

A

Asociación de la adiponectina con variables cardiometabólicas e insulino resistencia en niños y adolescentes

Association of adiponectin with cardiometabolic variables and insulin resistance in children and adolescents

Souki Aida¹, García Doris^{1,2}, Vargas María Eugenia^{1,2}, Cimino Clara³, Inciarte Paola³, Matos Emily³, Guédez Patricia³, Prieto Delia³, Mengual Edgardo¹, Araujo Sylvia¹, Cano Climaco¹.

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

²Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. ³Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Autor de Correspondencia. Profesora Aida Souki Rincón, MSc (soukiaida@cantv.net)

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Av. 20 Sector Paraíso, Edificio Multifuncional, Frente a la Biblioteca, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 23/01/2011

Aceptado: 28/03/2011

21

Resumen

Objetivo. Estudiar la asociación de la adiponectina con la insulino-resistencia (IR) y variables cardiometabólicas así como evaluar los niveles de adiponectina según la condición puberal y diagnóstico nutricional antropométrico de niños y adolescentes de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Métodos. Se evaluaron 165 niños y adolescentes escolarizados (78 femeninos y 87 masculinos), 5-16 años, seleccionados por muestreo aleatorio entre los participantes del Estudio de los Factores Endocrino-Metabólicos implicados en el riesgo de Aterosclerosis. A todos se les realizó historia clínica completa y pruebas de laboratorio para verificar su normal estado de salud. Los parámetros evaluados incluyeron adiponectina, adipocitocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6), glucosa basal (GliB), lípidos séricos, insulina basal (InsB), HOMAIR, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC), tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD). Para el análisis estadístico se utilizó la prueba "U de Mann y Whitney" para muestras independientes y la prueba de correlación de Spearman para evaluar la relación entre variables. Las diferencias fueron consideradas significativas a valores de $p < 0,05$.

Resultados. Los púberes presentaron niveles de adiponectina inferiores a los prepúberes ($p < 0,01$). Los niveles de la adiponectina no fueron diferentes en eutróficos al comparar con sobrepeso+obesos, ni entre masculinos y femeninos. La adiponectina se correlacionó de forma inversa con CC ($p < 0,04$), TAS ($p < 0,02$) y estatus puberal ($p < 0,01$) pero, no se correlacionó con la HDLc, GliB, InsB y HOMAIR. La presencia de alteraciones en las variables cardiometabólicas como IMC, CC, HOMAIR, GliB, InsB, TAS, colesterol total, HDLc y triacilgliceridos no afectó los niveles de adiponectina.

Conclusiones. Hay una disminución de los niveles de adiponectina durante la pubertad. Los resultados sugieren que no existe asociación entre los niveles de adiponectina y marcadores de IR y no se observó relación directa entre la adiponectina y las alteraciones cardiometabólicas presentes en los niños y adolescentes que formaron parte del estudio.

Palabras clave: Adiponectina, HOMAIR, Factores de riesgo cardiometabólicos, Estatus puberal, citoquinas.

Abstract

Objective. The objective was to study adiponectin association with insulin resistance and cardiometabolic variables and to evaluate adiponectin levels according to pubertal and nutritional status in children and adolescent from Maracaibo, Zulia State, Venezuela.

Methods. We studied 165 school children and adolescents (78 female and 87 male), 5-16 years old, randomly selected from the participants of the Study of Endocrine-Metabolic factors involved in the Atherosclerosis Risk. A complete background clinical chart and laboratory test was conducted for each patient to confirm their healthy state. Parameters assessed included adiponectin, proinflamma-

tory cytokines (TNF- α and IL-6), glucose (GliB), serum lipids, insulin (InsB), HOMAIR index, body mass index (IMC), waist size (CC), systolic (TAS) and diastolic blood pressure (TAD). For statistical analysis, the U de Mann y Whitney test for independent observations was used and Spearman correlation coefficients was performed to evaluate the relationship between adiponectin levels and anthropometric measures and lipids profiles among participants. A significant difference was defined at $p < 0.05$.

Results. Adiponectin levels were lower in pubertal than the prepubertal children ($p < 0.01$) nevertheless, adiponectin levels were not statistically different in eutrophic chil-

dren versus obese+overweight and were no different in boys from those in girls. Adiponectin were inversely correlated with waist circumference ($p<0.04$), TAS ($p<0.02$) and pubertal status ($p<0.01$) among children and adolescent but no correlated with HDLc, GliB, InsB and HOMAIR. The presence of alterations on cardiometabolic variables such as IMC, CC, HOMAIR, GliB, InsB, TAS, total cholesterol, HDLc and triacylglycerides did not affected adiponectin levels.

Conclusions. There is a transient drop in the level of adiponectin during puberty. The results also suggested that is not association between adiponectin levels and insulin resistance markers. Finally, a direct link was not observed between adiponectin and cardiometabolic alterations present in children and adolescents from this study.

Key words: Adiponectin, HOMAIR, Cardiometabolic risk factors, pubertal status, cytokines

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes se ha incrementado a nivel mundial, es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. Años atrás se pensaba que era un problema de los países desarrollados de altos ingresos, sin embargo el sobrepeso y la obesidad están aumentando en países de ingresos bajos y medios, sobre todo en el medio urbano. Se calculó que para el 2010 habría 42 millones de niños con sobrepeso en todo el mundo, de los que cerca de 35 millones viven en países en desarrollo¹.

La obesidad infantil se asocia a una mayor probabilidad de muerte y discapacidad prematuras en la edad adulta. Los niños y adolescentes con sobrepeso u obesos tienen mayores probabilidades de seguir siendo obesos en la edad adulta y de padecer a edades más tempranas enfermedades crónicas no transmisibles entre ellas la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Un porcentaje elevado de niños y adolescentes obesos presentan, insulinoresistencia (IR), alteraciones en la secreción de adipocitoquinas, hipertriacilgliceridemia, bajas concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) o elevación de la presión arterial².

En los individuos obesos se produce un notable aumento del tejido adiposo, debido a hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos. Ahora se conoce que el tejido adiposo, se comporta como un órgano endocrino que secreta numerosos péptidos bioactivos, denominados adipocitocinas y desempeña un papel importante en la homeostasis de energía corporal, la sensibilidad a la insulina, y el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Sin embargo los adipocitos hipertróficos presentan una regulación alterada desplazando el balance inmunológico hacia la expresión de adipocitoquinas proinflamatorias³⁻⁵.

Las adipocitocinas principales son la leptina, la adiponectina el factor de necrosis tumoral α (α -TNF) y la interleucina 6 (IL-6). La adiponectina, es la que presenta una mayor expresión en el adipocito. En adultos se ha encontrado que su concentración en el plasma está relacionada positivamente con el género, la edad, la etnia, sensibilidad a la insulina, HDLc y negativamente con IMC, tejido adiposo visceral y triacilglicéridos (TAG) y su disminución constituye un factor independiente para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁶. Igualmente ha sido reportado que su concentración plasmática está reducida en individuos con sobrepeso y obesidad. El mecanismo por el que la secreción de adiponectina está reducida en los individuos obesos aún no está bien definido. Sin embargo debido a que la secreción de adiponectina es estimulada por la insulina e inhibida por el TNF- α , la resistencia a la insulina y el incremento en la expresión de TNF- α podrían explicar este efecto⁷.

