiposo total y su aumento está asociado con la presencia de alteraciones metabólicas, elevación de la presión arterial y la mayor probabilidad de riesgo cardiovascular (53). Investigaciones en niños solo han reportado incremento de IL-6 asociado con disminución del PTr y en adultos solo se ha observado valores superiores de IL-6 asociados con exceso del tejido adiposo subcutáneo (9,54). Es importante señalar, los resultados observados en la presente investigación no son concluyentes, por lo que es necesario aumentar el tamaño de la muestra de modo que permita determinar la relación de los valores de IL-6 y el PTr.

Entre otras citocinas proinflamatorias vinculadas con la obesidad destaca la resistina, que promueve la expresión del TNF- α , IL-6 y SOCS-3 favoreciendo la resistencia a la insulina a nivel hepático (55), además contribuye con la inflamación subclínica y la activación endotelial (56-58), e induce la proliferación de las células musculares aórticas, por lo que niveles plasmáticos elevados de resistina son predictivos de enfermedad cardiovascular (59).

Existen estudios en humanos que asocian la concentración plasmática de resistina con la obesidad y con factores de riesgo cardiovascular que se relacionan con ella, incluyendo hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión. Los datos reportados en la literatura en relación con el comportamiento de la resistina en individuos obesos son contradictorios. Algunos estudios

afirman que en humanos obesos la expresión del ARNm de la resistina en el tejido adiposo visceral es superior a la observada en individuos con peso normal, además en obesos los valores séricos de resistina elevados, se correlaciona de manera positiva con el IMC (12,60-63). Sin embargo, otros estudios señalan que los niveles de resistina en obesos no difieren de los casos con peso normal (64,65), no mostrando relación entre los niveles de resistina y el IMC (65-69). Al respecto, en la presente investigación los escolares no mostraron variaciones significativas en las concentraciones de resistina ni relación con el IMC. Similar a lo reportado por Gerber y col. y Reinehr y col., pero contrario a lo detectado por Makni y col. quienes observaron en adolescentes obesos niveles elevados de resistina en plasma (13-15).

Como lo demuestra el presente estudio, en escolares con la CC aumentada y con sobrepeso y obesidad según el índice C/T, se observó valores más elevados de las concentraciones séricas de resistina, notándose correlación positiva entre resistina y el índice C/T ($r=0,283$ $p=0,004$). Este resultado es similar al presentado por Rubin y col. (70) quienes observaron en adolescentes con CC aumentada valores superiores de resistina ($p=0,029$), y de la IL-6 ($p=0,028$). En relación con la asociación positiva entre resistina y el índice C/T observada, este resultado es similar a lo reportado por otros autores en niños (71,72) y en adultos (73). Por el contrario, Boyraz y col. (74) reportaron en niños asociación negativa con el IMC y la CC, y Yannakouli y col. (73) en adultos detectaron asociación negativa entre resistina y el índice C/T.

En conclusión, la determinación de medidas antropométricas de fácil uso y aplicación como la CC y el índice C/T en niños en edad escolar con exceso de tejido adiposo, se correlacionan de manera positiva con la IL-6 y la resistina, estas citocinas están vinculadas con la inflamación y el aumento del riesgo cardio-metabólico asociado a la obesidad en la población infantil.

Por lo tanto, son necesarias investigaciones longitudinales que permitan evaluar las variaciones de esta citocina en relación con los indicadores antropométricos, incorporando otras variables como la etnia, el estadio del desarrollo del individuo, el perfil hormonal y metabólico.

AGRADECIMIENTOS

A la MgSc. María Nelly Ramos del Instituto de Investigaciones Biológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. A las especialistas en pediatría Esperanza García y Yalitza Moreno, al MgSc. Luis Eduardo Miranda, la Lcda. Elibel Fuenmayor, el MgSc. Ricardo Atencio del Laboratorio de Referencia Virología de la Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, por su contribución en esta investigación.

REFERENCIAS

1. **Organización Mundial de la Salud.** Obesidad y Sobrepeso. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N°311. 2006. [Consulta: 2015, Mayo 15]. Disponible en: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs311/es/index.html>
2. **Agobian G, Agobian S, Soto E.** Malnutrición por exceso en escolares de una institución educativa pública y privada. Barquisimeto estado Lara. Rev Vzlan Sal Pub 2013; 1(2): 7-13.
3. **Organización Panamericana de la Salud.** Estrategia mundial sobre alimentación saludable, actividad física y salud (DPAS). Plan de implementación en América Latina y el Caribe 2006-2007 [en línea]. Washington DC: OPS; 2006 DPC/NUT/001-06. [Consulta: 2015, Mayo 15]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/dpas-plan-imp-alc.pdf>
4. **García N.** La obesidad infantil como problema de salud pública. Hologramatica 2010; 12 (4): 3-15.

