

Rezistin, inflamacija i dislipidemija kod gojazne dece i adolescenata

**Branko Pavlović¹, Jovana Milosavljević¹, Aleksandra Zeljković^{1*},
Jelena Vekić¹, Jelena Joksić¹, Miron Sopić¹,
Vesna Spasojević-Kalimanovska¹, Dušan Paripović²,
Amira Peco-Antić^{2,3}, Gordana Miloševski-Lomić²,
Zorana Jelić-Ivanović¹**

¹ Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju, Vojvode Stepe 450, P. Box 146; 11000 Belgrade, Srbija

² Služba za nefrologiju, Univerzitetska dečija klinika Tiršova, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet, Srbija

***Ime i adresa autora za prepisku**

Aleksandra Zeljković, tel: (+381 11) 3951-284

E-mail: aleksandra.zeljkovic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Uvod: Gojaznost u dečjem uzrastu se povezuje sa razvojem kardiovaskularnih bolesti i tipa 2 dijabetes melitusa u kasnijem dobu. Smatra se da je rezistin, adipokin kojeg u humanom organizmu luče monociti i tkivne makrofage, povezan sa ovim poremećajima.

Cilj: Ispitati povezanost koncentracije rezistina kod gojazne dece i adolescenata sa antropometrijskim parametrima gojaznosti, lipidnim statusom, inflamatornim markerima i parametrima insulinske rezistencije.

Materijal i metode: U istraživanju je učestvovalo 66 ispitanika (40 dečaka, 26 devojčica) kojima su izvršena antropometrijska merenja i laboratorijska ispitivanja (koncentracije glukoze, ukupnog holesterola, holesterola u česticama lipoproteina visoke gustine (eng. high-density

lipoprotein, HDL) i niske gustine (eng. low-density lipoprotein, LDL), triglicerida, mokraćne kiseline, visokoosetljivog C-reaktivnog proteina (high-sensitivity C-reactive protein; hsCRP) i glikoziliranog hemoglobina (HbA1c)). Insulinska rezistencija je procenjena na osnovu modela za izračunavanje indeksa insulinske rezistencije (eng. homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-IR).

Rezultati: Kod 63,3% ispitanika utvrdili smo prisutnu dislipidemiju, a dobijene vrednosti hsCRP i mokraćne kiseline ukazuju na prisustvo inflamacije. Utvrdili smo korelaciju između koncentracije rezistina i odnosa obima struka i kukova ($r=0,294$, $p<0,05$) i između koncentracije rezistina i HOMA-IR ($r=0,293$, $p<0,05$). Ustanovili smo povezanost koncentracije mokraćne kiseline i parametara gojaznosti. Upoređivanjem parametara između polova, značajna razlika postoji u telesnoj visini ($p<0,01$), odnosu obima struka i kukova ($p<0,001$), mokraćnoj kiselini ($p<0,01$) i HOMA-IR ($p<0,01$).

Zaključak: Naši rezultati ukazuju na povezanost gojaznosti, inflamacije i dislipidemije kod dece i adolescenata. Rezistin bi u budućnosti mogao biti značajan za procenu kardiometaboličkog rizika u ovoj populaciji.

Ključne reči: dečja gojaznost; rezistin; inflamacija; dislipidemija.

Uvod

Prevalenca gojaznosti u savremenom svetu se dramatično povećava dostižući epidemijske razmere (1). Podaci koji naročito zabrinjavaju odnose se na povećanje broja gojazne dece i adolescenata (2), budući da se gojaznost u dečjem uzrastu povezuje sa visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti i tipa 2 dijabetes melitusa u odraslom dobu (3). Utvrđeno je da prekomerna akumulacija adipoznog tkiva dovodi do niza lokalnih i sistemskih efekata, među koje se svrstavaju povećanje nivoa proinflamatornih citokina, promene u koncentraciji adipokina, povišen nivo oksidativnog stresa, kao i niz endokrinih poremećaja, od kojih je najvažniji razvoj insulinske rezistencije (4).