Aunque los niveles de adiponectina han sido determinados en estudios pediátricos se han encontrado resultados contradictorios con respecto a su relación con la edad, género, HOMAIR, Insulina Basal (InsB), condición puberal y tensión arterial sistólica (TAS)⁷⁻⁹. De igual forma, se conoce poco acerca de su asociación con la obesidad y sus comorbilidades asociadas en niños y adolescentes¹⁰. En consecuencia, el objetivo de esta investigación fue 1) evaluar los niveles de adiponectina en niños y adolescentes de Maracaibo según su condición puberal y estado nutricional, 2) estudiar la relación de la adiponectina con la Insulina Resistencia (IR) y factores de riesgo cardiometabólicos y 3) determinar el comportamiento de adiponectina en las alteraciones de los factores de riesgo cardiometabólicos.

Estudio descriptivo correlacional, de diseño transversal contemporáneo, de campo y multivariable¹¹, en el que se evaluaron 165 niños y adolescentes (78 del género femenino y 87 del masculino), con edades comprendidas entre 5 y 16 años, escolarizados, con un promedio de edad de $10,5\pm 0,3$ años, de raza mezclada y pertenecientes a diferentes estratos sociales de acuerdo al método Graffar modificado¹². Los participantes se seleccionaron de modo aleatorio de la muestra del Estudio sobre Factores Endocrino-Metabólicos implicados en el Riesgo para la Aterosclerosis, realizado durante el período 2008-2009 en el Municipio Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Los padres y representantes fueron informados sobre los objetivos, alcances y procedimientos del estudio. Previa manifestación voluntaria a participar y firma de un consentimiento informado por parte de los padres y/o representantes, los niños y adolescentes fueron evaluados en el Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez"

(CIEM), Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Venezuela.

Cada uno de los participantes fue evaluado por un médico Pediatra y se realizó una historia clínica completa, incluyendo antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial y diabetes mellitus, de cualquier otra enfermedad crónica y su medicación; un examen físico y pruebas de laboratorio a fin de confirmar un estado de salud normal (glicemia, transaminasas, urea, creatinina entre otras). En todos los participantes se determinó el peso, talla, circunferencia de cintura (CC)^{13,14} y tensión arterial. Esta última fue determinada en el brazo derecho estando el sujeto en posición sentada y utilizando un brazaletes adecuado según la circunferencia braquial del individuo. El índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet se determinó por la fórmula peso/(talla)². Para el diagnóstico presuntivo del estado nutricional se utilizó la combinación de indicadores peso-edad, talla-edad e IMC, con los valores de referencia de OMS en los dos primeros indicadores y para IMC valores nacionales^{15,16}.

Las determinaciones bioquímicas se hicieron tras un ayuno de 12 horas, extrayendo una muestra de sangre venosa para la determinación de los niveles séricos de insulina, glucosa, ácido úrico (AU), triacilglicéridos (TAG), colesterol total (Ct), colesterol de HDL (HDLc), Adiponectina, Factor de Necrosis Tumoral α (α -TNF) e Interleukina-6 (IL-6). La determinación de la insulina basal (InsB) se efectuó mediante el método de ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany, Division of DRG Internacional, Inc). La Adiponectina, el α -TNF y la IL-6 se determinaron por el método de ELISA utilizando kits comerciales marca Phoenix Pharmaceutical's Human. Los niveles de glucosa basal (GliB), AU, TAG, Ct y HDLc por métodos comerciales enzimáticos-colorimétricos (Human Gesellschaft für und Diagnostica mbh). El colesterol de LDL (LDLc) y VLDL (VLDLc) se calculó mediante la fórmula de Friedewald¹⁷. El colesterol noHDL (noHDLc) se calculó restando el HDLc al colesterol total. El índice HOMAIR se obtuvo mediante la fórmula publicada por Matthews y col¹⁸. Todas las muestras se procesaron en el Laboratorio Clínico del CIEM "Dr. Félix Gómez". Este protocolo cumplió con las pautas señaladas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de bioética del CIEM de la Universidad del Zulia en Maracaibo (Venezuela).

Para el estudio de la relación entre la Adiponectina y las alteraciones de factores de riesgo cardiometabólicos se consideraron las variables IMC, CC, GliB, InsB, HOMAIR, Ct, HDLc, TAG, TAS y TAD. Se consideró como eutróficos los sujetos con IMC entre el p10-90 y como sobrepeso+obesos >p90^{15,16}; obesidad abdominal con CC \geq p90 para edad y género¹⁹; GliB normal <100 mg/dL¹⁹; hiperinsulinismo con InsB \geq 10 uUI/dl en los niños en Tanner 1 y 2 y \geq 15 uUI/dl en los Tanner 3 a 5, en tanto que la resistencia a la insulina (RI) se diagnosticó con un HOMAIR \geq 2,1 y \geq 2,7 respectivamente, por ser estos valores los correspondiente al cuartil más alto (p75)²⁰ de un referente de niños de Maracaibo;

Ct elevado con valores \geq 170 mg/dL²¹; HDLc baja a valores \leq 40mg/dL¹⁹; TAG \geq 110 mg/dL¹⁹ y TAS y TAD \geq p90 para edad y género¹⁹.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se efectuó utilizando el programa SPSS versión 17 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Los resultados se expresan como mediana y media \pm error estándar (EE). Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables y debido a que éstas no se distribuyeron de forma normal, el análisis inferencial, se llevó a cabo mediante la prueba de U de Mann y Whitney para muestras independientes y se aplicó la prueba de correlación de Spearman a fin de estudiar la relación entre las variables, considerándose significativo a valores de $p < 0,05$.

Resultados



Comportamiento de la Adiponectina y variables cardiometabólicas según condición puberal y género.

De los sujetos estudiados, 52,7% pertenecían al género masculino y 47,3% al femenino; el porcentaje de púberes fue de 55,2 y el de prepúberes de 44,8. En términos de estado nutricional de acuerdo a su IMC, 47,3% fueron eutróficos (p10-p90), 23,6% tenían sobrepeso (p>90-p97) y 29,1% eran obesos (p>97). La comparación según su desarrollo puberal (tablas 1 y 2) mostró diferencias significativas para las variables IMC, CC, TAS, InsB, HOMAIR y AU ($p < 0,0001$); TAD ($p < 0,001$) y para la Adiponectina ($p < 0,01$), observándose que solo la Adiponectina presentó niveles inferiores en los púberes. Entre géneros solamente se encontraron diferencias significativas (datos no mostrados) para CC ($p < 0,025$), TAS ($p < 0,006$) y GliB ($p < 0,03$), donde los valores superiores correspondieron al género masculino. Para un mismo género se observaron diferencias significativas según su condición puberal, para las variables edad, IMC, CC y TAS ($p < 0,0001$), TAD ($p < 0,01$), InsB ($p < 0,03$); adicionalmente en el género masculino se encontraron diferencias para el AU ($p < 0,0001$) y en el femenino para el HOMAIR ($p < 0,0001$) y para la Adiponectina ($p < 0,008$). En ambos géneros los valores superiores siempre correspondieron al grupo de púberes con excepción de la Adiponectina que fue inferior. No se observaron diferencias significativas en IL-6 o α -TNF al comparar según condición puberal o género.