5. **Azzaretti L, De Oliveira A, Díaz S, Tello F.** Abordaje de la malnutrición infantil en el ámbito escolar a través de una práctica de extensión universitaria (Resumen). Memorias del XI Congreso Iberoamericano de Extensión Universitaria: integración, extensión, docencia e investigación para la inclusión y cohesión social, 2011. Santa Fe, Argentina. P 26.
6. **Ortega L.** Relación de los niveles de resistina y de sus variantes genéticas con parámetros metabólicos en niños. [Tesis Doctoral] Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2014.
7. **Flores J, Rodríguez E, Rivas S.** Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2011; 74(3):157-165.
8. **Gallardo K, García F, Gómez Y, Guerra J, Arias D, Rodríguez S, Silva I, Stranieri M.** Perfil nutricional en escolares de la Parroquia San José. Municipio Valencia, estado Carabobo. *Portales Médicos* [en línea] 2009 Abril [citado 2015 May 15]; [3 screens]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1420/1/Perfil-nutricional-en-escolares-de-la-Parroquia-San-Jose-Municipio-Valencia-Estado-Carabobo.html>.
9. **Recasens M, Ricart W, Fernández J.** Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48 (2): 49-54.
10. **Solano L, Barón M, Del Real S.** Situación nutricional de preescolares, escolares, y adolescentes de Valencia, Carabobo, Venezuela. *An Venez Nutr* 2005; 18 (1): 72-76.
11. **Díaz N, Páez M, Solano L.** Situación nutricional por estrato social en niños escolarizados venezolanos. *ACV* 2002; 53 (4): 284-289.
12. **Asano H, Izawa H, Nagata K, Nakatochi M, Kobayashi M, Hirashiki A, Shintani S, Nishizawa T, Tanimura D, Naruse K, Matsubara T, Murohara T, Yokota M.** Plasma resistin concentration determined by common variants in the resistin gene and associated with metabolic traits in an aged Japanese population. *Diabetologia* 2010; 53(2):234-246.
13. **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.
14. **Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammer A, Bär J, Schuster E, Thiery J, Kiess W, Kratzsch J.** Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8): 4503-4509.
15. **Reinehr T, Roth CL, Menke T, Andler W.** Resistin concentrations before and after weight loss in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(2): 297-301.
16. **Buhring K, Oliva P, Villablanca C, Rifo V.** Malnutrición por exceso y riesgo cardiometabólico en escolares de segundo y tercero medio de la comuna de Lota de Chile. *Rev Chil Nutr* 2011; 38 (4): 423- 428.
17. **Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, Imielinska C, Ross R, Heymsfield SB.** Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obe Res* 2003; 11: 5-16.
18. **Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A.** Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (11): 1453-1458.
19. **López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, editores.** Manual de Crecimiento y Desarrollo. SVPP. Capítulo de Crecimiento,