Jedan od učesnika u pomenutim procesima koji je danas predmet intenzivnog istraživanja je rezistin. Ovaj protein, molekulske mase 12,5 kDa, spada u grupu cisteinom bogatih - rezistinu sličnih proteina i ubraja se tzv. „FIZZ” (Found in inflammatory zones) proteine (5), a u svojoj strukturi ima 114 aminokiselina (6). Kod glodara je ustanovljeno da rezistin primarno sekretuju adipociti, te da je povezan sa razvojem insulinske rezistencije (7). Kod ljudi ga u najvećoj meri stvaraju cirkulišući monociti i tkivne makrofage, a u manjoj meri adipozno tkivo, dok je pronađen i u aterosklerotskim lezijama, kostnoj srži, placenti, ćelijama pankreasnih ostrvaca i plućima (8).

Nekoliko istraživanja je ukazalo na povezanost između rezistina i aterogeneze; sa jedne strane posredstvom stimulacije monocita i promocijom vaskularne inflamacije (7), a sa druge strane preko smanjene ekspresije receptora za lipoproteine niske gustine (eng. low-density lipoprotein, LDL) i povećanja koncentracije LDL- holesterola (9). Smanjena ekspresija LDL-receptora uzrokuje smanjen klirens ovih lipoproteinskih čestica, njihovo produženo zadržavanje u cirkulaciji, te duži period izloženosti potencijalnim štetnim efektima slobodnih kiseoničnih radikala. Oksidativna modifikacija LDL čestica doprinosi povećanju njihovog proaterogenog potencijala, pre svega zbog toga što ovako izmenjene čestice imaju veliki afinitet prema receptorima hvatačima na makrofagama, što je prvi korak u nastanku ateroskleroze (10). Ova istraživanja daju osnovu za pretpostavku da rezistin predstavlja jedan od integrišućih faktora koji povezuju gojaznost, inflamaciju, insulinsku rezistenciju i razvoj kardiometaboličkih komplikacija. Rezistin je tema mnogih istraživanja koja pokušavaju da odgonetnu njegovu konačnu ulogu u razvoju kardiometaboličkih komplikacija kod gojaznih osoba, a rasvetljavanje njegove uloge može biti naročito važno za populaciju gojazne dece.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitivanje povezanosti serumske koncentracije rezistina sa antropometrijskim parametrima gojaznosti, lipidnim statusom,

inflamatornim markerima kao i parametrima insulinske rezistencije kod gojazne dece i adolescenata.

Materijal i metode

Ispitanici

U istraživanju je učestvovalo ukupno 66 gojazne dece i adolescenata uzrasta od 10 do 18 godina, telesne težine između 49,5 i 145 kg. Od 66 ispitanika 46 su činili dečaci, a 20 devojčice. Uzorci su dobijeni sa Univerzitetske dečije klinike „Tiršova“. Na početku istraživanja izvršena su antropometrijska merenja (visina, težina, obim struka i kukova, odnos struk/kuk (S/K) i indeks telesne mase (eng. body-mass index, BMI)). BMI je izračunat kao odnos visine i kvadrata telesne težine. Gojaznost je potvrđena na osnovu BMI, koji je bio veći od 95-tog percentila za starosnu dob (11). Dislipidemija je definisana na osnovu preporučenih vrednosti za lipidne parametre u dečjem uzrastu (12). Studija je planirana i sprovedena u skladu sa etičkim principima Helsinške deklaracije, a na osnovu odobrenja Etičkog komiteta Univerzitetske dečije klinike. Roditelji i učesnici u studiji dali su pismenu saglasnost za učešće u istraživanju.

Laboratorijska određivanja

Uzorci krvi potrebni za laboratorijske analize dobijeni su nakon noćnog gladovanja. Nakon izdvajanja seruma i EDTA plazme, uzorci su zamrznuti i čuvani na temperaturi od -80°C , a odleženi neposredno pre izvođenja analiza. Koncentracije glukoze, ukupnog holesterola, holesterola u česticama lipoproteina visoke gustine (eng. high-density lipoprotein, HDL), LDL-holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline određene su standardnim laboratorijskim postupcima (Randox Laboratories, Armdore, Crumlin, UK). Koncentracije visokoosetljivog C-reaktivnog proteina (eng. high-sensitivity C-reactive protein; hsCRP) i glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) određene su imunoturbidimetrijski (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Insulinska rezistencija procenjena je na osnovu modela za izračunavanje indeksa insulinske rezistencije (eng. homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-IR). HOMA-IR je izračunat kao proizvod koncentracije glukoze (mmol/L) i koncentracije insulina (mIU/L) podeljen sa 22,5. Koncentracija rezistina određena je ELISA tehnikom (ELISA, R&D systems, Wiesbaden, Germany).