Comportamiento de la Adiponectina y variables cardiometabólicas según estado nutricional antropométrico y género.

Como era de esperarse se observaron diferencias significativas entre los grupos eutróficos y sobrepeso+obesos (tablas 3 y 4) para las variables IMC y CC ($p < 0,0001$); también para las variables TAS, InsB y HOMAIR ($p < 0,0001$); TAD ($p < 0,006$), Ct y AU ($p < 0,02$), TAG ($p < 0,002$), NoHDLc y Ct/HDLc ($p < 0,01$), LDLc/HDLc ($p < 0,03$) e IL-6 ($p = 0,048$).

Solo la IL-6 presentó valores inferiores en el grupo de sobrepeso+obesos. Para un mismo género se obtuvieron diferencias significativas según su estado nutricional para las variables IMC y CC ($p<0,0001$), TAS ($p<0,007$), TAG ($p<0,03$), Ct/HDLc ($p<0,04$), InsB y HOMAIR ($p<0,02$); adicionalmente el género masculino, presentó diferencias significativas para las variables TAD y NoHDLc ($p<0,03$) y el femenino para AU ($p<0,005$). Para un mismo estado nutricional solamente se encontró diferencia significativa entre masculinos y femeninos eutróficos para la variable GliB ($p<0,01$), correspondiendo el valor más alto al grupo masculino. No se encontraron diferencias significativas para Adiponectina y α -TNF al comparar los niños y adolescentes evaluados según su estado nutricional antropométrico, así como tampoco dentro de cada uno de ellos según su género.

Asociación de la Adiponectina con la Insulina Basal, Resistencia a la Insulina y con factores de riesgo cardiometabólicos

La Adiponectina (tabla 5) se correlacionó de manera inversa con la CC ($p<0,04$), TAS ($p<0,02$) y condición puberal ($p<0,01$); sin embargo al ajustar según el género, esta asociación solo se mantuvo en caso del género femenino para las variables TAS ($p<0,03$) y condición puberal ($p<0,007$). Por otra parte los niveles de Insulina Basal se correlacionaron de forma positiva con la edad, IMC, CC, TAS, y HOMAIR ($p<0,0001$), TAG y AU ($p<0,02$), condición puberal ($p<0,03$), en el grupo total de niños y adolescentes evaluados y permaneció aun después de ajustar según el género. De igual forma la TAD se asocio de forma positiva ($p<0,04$) con la Insulina Basal, asociación que persistió solo en el género masculino. Por otra parte, la Insulina Resistencia (HOMAIR) se correlacionó de forma directa con la edad, IMC, CC, TAS, TAG e Insulina Basal ($p<0,04$) relación que aun se observó después de ajustar por género, sin embargo, la asociación con el AU ($p<0,009$) solo se mantuvo en el género masculino y la asociación con la condición puberal ($p<0,0001$) solo en el femenino. Tanto la IL-6 como el α -TNF se correlacionaron entre sí de forma positiva en todo el grupo ($p<0,04$) y cuando se ajustó por género o estatus puberal. Adicionalmente, el α -TNF se correlacionó positivamente con Ct/HDLc y LDLc/HDLc ($p<0,04$) en el género masculino tanto en prepúberes como en eutróficos; de forma inversa con la HDLc ($p<0,006$) en los eutróficos y positivamente con el Ct ($p<0,04$) en el género femenino (datos no mostrados).

Adiponectina en relación con alteraciones de factores de riesgo cardiometabólicos.

En la tabla 6 se muestran los niveles de adiponectina para diferentes factores de riesgo cardiometabólicos tanto en condiciones normales como alteradas. Como se observa existe una tendencia de la adiponectina a disminuir sus niveles cuando variables como IMC, CC, HOMAIR, InsB, TAS, Ct, TAG están alteradas sin embargo, las diferencias nunca llegan a ser significativas.

Tabla 1. Variables antropométricas, clínicas y perfil lipídico en niños y adolescentes según desarrollo puberal y género