- Desarrollo, Nutrición y Adolescencia. Fundacredesa: Serono Andina C.A. Caracas 1991, 130 p.
20. **Vargas M, Souki A, Ruiz G, García D, Mengual E, González C, Chávez M, González L.** Percentiles de circunferencia de cintura en niños y adolescentes del municipio Maracaibo del estado Zulia, Venezuela. *An Venez Nutr* 2011; 24(1):13-20.
 21. **Marrodán MD, Martínez-Álvarez JR, González-Montero M, López-Ejeda N, Cabañas MD, Prado C.** Precisión diagnóstica del índice cintura-talla para la identificación del sobrepeso y de la obesidad infantil. *Med Clin (Barc)* 2013; 140(7):296-301.
 22. **Langini S, Fleischman S, López L, Lardo M, Ortega C, Pita M.** Utilidad de la ferritina sérica para evaluar depósitos de hierro maternos en el post parto inmediato. *Acta Bioq Clín Latinoam* 2004; 64 (4): 313-319.
 23. **Aureli A, Sebastiani P, Del Beato T, Marmipietri AE, Graziani A, Sechi E, Di Loreto S.** Involvement of IL-6 and IL-1 receptor antagonist on intellectual disability. *Immunol Lett* 2014; 162(1 Pt A):124-131.
 24. **Yaseen F.** Association of resistin & interleukin 6 in ischemic heart disease and diabetic patients. *Pak J Med Dent* 2014; 3(1): 17-22.
 25. **Organización Mundial de la Salud.** Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. OMS; 2010. [Consulta: 2015, Noviembre 10]. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what_can_be_done/es/index.html
 26. **Instituto Nacional de Nutrición.** Sobrepeso y obesidad en Venezuela. Prevalencia y factores condicionantes. Primera Edición. Fondo editorial Gente de Maíz. Caracas 2011, 148 p.
 27. **Acuña I, Solano L.** Situación socioeconómica, diagnóstico nutricional antropométrico y dietario en niños y adolescentes de Valencia, Venezuela. *An Venez Nutr* 2009; 22 (1): 5-11.
 28. **World Health Organization.** *Global database on child growth and malnutrition.* Geneva: WHO; 1997. (Documento WHO/NUT 1997; 97.4).
 29. **Pérez B, Landaeta-Jiménez M, Amador J, Vásquez M, Marrodán D.** Sensibilidad y especificidad de indicadores antropométricos de adiposidad y distribución de grasa en niños y adolescentes venezolanos. *INCI* 2009; 34(2): 84-90.
 30. **Ali O, Cerjak D, Kent JW Jr, James R, Blangero J, Zhang Y.** Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. *Pediatr Obes* 2014; 9(3):e58-62.
 31. **Castro Burbano J, Fornasini M, Acosta M.** Prevalencia y factores de riesgo de sobrepeso en colegialas de 12 a 19 años en una región semiurbana del Ecuador. *Rev Panam Salud Publica* 2003;13(5):277-284.
 32. **Chang CJ, Jian DY, Lin MW, Zhao JZ, Ho LT, Juan CC.** Evidence in obese children: contribution of hyperlipidemia, obesity-inflammation, and insulin sensitivity. *PLoS One* 2015;10(5):e0125935. doi: 10.1371/journal.pone.0125935.
 33. **Gibas-Dorna M, Nowak D, Piatek J, Puppek-Musialik D, Krauss H, Kopczynski P.** Plasma ghrelin and interleukin-6 levels correlate with body mass index and arterial blood pressure in males with essential hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66(3):367-72.
 34. **Głowińska B, Urban M.** Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes. *Wiad Lek* 2003; 56 (3-4):109-116.
 35. **Gallistl S, Sudi K, Aigner R, Borkenstein M.** Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and ado-

- lescents during a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(11):1640-1643.
36. **Khaodhiar L, Ling P, Blackburn G, Bistrrian B.** Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28(6): 410-415.
 37. **Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R.** Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. *PLoS One* 2015;10(7):e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494.
 38. **Dan Qu, Jian Liu, Chi Wai Lau, Yu Huang.** IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br J Pharmacol* 2014; 171(15): 3595-3603.
 39. **Beasley LE, Koster A, Newman AB, Javaid K, Ferrucci L, Kritchevsky S, Kuller LH, Pahor M, Schaap LA, Visser M, Rubin SM, Goodpaster BH, Harris TB, the Health ABC study.** Body composition measures from CT and Inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(5):1062-1069.
 40. **Hermsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Martínez JA.** Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. *Inflammation* 2011;34(3):161-170.
 41. **Galcheva SV, Iotova VM, Yotov YT, Bernasconi S, Street ME.** Circulating proinflammatory peptides related to abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in healthy prepubertal children. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4):553-558.
 42. **Balas-Nakash M, Perichart-Perera O, Benítez-Arciniega A, Tolentino-Dolores M, Mier-Cabrera J, Vadillo-Ortega F.** Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos. *Gac Méd Méx* 2013:196-203.
 43. **Goran MI, Gower BA, Treuth M, Nagy TR.** Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre-pubertal children. *Int J Obes* 1998; 22: 549-558.
 44. **Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP.** Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(5): 367-377.
 45. **De Koning L, Denhoff E, Kellogg MD, De Ferranti SD.** Associations of total and abdominal adiposity with risk marker patterns in children at high-risk for cardiovascular disease. *BMC Obes* 2015, 2:15 doi:10.1186/s40608-015-0043-7
 46. **Freedman DS, Kahn HS, Mei Z, Grummer-Strawn LM, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS.** Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(1):33-40.
 47. **Bahreynian M, Kelishadi R, Qorbani M, Esmaeil M, Kasaeian A, Ardalan G, Arefi A, Najafi F, Asayesh H, Heshmat R.** Weight disorders and anthropometric indices according to socioeconomic status of living place in Iranian children and adolescents: The CASPIAN-IV study. *J Res Med Sci* 2015; 20(5): 440-453.
 48. **Tomaszewski P, Żmijewski P, Milde K, Sienkiewicz-Dianzenza E.** Weight-height relationships and central obesity in 7-year-old to 10-year-old Polish urban children: a comparison of different BMI and WHtR standards. *J Physiol Anthropol* 2015; 7: 34(1):34. doi: 10.1186/s40101-015-0073-3.
 49. **Zabeen B, Tayyeb S, Naz F, Ahmed F, Rahman M, Nahar J, Nahar N, Azad K.**