Statistička analiza

Kontinuirani podaci su prikazani kao aritmetičke srednje vrednosti i standardne devijacije za normalno distribuirane varijable, te kao geometrijske srednje vrednosti i intervali pouzdanosti za varijable koje su pratile log-normalnu raspodelu. Kategorički podaci prikazani su kao apsolutne frekvence. Razlike između kontinuiranih

promenljivih analizirane su Student-ovim t-testom. Za ispitivanje korelacije između različitih parametara korišćena je Pearsonova korelaciona analiza.

Rezultati

Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika prikazane su u Tabeli I. Kao što se može uočiti na osnovu percentila BMI, svi ispitanici pripadali su kategoriji gojaznih. I ostali antropometrijski parametri upućivali su na profil koji odgovara abdominalnoj gojaznosti. Upoređivanjem koncentracija rutinskih parametara lipidnog statusa sa preporučenim vrednostima u pedijatrijskoj populaciji, utvrdili smo da je kod 63,6% ispitanika prisutna dislipidemija. Takođe, dobijene vrednosti hsCRP i mokraćne kiseline ukazuju na prisustvo inflamacije niskog stepena.

Tabela I Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika

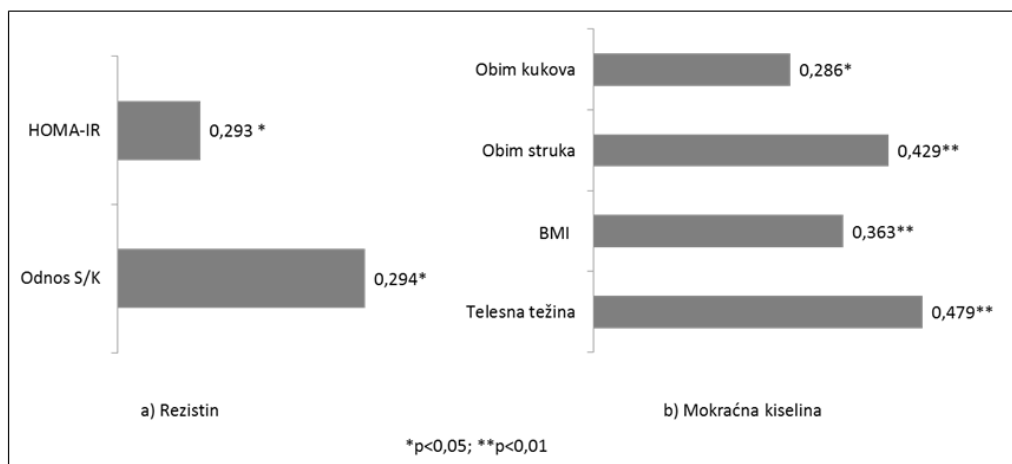
Table I Basic demographic and clinical characteristics of study participants

	Ispitanici
Uzrast (godine)	14,23 ± 2,09
Pol (m/ž)	46/20
Telesna visina (cm)	169,29 ± 12,02
Telesna težina (kg)	86,98 ± 18,03
Percentili za indeks telesne mase	97,0 ± 2,05
BMI (kg/m ²)	30,03 ± 3,39
Obim struka (cm)	96,75 ± 8,57
Obim kukova (cm)	102,42 ± 10,37
Odnos S/K	0,95 ± 0,07
Ukupan holesterol (mmol/L)	4,32 ± 1,04
HDL-holesterol (mmol/L)	1,06 ± 0,27
LDL-holesterol (mmol/L)	2,72 ± 1,06
Trigliceridi (mmol/L)*	1,01 (0,91 – 1,13)
Glukoza (mmol/L)	4,75 ± 0,63
Hemoglobin A1c (%)	5,36 ± 0,29
HOMA-IR	3,88 ± 2,11
Rezistin (ng/mL)*	13,58 (12,18 – 15,14)
hsCRP (mg/L)*	2,69 (2,24 – 3,22)
Mokraćna kiselina (μmol/L)	342,71 ± 78,39

Podaci su prikazani kao $\bar{X} \pm Sd$, ili kao apsolutne frekvence.

* Podaci su prikazani kao geometrijske sredine i intervali pouzdanosti i log transformisani pre analize.