Variables	TOTAL	PREPUBERES		PUBERES			
	Total (n=165)	Total (n=74)	Masculino (n=46)	Femenino (n=28)	Total (n=91)	Masculino (n=41)	Femenino (n=50)
Edad (años)							
Mediana	11,0	8,0*	8,0 \square	6,5 \ddagger	13,0*	13,0 \square	13,0 \ddagger
Media(EE)	10,5 \pm 0,3	7,6 \pm 0,2	8,1 \pm 0,3	6,9 \pm 0,3	12,9 \pm 0,2	13,0 \pm 0,3	12,8 \pm 0,3
IMC (Kg/m²)							
Mediana	20,7	18,6*	19,3 \square	17,9 \ddagger	22,6*	23,7 \square	22,1 \ddagger
Media(EE)	21,3 \pm 0,4	19,3 \pm 0,5	20,0 \pm 0,7	18,9 \pm 0,6	23,0 \pm 0,5	23,8 \pm 0,8	22,3 \pm 0,6
CC (cm)							
Mediana	71,5	63,0*	66,5 \square	58,3 \ddagger	76,5*	82,4 \square	73,0 \ddagger
Media(EE)	72,0 \pm 1,1	64,9 \pm 1,4	67,8 \pm 1,7	60,1 \pm 1,9	77,7 \pm 1,3	81,8 \pm 1,9	74,4 \pm 1,5
TAS (mmHg)							
Mediana	100,0	92,5*	100,0 \square	90,0 \ddagger	100,0*	110,0 \square	100,0 \ddagger
Media(EE)	100,0 \pm 1,0	94,3 \pm 1,5	97,5 \pm 2,0	89,0 \pm 1,9	104,1	107,0 \pm 1,5	101,4 \pm 1,3
TAD (mmHg)							
Mediana	60,0	60,0*	60,0 \square	60,0 \ddagger	65,0*	70,0 \square	60,0 \ddagger
Media(EE)	64,0 \pm 0,7	61,8 \pm 0,9	62,5 \pm 1,3	60,7 \pm 1,1	65,9 \pm 0,9	66,5 \pm 1,4	65,4 \pm 1,2
Ct (mg/dL)							
Mediana	147,0	148,0	148,0	148,5	145,0	141,0	150,0
Media(EE)	148,9 \pm 2,0	151,1 \pm 3,1	151,1 \pm 4,2	151,1 \pm 4,7	147,1 \pm 2,7	143,3 \pm 3,9	150,2 \pm 3,7
HDLc (mg/dL)							
Mediana	39,6	38,0	38,0	38,5	40,0	39,9	40,0
Media(EE)	40,4 \pm 0,9	40,0 \pm 1,2	40,8 \pm 1,7	38,6 \pm 1,8	40,7 \pm 1,2	40,6 \pm 1,5	40,7 \pm 1,7
LDLc (mg/dL)							
Mediana	90,8	92,7	92,2	95,3	89,0	88,9	88,7
Media(EE)	93,0 \pm 1,9	96,7 \pm 2,7	95,7 \pm 3,6	98,1 \pm 4,1	90,1 \pm 2,6	88,3 \pm 3,8	91,5 \pm 3,6
TAG (mg/dL)							
Mediana	67,5	65,0	66,0	63,3	70,0	70,0	70,4
Media(EE)	74,7 \pm 2,8	71,7 \pm 4,2	71,8 \pm 5,0	71,5 \pm 7,6	77,1 \pm 3,9	74,9 \pm 5,0	78,9 \pm 5,8
NoHDLc (mg/dL)							
Mediana	106,7	107,0	106,5	112,5	106,0	98,0	108,0
Media(EE)	108,6 \pm 2,0	111,1 \pm 2,9	110,3 \pm 4,1	112,5 \pm 4,1	106,4 \pm 2,7	102,7 \pm 4,1	109,5 \pm 3,6
Ct/HDLc							
Mediana	3,7	3,7	3,7	3,9	3,7	3,8	3,7
Media(EE)	3,9 \pm 0,1	4,0 \pm 0,1	3,9 \pm 0,2	4,1 \pm 0,2	3,8 \pm 0,1	3,71 \pm 0,2	4,0 \pm 0,2
LDLc/HDLc							
Mediana	2,4	2,5	2,4	2,7	2,4	2,4	2,5
Media(EE)	2,5 \pm 0,1	2,6 \pm 0,1	2,5 \pm 0,2	2,6 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	2,3 \pm 0,1	2,5 \pm 0,1

IMC= Índice de masa corporal; CC= Circunferencia de cintura; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD= Tensión arterial diastólica; Ct= Colesterol total; HDLc= Colesterol de la lipoproteína de alta densidad; LDLc= Colesterol de la lipoproteína de baja densidad; TAG= Triacilgliceridos; NoHDLc= Colesterol no HDLc; Ct/HDLc= Relación Ct/HDLc; LDLc/HDLc= Relación LDLc/HDLc. * $p<0,05$ prepúberes vs púber; \square $p<0,05$ género masculino prepúber vs púber; \ddagger $p<0,05$ género femenino prepúber vs púber; \square $p<0,05$ entre prepúberes masculino vs femenino; \square $p<0,05$ entre púberes masculino vs femenino.

Tabla 2. Variables bioquímicas y adipocitocinas en niños y adolescentes según su desarrollo puberal y género

Variables	TOTAL		PREPUBERES		PUBERES		
	Total (n=165)	Total (n=74)	Masculino (n=46)	Femenino (n=28)	Total (n=91)	Masculino (n=41)	Femenino (n=50)
GliB (mg/dL)							
Mediana	86,0	86,0	87,3 ^f	83,8 ^f	87,0	87,0	87,0
Media(EE)	85,2±0,7	84,2±1,2	86,3±1,3	80,8±2,2	86,0±0,8	87,4±1,1	84,9±1,2
InsB (µU/mL)							
Mediana	13,3	10,8*	10,8	10,7 [‡]	15,0*	13,8	16,5 [‡]
Media(EE)	15,1±0,7	12,3±1,0	13,2±1,3	10,9±1,3	17,3±1,0	15,5±1,1	18,8±1,6
HOMAIR							
Mediana	1,9	1,6*	1,7	1,6 [‡]	2,2*	2,0	2,4 [‡]
Media(EE)	2,2±0,1	1,8±0,1	1,9±0,2	1,6±0,2	2,4±0,1	2,2±0,2	2,5±0,1
AU (mg/dL)							
Mediana	3,7	3,2*	3,4	3,2	4,0*	4,5 [¶]	3,8 [¶]
Media(EE)	3,8±0,1	3,4±0,1	3,3±0,1	3,5±0,2	4,1±0,1	4,6±0,2	3,7±0,2
Adipo (ng/mL)							
Mediana	1,8	2,3*	2,3	2,6 [‡]	1,8*	1,8	1,7 [‡]
Media(EE)	2,3±0,1	2,7±0,2	2,7±0,2	2,6±0,2	2,1±0,1	2,2±0,2	1,9±0,2
α-TNF (pg/mL)							
Mediana	14,0	14,0	14,0	13,6	14,0	13,1	14,6
Media(EE)	25,9±2,4	23,6±3,2	23,7±3,9	23,3±5,4	27,7±3,4	28,4±5,5	27,1±4,4
IL-6 (pg/mL)							
Mediana	1,4	1,4	1,4	1,4	1,6	1,4	2,1
Media(EE)	2,1±0,2	2,0±0,3	1,8±0,2	2,3±0,7	2,1±0,2	1,8±0,3	2,4±0,3

GliB= Glucosa basal; InsB= Insulina basal; HOMAIR= Índice de insulinoresistencia; AU= Acido úrico; Adipone= Adiponectina; α-TNF= Factor de necrosis tumoral alfa; IL-6= Interleucina-6. * p<0,05 prepúberes vs púber; ‡ p<0,05 género masculino prepúber vs púber; ¶ p<0,05 género femenino prepúber vs púber; § p<0,05 entre prepúberes masculino vs femenino; ¶ p<0,05 entre púberes masculino vs femenino

Tabla 3. Variables antropométricas, clínicas y perfil lipídico en niños y adolescentes según su estado nutricional y género