- Prevalence of obesity and central obesity among adolescent girls in a district school in Bangladesh. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19(5):649-652.
50. **Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, Berenson GS.** Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr* 2010; 10:73. doi: 10.1186/1471-2431-10-73.
 51. **Millar SR, Perry IJ, Phillips CM.** Assessing cardiometabolic risk in middle-aged adults using body mass index and waist-height ratio: are two indices better than one? A cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7:73. doi: 10.1186/s13098-015-0069-5.
 52. **Faam B, Zarkesh M, Daneshpour MS, Azizi F, Hedayati M.** The association between inflammatory markers and obesity-related factors in Tehranian adults: Tehran lipid and glucose study. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17(8): 577-582.
 53. **Ferreira A, Nobrega O, Franca N.** Asociación del índice de masa corporal y de la resistencia a la insulina con síndrome metabólico en niños brasileños. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(2): 144-150.
 54. **Mărginean CO, Man L, Pitea AM, Man A, Mărginean CL, Cotoi OS.** The assessment between IL-6 and IL-8 and anthropometric status in malnourished children. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54(4):935-938.
 55. **Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R.** Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function?. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(4):505-528.
 56. **Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH, Lohmann T, Konturek P Ch.** Resistin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome – the link to subclinical inflammation?. *Med Sci Monit* 2004; 10 (9): 510-515.
 57. **Tilg H, Moschen AR.** Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10):772-783.
 58. **Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F.** The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17(8):275-283.
 59. **Smitka K, Marešová D.** Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Prague Med Rep* 2015;116(2):87-111.
 60. **Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta T.** Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11(8):997-1001.
 61. **Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, Kawahara Y, Yamazaki M, Ogata M, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Nakano K, Ohta M.** Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004; 339:57-63.
 62. **Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Broch M, Estepa A, Megia A, Soler J, Simón I, Richart C, Gómez JM.** Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(3):329-335.
 63. **Aquilante CL, Kosmiskib LA, Knutsen SD, Zineh I.** Relationship between plasma resistin concentrations, inflammatory chemokines, and components of the metabolic syndrome in adults. *Metabolism*

- 2008 57:494-501.
64. **Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C, Mantzoros CS.** Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4848-4856.
 65. **Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR.** Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in non-obese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004. 89:1844-1848.
 66. **Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S.** Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes* 2001; 50:2199-2202.
 67. **Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, Devaney JM, Fishman C, Stamou S, Canos D, Zbinden S, Clavijo LC, Jang GJ, Andrews JA, Zhu J, Epstein SE.** The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005; 182:241-248.
 68. **Won JC, Park CY, Lee WY, Lee ES, Oh SW, Park SW.** Association of plasma levels of resistin with subcutaneous fat mass and markers of inflammation but not with metabolic determinants or insulin resistance. *J Korean Med Sci* 2009; 24:695-700.
 69. **De Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R, Izaola O, Perez Castrillon JL, Dueñas A.** Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors and insulin resistance in non-diabetic obese patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84:174-178.
 70. **Rubin DA, McMurray RG, Harrell JS, Hackney AC, Haqq AM.** Do surrogate markers for adiposity relate to cytokines in adolescents? *J Investig Med* 2008; 56(5):786-792.
 71. **Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Valle M, Cañete R, Tojo R, Moreno LA, Gil A.** Waist-to-height ratio, inflammation and CVD risk in obese children. *Public Health Nutr* 2014; 17(10):2378-2385.
 72. **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.
 73. **Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS.** Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1730-1736.
 74. **Boyras M, Cekmez F, Karaoğlu A, Cınaz P, Durak M, Bideci A.** Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children. *Biomark Med* 2013; 7(3):423-428.