U nastavku istraživanja izvršili smo proveru postojanja značajnih korelacija između markera gojaznosti, inflamacije, insulinske rezistencije i dislipidemije u pedijatrijskom uzrastu. Dobijene korelacije su prikazane na Slici 1. Evaluacijom parametara gojaznosti utvrdili smo korelaciju između odnosa S/K i koncentracije rezistina, dok nije pronađena korelacija rezistina sa BMI. Takođe, ustanovili smo povezanost koncentracije rezistina sa HOMA-IR (Slika 1a). Evaluacijom markera inflamacije ustanovili smo korelaciju mokraćne kiseline sa parametrima gojaznosti (telesnom težinom, BMI, obimom struka i obimom kukova), ali ne i sa koncentracijom rezistina (Slika 1b). Tokom analize rezultata nismo ustanovili povezanost rezistina sa parametrima lipidnog statusa.



Slika 1. Značajne korelacije rezistina i mokraćne kiseline sa parametrima gojaznosti i insulinske rezistencije

Figure 1. Significant correlations of resistin and uric acid with markers of obesity and insulin resistance

Dalje istraživanje nastavili smo uporednom analizom svih ispitivanih parametara kod devojčica i dečaka. Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli II. Statistički značajna razlika među polovima postoji u telesnoj visini ($p<0,01$), odnosu S/K ($p<0,001$), mokraćnoj kiselini ($p<0,01$), kao i u HOMA-IR ($p<0,01$). Nismo našli statistički značajne razlike u koncentracijama glukoze, lipidnih parametara, kao i rezistina.

Tabela II Razlike u antropometrijskim i kliničkim karakteristikama ispitanika podjeljenih po polu
Table II Differences in anthropometric and clinical characteristics of study participants according to gender

	Devojčice	Dečaci	P
Uzrast (godine)	13,78 ± 1,80	14,42 ± 2,19	0,256
Telesna visina (cm)	163,51 ± 9,15	171,80 ± 12,32	< 0,01
Telesna težina (kg)	82,28 ± 14,07	89,03 ± 19,29	0,164
Percentili za indeks telesne mase	97,30 ± 1,52	96,87 ± 2,24	0,436
Odnos obima struka i kukova	0,91 ± 0,07	0,96 ± 0,06	< 0,001
Holesterol (mmol/L)	4,31 ± 0,65	4,32 ± 1,18	0,958
HDL (mmol/L)	1,07 ± 0,30	1,05 ± 0,26	0,824
LDL (mmol/L)	2,57 ± 0,63	2,78 ± 1,20	0,455
Trigliceridi (mmol/L)*	1,01 (0,84 – 1,20)	1,05 (0,93 – 1,19)	0,305
Glukoza (mmol/L)	4,85 ± 0,57	4,71 ± 0,66	0,403
Hemoglobin A1c (%)	5,38 ± 0,29	5,36 ± 0,29	0,777
HOMA-IR	4,99 ± 2,91	3,39 ± 1,42	< 0,01
Rezistin (ng/mL)*	14.91 (11,70 – 18,99)	13.01 (11.60 - 14.65)	0,282
CRP (mg/L)*	3,03 (2,24 – 4,08)	2,41 (1,94 - 2,98)	0,378
Mokraćna kiselina (μmol/L)	304.70 ± 67.47	359.24 ± 77.67	< 0,01

Podaci su prikazani kao $\bar{X} \pm Sd$, ili kao apsolutne frekvence.

* Podaci su prikazani kao geometrijske sredine i intervali pouzdanosti i log transformisani pre analize.

Na kraju, uporedili smo koncentracije rezistina kod učesnika u studiji u zavisnosti od toga da li su bili klasifikovani u grupu sa ili bez prisustva dislipidemije. Kao što je već pomenuto, kod 42 ispitanika bili su zadovoljeni kriterijumi za definisanje dislipidemije. Koncentracija rezistina bila je viša kod pacijenata sa dislipidemijom, iako nije postignuta statistički značajna razlika (15,60 vs 13,67 ng/mL, $p=0,193$). Sličan trend, ali ponovo bez statističke značajnosti uočen je i kod mokraćne kiseline i HOMA-IR (podaci nisu prikazani).

Diskusija

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na čvrstu povezanost inflamacije, dislipidemije i gojaznosti u pedijatrijskom uzrastu. Razumevanje nivoa ove povezanosti od velikog je značaja za dalje medicinsko praćenje gojazne dece i preduzimanje potrebnih preventivnih mera i koraka.