Variables	EUTROFICOS			SOBREPESO+OBESOS		
	Total (n=78)	Masculino (n=35)	Femenino (n=43)	Total (n=87)	Masculino (n=52)	Femenino (n=35)
Edad (años)						
Mediana	11,0	11,0	11,0	10,0	10,0	11,0
Media(EE)	10,8±0,4	10,8±0,6	10,7±0,5	10,3±0,3	10,1±0,4	10,5±0,6
IMC (Kg/m²)						
Mediana	17,9*	17,0 [‡]	18,0 [§]	24,1*	24,1 [‡]	24,1 [§]
Media(EE)	18,1±0,3	18,0±0,4	18,2±0,4	24,3±0,5	24,4±0,6	24,0±0,7
CC (cm)						
Mediana	63,7*	65,0 [‡]	63,0 [§]	79,3*	82,5 [‡]	77,0 [§]
Media(EE)	63,3±1,0	64,4±1,5	62,4±1,4	79,8±1,3	81,1±1,7	77,4±1,9
TAS (mmHg)						
Mediana	97,5*	95,0 [‡]	100,0 [§]	100,0*	105,0 [‡]	100,0 [§]
Media(EE)	94,9±1,2	95,9±2,0	94,2±1,5	104,0±1,3	106,4±1,6	100,5±2,0
TAD (mmHg)						
Mediana	60,0*	60,0 [‡]	60,0	65,0*	65,0 [‡]	60,0
Media(EE)	62,1±0,9	61,3±1,4	62,7±1,1	65,8±0,9	66,4±1,2	65,0±1,4
Ct (mg/dL)						
Mediana	144,5*	144,0	146,0	149,0*	147,5	152,0
Media(EE)	143,9±2,9	141,0±4,0	146,4±4,1	153,4±2,8	151,8±3,4	155,7±3,8
HDLc (mg/dL)						
Mediana	41,0	40,0	41,0	38,0	38,0	37,0
Media(EE)	41,2±1,3	42,0±2,1	40,1±1,6	39,6±1,1	39,8±1,3	39,3±2,1
LDLc (mg/dL)						
Mediana	88,2	83,0	88,3	93,2	91,2	99,4
Media(EE)	89,2±2,4	86,1±3,4	91,7±3,4	96,5±2,8	96,4±3,6	96,6±4,4
TAG (mg/dL)						
Mediana	58,6*	61,0 [‡]	57,0 [§]	76,0*	75,2 [‡]	79,0 [§]
Media(EE)	68,2±3,9	66,1±5,1	69,9±5,7	80,5±4,1	78,1±4,7	84,1±7,4
NoHDLc (mg/dL)						
Mediana	101,0*	97,0 [‡]	106,0	111,0*	107,5 [‡]	114,0
Media(EE)	102,7±2,5	99,0±3,5	105,8±3,6	113,8±3,0	112,0±4,1	116,4±4,1
Ct/HDLc						
Mediana	3,6*	3,3 [‡]	3,7 [§]	4,1*	3,9 [‡]	4,2 [§]
Media(EE)	3,7±1,1	3,6±0,2	3,8±0,1	4,1±0,1	4,0±0,2	4,3±0,3
LDLc/HDLc						
Mediana	2,2*	2,0	2,3	2,6*	2,5	2,8
Media(EE)	2,3±0,1	2,2±0,2	2,4±0,1	2,6±0,1	2,6±0,1	2,7±0,2

IMC= Índice de masa corporal; CC= Circunferencia de cintura; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD= Tensión arterial diastólica; Ct= Colesterol total; HDLc= Colesterol de la lipoproteína de alta densidad; LDLc= Colesterol de la lipoproteína de baja densidad; TAG= Triacilgliceridos; NoHDLc= Colesterol no HDLc; Ct/HDLc= Relación Ct/HDLc; LDLc/HDLc= Relación LDLc/HDLc. * p<0,05 Eutróficos vs sobrepeso+obesos; ‡ p<0,05 Masculinos eutróficos vs sobrepeso+obesos; § p<0,05 Femeninas eutróficas vs sobrepeso+obesas.

Tabla 4. Variables bioquímicas y adipocitocinas en niños y adolescentes según su estado nutricional y género

Variables	EUTROFICOS			SOBREPESO+OBESOS		
	Total (n=78)	Masculino (n=35)	Femenino (n=43)	Total (n=87)	Masculino (n=52)	Femenino (n=35)
GliB (mg/dL)						
Mediana	87,0	88,2 [¶]	85,0 [¶]	86,0	86,0	85,0
Media(EE)	85,9±1,1	89,1±1,3	83,4±1,5	84,5±0,9	85,3±1,1	83,5±1,6
InsB (µU/mL)						
Median	11,2*	10,3 [‡]	12,6 [§]	14,9*	14,2 [‡]	16,5 [§]
Media(EE)	12,3±0,9	12,0±1,4	12,6±1,0	17,5±1,1	15,7±1,0	20,1±2,2
HOMAIR						
Mediana	1,6*	1,6 [‡]	1,9 [§]	2,1*	2,0 [‡]	2,3 [§]
Media(EE)	1,9±0,1	1,8±0,2	1,9±0,1	2,4±0,1	2,3±0,1	2,6±0,2
AU (mg/dL)						
Mediana	3,4*	3,6	3,2 [§]	4,0*	3,8	4,0 [§]
Media(EE)	3,5±0,1	3,8±0,2	3,3±0,2	4,0±0,1	4,0±0,2	4,0±0,2
Adipone (ng/mL)						
Mediana	1,9	1,9	2,0	1,8	1,9	1,7
Media(EE)	2,4±0,2	2,5±0,3	2,3±0,2	2,3±0,1	2,5±0,2	2,0±0,2
α-TNF (pg/mL)						
Mediana	14,0	14,0	14,9	11,9	12,5	11,9
Media(EE)	29,6±3,7	27,3±5,1	31,6±5,2	22,9±3,1	25,2 ±4,4	19,3±4,2
IL-6 (pg/mL)						
Mediana	1,9*	2,1	1,9	1,3*	1,4	1,2
Media(EE)	2,4±0,3	2,1±0,3	2,6±0,4	1,8±0,2	1,6±0,2	2,1±0,4

GliB= Glucosa basal; InsB= Insulina basal; HOMAIR= Índice de insulinoresistencia; AU= Acido úrico; Adipone= Adiponectina;

α-TNF= Factor de necrosis tumoral alfa; IL-6= Interleucina-6. *p<0,05 Eutróficos vs sobrepeso+obesos; ‡p<0,05 Masculinos eutróficos vs sobrepeso+obesos; §p<0,05 Femeninas eutróficas vs sobrepeso+obesas; ¶p<0,05 Eutróficos masculino vs femenino

Tabla 5 Correlación de la Adiponectina con Insulina Basal, HOMAIR y con variables antropométricas, tensión arterial y factores de riesgo cardiometabólicos

Variables	Todos (n=165)			Masculinos (n=87)			Femenino (n=78)		
	Insulina	HOMAIR	Adiponec	Insulina	HOMAIR	Adiponec	Insulina	HOMAIR	Adiponec
	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)
Insulina	-	0,99(0,0001)	-0,13(0,13)	-	0,98(0,0001)	-0,04(0,77)	-	0,99(0,0001)	-0,22(0,09)
HOMAIR	0,99(0,0001)	-	-0,11(0,21)	0,98(0,0001)	-	-0,01(0,94)	0,99(0,0001)	-	-0,22(0,10)
Adiponectina	-0,13(0,13)	-0,11(0,21)	-	-0,04(0,77)	-0,01(0,94)	-	-0,22(0,09)	-0,22(0,10)	-
Edad	0,38(0,0001)	0,33(0,0001)	-0,14(0,11)	0,34(0,001)	0,28(0,009)	-0,10(0,40)	0,42(0,0001)	0,36(0,002)	-0,17(0,17)
IMC	0,57(0,0001)	0,53(0,0001)	-0,15(0,78)	0,58(0,0001)	0,56(0,0001)	-0,16(0,16)	0,61(0,0001)	0,55(0,0001)	-0,18(0,16)
CC	0,55(0,0001)	0,51(0,0001)	-0,17(0,04)	0,60(0,0001)	0,56(0,0001)	-0,21(0,08)	0,57(0,0001)	0,52(0,0001)	-0,23(0,08)
TAS	0,39(0,0001)	0,33(0,0001)	-0,20(0,02)	0,42(0,0001)	0,38(0,0001)	-0,19(0,11)	0,44(0,0001)	0,35(0,002)	-0,27(0,03)
TAD	0,16(0,04)	0,11(0,16)	-0,04(0,66)	0,31(0,004)	0,31(0,005)	-0,04(0,72)	0,01(0,91)	-0,09(0,47)	-0,06(0,63)
GliB	0,08(0,31)	0,10(0,21)	-0,12(0,89)	0,15(0,18)	0,16(0,16)	0,04(0,73)	0,04(0,7)	0,09(0,47)	-0,16(0,21)
Ct	0,11(0,15)	0,13(0,11)	-0,16(0,07)	0,05(0,66)	0,07(0,53)	-0,15(0,22)	0,15(0,18)	0,16(0,18)	-0,21(0,11)
TAG	0,30(0,0001)	0,27(0,001)	-0,12(0,16)	0,26(0,02)	0,22(0,04)	-0,21(0,08)	0,34(0,002)	0,33(0,004)	-0,04(0,77)
HDLc	-0,03(0,67)	-0,02(0,82)	-0,07(0,40)	0,021(0,85)	0,02(0,87)	-0,09(0,44)	-0,11(0,36)	-0,08(0,53)	-0,04(0,74)
LDLc	0,03(0,70)	0,06(0,47)	-0,08(0,34)	-0,01(0,90)	0,01(0,90)	-0,04(0,75)	0,07(0,52)	0,11(0,37)	-0,15(0,26)
Ct/HDLc	0,10(0,22)	0,10(0,20)	-0,02(0,79)	0,03(0,80)	0,04(0,74)	0,03(0,81)	0,17(0,13)	0,18(0,12)	-0,09(0,49)
LDLc/HDLc	0,05(0,51)	0,06(0,44)	0,01(0,91)	-0,01(0,92)	0,004(0,97)	0,05(0,70)	0,13(0,27)	0,14(0,24)	-0,05(0,72)
AU	0,24(0,02)	0,23(0,004)	-0,02(0,82)	0,27(0,02)	0,29(0,009)	-0,03(0,79)	0,27(0,02)	0,22(0,068)	-0,04(0,74)
E. Puberal	0,35(0,0001)	0,32(0,0001)	-0,22(0,01)	0,24(0,03)	0,19(0,08)	-0,012(0,31)	0,46(0,0001)	0,44(0,0001)	-0,34(0,007)

ρ = Rho de Spearman. HOMAIR= Índice de insulinoresistencia; IMC= Índice de masa corporal; CC= Circunferencia de cintura; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD= Tensión arterial diastólica; GliB= Glucosa basal; Ct= Colesterol total; TAG= Triacilgliceridos; HDLc= Colesterol de la lipoproteína de alta densidad; LDLc= Colesterol de la lipoproteína de baja densidad; Ct/HDLc= Relación Ct/HDLc; LDLc/HDLc= Relación LDLc/HDLc; AU= Acido úrico.

Tabla 6 Adiponectina en relación con alteraciones de factores de riesgo cardiometabólicos

Variables	Adiponectina		
	n (%)	Mediana	Media(EE)
IMC			
Eutróficos	78 (47,3)	1,9	2,4±0,2
Sobrepeso+obesos	87 (52,7)	1,8	2,3±0,1
CC			
<P-90	129 (78,2)	1,8	2,3±0,1
>P-90	36 (21,8)	1,6	2,4±0,3
GlIB			
Normal	162 (98,2)	1,8	2,4±0,1
Alterada	3 (1,8)	1,8	1,8±0,1
InsB			
Normal	62 (37,6)	1,9	2,4±0,2
Alterada	103 (62,4)	1,8	2,4±0,1
HOMA/R			
No	108 (63,7)	1,9	2,4±0,1
Si	57 (36,3)	1,8	2,2±0,2
Ct			
Normal	134 (81,2)	1,9	2,4±0,1
Alterado	31 (18,2)	1,8	2,1±0,2
HDLc			
Normal	72 (43,6)	1,8	2,2±0,2
Baja	93 (56,4)	1,9	2,5±0,2
TAG			
Normal	145 (87,9)	1,9	2,4±0,1
Alterado	20 (12,1)	1,7	2,0±0,2
TAS			
Normal	139 (84,2)	1,9	2,4±0,1
Alterada	26 (15,8)	1,7	2,0±0,2
TAD			
Normal	134 (81,2)	1,8	2,4±0,1
Alterada	31 (18,8)	1,9	2,3±0,2
Ninguna alteración	13 (7,9)	1,8	2,1±0,3
1	34 (20,6)	1,9	2,4±0,2
≥2	118 (71,5)	1,8	2,2±0,3

IMC= Índice de masa corporal; CC= Circunferencia de cintura; GlIB= Glucosa basal; InsB= Insulina basal; HOMA/R= Índice de insulinoresistencia; Ct= Colesterol total; HDLc= Colesterol de la lipoproteína de alta densidad; TAG= Triacilglicéridos; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD= Tensión arterial diastólica;

Discusión

Los niveles de adiponectina se ven afectados por la condición puberal como lo muestran los resultados obtenidos, observándose que sus niveles son significativamente diferentes entre prepúberes y púberes, correspondiendo los valores menores a los púberes pero, sin evidencias de diferencias significativas entre géneros para los dos estadios puberales. En el grupo de púberes, el género masculino mostró tendencia a presentar niveles menores de la adipocina pero en el femenino la diferencia en los entre prepúberes y púberes si llegó a ser significativa.

La disminución de los niveles de adiponectina a través de la pubertad, ha sido reportado en niños chilenos²², alemanes¹⁰, griegos²³, en caucásicos y afroamericanos²⁴, norteamericanos²⁵ y en otros estudios multiétnicos²⁶, pero no en franceses²⁷ e indios asiáticos²⁸. En relación a la diferencia en los niveles de adiponectina entre géneros, existen resultados contradictorios; con hallazgos similares a los nuestros en prepúberes y púberes^{10,22}, en prepúberes y púberes eutróficos²³, solo en púberes²⁹ y en obesos³⁰; otros por el contrario muestran dimorfismo sexual con niveles más elevados de adiponectina en el género femenino^{26-28,31} tanto en prepúberes como en púberes³², en púberes eutróficos²⁴ y obesos^{23,33}. Dentro de un mismo género también se ha observado una tendencia en los púberes, a presentar niveles menores de adiponectina^{22,32} sin embargo, para algunos investigadores el estadio puberal no influye sobre los niveles de la adipocitocina en el género femenino^{10,24} pero sí en el masculino, con una marcada disminución de sus niveles en los Tanner III, IV y V en sujetos eutróficos¹⁰.

La diferencia observada según el estadio puberal en niños y adolescentes ha sido atribuida al incremento de la masa grasa durante el desarrollo, a cambios en las hormonas sexuales^{6,27,34,35} y factores de crecimiento⁶. Bottner y col señalan que el desarrollo puberal tiene un fuerte impacto sobre los niveles de adiponectina y es un mejor predictor de sus niveles que el IMC¹⁰. Adicionalmente, Ong y col mencionan que los estrógenos ejercerían un efecto estimulador, mientras que el de los andrógenos sería, por el contrario, inhibitorio sobre la secreción de Adiponectina³⁶ lo cual podría explicar la diferencia encontrada entre géneros en los niveles de la adipocitocina.

No se encontraron diferencias significativas para los niveles de adiponectina al contrastar los grupos según su estado nutricional antropométrico ni al comparar entre ellos según el género, resultados similares a los obtenidos por Arnaiz y col²², por Snehaltha y col²⁸ y Vikram y col³⁷ pero diferentes a los de otros investigadores que reportan niveles inferiores en obesos^{2,10,23,26,29-31,36,38,39} en muchos casos, aun después de ajustar por género y condición puberal. Sin embargo, es importante destacar que en la mayoría de estos trabajos^{2,10,23,26,30,31,39} los sujetos evaluados presenta-

ban IMC o IMCz y de CC muy superiores a los reportados en nuestro trabajo.

La adiponectina se correlacionó de forma inversa con la CC, la TAS y condición puberal. En el caso del género femenino esta correlación se mantuvo para TAS y condición puberal pero desapareció completamente en el caso de los varones. Muchos investigadores coinciden en la correlación negativa entre la adiponectina e indicadores o mediciones de obesidad general (IMC) o regional (CC) en eutróficos, sobrepeso u obesos^{2,8,10,22-24,27,29-32,37,38} otros sin embargo, no encontraron correlación con ninguna²⁸ o con al menos alguna de estas variables^{30,40}; algunos encontraron asociación negativa con el estatus puberal^{10,22} y TAS^{10,22,40}. La mayoría de los autores coincide en una correlación positiva entre la adiponectina y la HDLc, lo cual no fue encontrado en este estudio como tampoco por Vikran y col³⁷. La explicación a esta discrepancia en los resultados podría deberse a la elevada prevalencia de HDLc baja en nuestra población tanto infantil como adulta.

Por otra parte, coincidimos con algunos investigadores al no encontrar correlación entre la adiponectina y variables como el índice HOMAIR^{9,27-29,32,40}, la InsB^{10,27-29,32} o la Glib^{10,22,26-28}. La disminución a la sensibilidad a la insulina, asociada a la reducción en la concentración de adiponectina parece depender del grado de adiposidad^{32,41} y por lo tanto podría ocurrir tardíamente en el transcurso de la acumulación de la masa grasa²⁷, observándose principalmente en estudios realizados en sujetos obesos. En nuestros resultados observamos (datos no mostrados), en los púberes una disminución en 22% de los niveles de adiponectina, un incremento de 33 % del HOMAIR y una secreción de insulina 41% superior. En el grupo sobrepeso+obeso, los cambios que se producen son más bajos para la adiponectina y para el HOMAIR pero de la misma magnitud para la InsB (4%, 26% y 42% respectivamente). El cambio que se produce por efecto del incremento de la obesidad visceral (CC \geq p90), es más bajo para la adiponectina, de la misma magnitud para el HOMAIR pero más bajo para la InsB (4%, 30% y 34% respectivamente). Este resultado refuerza el hecho de que la pubertad tendría mayor efecto sobre la concentración de adiponectina que la obesidad general o visceral en aquellos sujetos que a pesar de ser obesos aun no presentan formas de obesidad severa.

Se ha demostrado que algunos genes se expresan a niveles marcadamente superiores en las células adiposas de mayor tamaño demostrando que la hipertrofia por si sola puede afectar la expresión de genes y presumiblemente la función del adipocito⁴², presentando una regulación alterada con mayor secreción de adipocinas proinflamatorias, como el -TNF y la IL-6⁵ en comparación con los más pequeños o medianos. Ambas adipoquinas se encuentran en mayor concentración en el tejido adiposo y son bajas a nivel plasmático lo que implica que los efectos paracrin son más importantes que los sistémicos. Ambos antagonizan la acción de la adiponectina, suprimen su expresión y secreción recíprocamente y se asocian positivamente con la IR²⁹. De acuerdo a lo antes planteado, se podría hipo-

tetizar que en el grupo de niños y adolescentes evaluados las células adiposas aun no han alcanzado un tamaño que altere su funcionamiento. Esto permitiría explicar que no se observaran cambios en la concentración de adiponectina, de α -TNF y que solo se pudiera evidenciar una diferencia marginal para la IL-6 al comparar entre eutróficos y sobrepeso+obesos.

En conclusión los resultados obtenidos sugieren que no existe relación entre los niveles de adiponectina y marcadores de IR ni con otras anomalías cardiometabólicas observadas en los sujetos evaluados, asociación que si ha sido demostrado por otros autores, donde la muestra en un alto porcentaje presentaba grados de obesidad severa. Sin embargo, el hecho que no se encontrara asociación, no prueba que no exista o que la adiponectina no desempeñe un papel importante en su aparición; más bien nos indica la necesidad de profundizar aun mas y de solventar algunas limitaciones del estudio, entre las cuales podemos mencionar su diseño transversal, el no poseer información sobre el período de evolución de la obesidad del paciente y la determinación de adiponectina total. Con respecto a este último, se ha reportado que las de mayor peso molecular parecen estar inversamente relacionadas con la IR y más que la cantidad de adiponectina total, es la relación entre las de alto y bajo peso molecular lo que mejor podría determinar la sensibilidad a la insulina. Finalmente, las inconsistencias reportadas también podrían ser atribuidas a las características de la muestra en términos de edad o estadio puberal, a al método de medición de la adiponectina, sensibilidad del reactivo, puntos de corte para diagnóstico de obesidad, entre otros.

Referencias

1. Disponible en www.who.int/entity/dietphysicalactivity/childhood/es/
2. Torres MD, Tormo MA, Campillo C, Carmona MI, Torres M, Reymundo M, García P y Campillo JE. Factores etiológicos y de riesgo cardiovascular en niños extremeños con obesidad. Su relación con la resistencia a la insulina y la concentración plasmática de adipocitocinas. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(9):923-9
3. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin invest* 2000; 106:171-176.
4. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000;404:632-634.
5. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, and Hauner H. Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* March 2007; 92(3):1023-1033
6. Butte NF, Comuzzie AG, Cai G, Cole SA, Mehta NR, and Bacino CA. Genetic and Environmental Factors Influencing Fasting Serum Adiponectin in Hispanic Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4170-4176
7. Palomer X, Pérez A, y Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2005;124(10):388-95
8. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, and Tataranni PA. Plasma Adiponectin Concentrations in Children: Relationships with Obesity and Insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10):4652-4656
9. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K, Shirahata A, Taniyama M. Decrease in serum adiponectin level

- due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 2003;11:1072-1079
10. Bottner A, Kratzsch J, Muller G, Kapellen TM, Bluher S, Keller E, Bluher M, and Kiess W. Gender Differences of Adiponectin Levels Develop during the Progression of Puberty and Are Related to Serum Androgen Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):4053-4061
 11. Hernández-Sampieri R. Metodología de la Investigación. Editorial Mcgraw-Hill Cuarta Edición. 2006; 896 p.
 12. Méndez Castellano H, Ministerio de la Secretaria. FUNDACREDESA Proyecto Venezuela: Estudio Nacional de crecimiento y desarrollo humano de la República de Venezuela. Caracas, Venezuela, 1995.
 13. Hernández-Valera Y, Henríquez PG, Arenas O, García Blanco M, Cárdena Y. Índice de masa corporal P/T2. Valores para el diagnóstico de desnutrición en niños de venezolanos de 2 a 10 años de edad. XXV Jornadas Nacionales de Puericultura y Pediatría 1986. En: Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas, FUNDACREDESA, 1997; 186 p
 14. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books: Champaign, IL. 1988.
 15. López Blanco M, Landaeta Jiménez M. (eds) Manual de Crecimiento y Desarrollo. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Fundacredesa. Laboratorios Sero. 1991.
 16. Landaeta Jiménez M, López Blanco M, Méndez Castellano H. Índice de masa corporal de venezolanos. Variaciones en el crecimiento según estrato social. FUNDACREDESA. IX Congreso de la Sociedad Española de Antropología Biológica. Zaragoza, España. 1995.
 17. Friedewald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502
 18. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Taylor B, Teacher D, Turner R. Homeostasis Model Assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
 19. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005; 28, 878-881.
 20. Burrows R, Leiva L, Weistaub G, Ceballos X, Gattas V, Lera L, Albala C. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Méd Chile* 2007;135:174-181.
 21. Merino de Méndez G. Manejo de las dislipidemias en niños y adolescentes. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2007;70 (4):130-135
 22. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Aglony M, Guzmán B, Cassis B, Carvajal J, Moreno M, Navarrete C, Berríos X. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *International Journal of Cardiology* 2010;138: 138-144
 23. Panagopoulou P, Galli-Tsinopoulou A, Fleva A, Pavlitou-Tsiontsi E, Vavatsi-Christaki N, and Nousia-Arvanitakis S. Adiponectin and Insulin Resistance in Childhood Obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(3):356-362
 24. Woo JG, Dolan LM, Daniels SR, Goodman E, Martin LJ. Adolescent sex differences in adiponectin are conditional on pubertal development and adiposity. *Obes Res* 2005;13:2095-101
 25. Hannon TS, Hannon JJ, and Silva AA. Longitudinal Study of Physiologic Insulin Resistance and Metabolic Changes of Puberty *Pediatr Res* 2006;60:759-763
 26. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlager M, Seyal AA, Weiss R, Burgert TS, and Caprio S. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4415-23
 27. Kettaneh A, Heude B, Oppert JM, Scherer P, Meyre D, Borys JM, Ducimetiere P, Charles MA. Serum adiponectin is related to plasma high-density lipoprotein cholesterol but not to plasma insulin-concentration in healthy children: the FLVS II study. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006;55:1171-1176
 28. Snehalatha C, Yamuna A, Ramachandran A. Plasma Adiponectin Does Not Correlate With Insulin Resistance and Cardiometabolic Variables in Nondiabetic Asian Indian Teenagers. *Diabetes Care* 2008;31:2374-2379
 29. Wagner A, Simona C, Oujaa M, Platat C, Schweitzer B, Arveiler D. Adiponectin is associated with lipid profile and insulin sensitivity in French adolescents *Diabetes & Metabolism* 2008;34:465-471
 30. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, and Shirahata A. High Molecular Weight, Rather than Total, Adiponectin Levels Better Reflect Metabolic Abnormalities Associated with Childhood. *Obesity J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):5113-5116
 31. Chu NF, Sep MH, Wu DM, Lai CJ. Relationship between plasma adiponectin levels and metabolic risk profiles in Taiwanese children. *Obes Res* 2005;13(11):2014-2020
 32. Punthakee Z, Delvin E, O'Loughlin J, Paradis G, Levy E, Platt RW, and Lambert M. Adiponectin, adiposity and insulin resistance in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2119-2125.
 33. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3790-3794
 34. Tsou PL, Jiang YD, Chang CC, Wei JN, Sung FC, Lin CC, Chiang CC, Tai TY, Chuang LM. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care* 2004;27:308-313.
 35. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Morimoto A, Miyashita Y, Shirasawa T, Kokaze A, and Tajima N. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study *Cardiovascular Diabetology* 2009;8:30-35
 36. Ong KK, Frystyk J, Flyvbjerg A, Petry CJ, the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team, Ness A, and Dunger DB. Sex-Discordant Associations with Adiponectin Levels and Lipid Profiles in Children. *Diabetes* 2006;55:1337-1341
 37. Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Dwivedi M, and Luthra K. Adiponectin, Insulin Resistance, and C-Reactive Protein in Postpubertal Asian Indian Adolescents *Metabolism* 2004;53(10):1336-1341
 38. Beauloye V, Zech F, Tran Thi Mong H, Capuyt P, Maes M, Brichard S. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3025-3032.
 39. Zou CC, Liang L and Hong F. Relationship between Insulin Resistance and Serum Levels of Adiponectin and Resistin with Childhood Obesity. *Indian Pediatrics* 2007;44:275-279
 40. Kynde I, Heitmann BL, Bygbjerg IC, Andersen LB, Helge JW. Hypoadiponectinemia in overweight children contributes to a negative metabolic risk profile 6 years later. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009;58 1817-1824
 41. Kantartzis K, Fritsche A, Tschrutter O, Thamer C, Haap M, Schafer S, Stumvoll M, Haring HU, and Stefan N. The Association between Plasma Adiponectin and Insulin Sensitivity in Humans Depends on Obesity. *Obesity Research* 2005;13(10):1683-1691
 42. Jernås M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, Gabrielsson BG., L Max, Sjogren A, Rudemo M, Lystig TC, Carlsson B, Carlsson LMS, and Lonn M, Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J.* 2006;20:E832-E839