Prethodna istraživanja pokazala su da je proinflamatorni citokin rezistin faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti u odrasloj populaciji (6), a slični rezultati dobijeni su nedavno i kod dece (13). Kao što je prethodno navedeno, rezistin se dovodi u vezu sa svim elementima metaboličkog sindroma. Jedan od ovih činilaca je centralni tip gojaznosti čiju su vezu sa koncentracijom rezistina pokazali Li i saradnici (8). U našem istraživanju smo ovo i potvrdili, s obzirom da je nađena značajna korelacija između koncentracije rezistina i odnosa S/K. Odnos S/K smatra se boljim indikatorom centralne gojaznosti od BMI. Činjenica da nismo našli korelaciju između BMI i rezistina potvrđuje pretpostavku da je upravo centralna gojaznost ona koja doprinosi nastanku proinflamatornog stanja (14). Dalje smo pokušali da dovedemo u vezu nivoe serumskog rezistina sa insulinskom rezistencijom, tj. vrednostima HOMA-IR i HbA1c. U ranijim istraživanjima pokazano je da ne postoji direktna korelacija rezistina sa vrednostima HOMA-IR (3). Međutim, naši rezultati sugerišu postojanje povezanosti između ova dva markera kardiometaboličkih poremećaja, što je potrebno proveriti u budućim većim istraživanjima.

Kako je prethodno navedeno, rezistin dovodi do smanjenja broja LDL receptora i porasta koncentracije LDL-h. Međutim, u našem istraživanju nismo našli značajnu korelaciju između rezistina i bilo kog parametra lipidnog statusa, uključujući i LDL-h. Ovo bi se moglo objasniti uzrastom naših ispitanika, te sposobnošću mladog organizma da dobro kompenzuje patološke promene, što dovodi do sporog i odloženog razvoja dislipidemije. Ipak, nakon što smo podelili ispitanike prema eventualnom prisustvu dislipidemije, uočen je trend ka višim koncentracijama ovog markera kod ispitanika sa dislipidemijom, iako bez statističke značajnosti. Izostanak statistički značajnih razlika mogao bi se ponovo objasniti specifičnostima uzrasta naših ispitanika, ali takođe i relativno malim uzorkom za analizu, tako da bi se povezanost rezistina i lipidnog statusa u pedijatrijskoj populaciji svakako trebala dodatno ispitati u većoj studiji.

Naši ispitanici imali su povišene vrednosti inflamatornih markera (Tabela I), što ukazuje na pretpostavku da je kod gojazne dece prisutan određen stepen vaskularne inflamacije i aterogeneze. Činjenica da su markeri gojaznosti pozitivno korelirali sa koncentracijama mokraćne kiseline (Slika 1b), potvrđuje od ranije poznatu povezanost inflamacije i gojaznosti, ali i ponovo naglašava mogućnost njihovog sadejstva u razvoju ateroskleroze u ranom životnom dobu.

U nastavku istraživanja fokusirali smo se na eventualne razlike u nivoima ispitivanih markera gojaznosti i kardiometaboličkog rizika kod dečaka i devojčica. Kada su u pitanju serumski lipidni parametri, nismo našli razlike između gojaznih dečaka i devojčica (Tabela II). Iako su hormonalne razlike između polova važna determinanta lipidnog statusa, naši rezultati sugerišu da kod gojazne dece ovog uzrasta njihov efekat nije još uvek dovoljno izražen. Mnoge studije su pokazale da kod odraslih osoba serumska koncentracija rezistina zavisi i od pola, tako da žene imaju tendenciju ka višim koncentracijama rezistina (8). Istraživanja vršena u pedijatrijskoj populaciji pokazala su više vrednosti rezistina kod devojčica (8), ali naši rezultati ukazuju na to da nema značajne razlike u koncentracijama ovog parametra u zavisnosti od pola, barem kada su gojazna deca u pitanju (Tabela II). Potencijalni razlog može biti i relativno mala veličina uzorka u našem istraživanju, što je moglo da utiče na statističku značajnost, naročito ako se ima u vidu da je i u našoj grupi uočen trend ka višim koncentracijama rezistina kod devojčica (Tabela II).

S druge strane, rezultati naše studije pokazuju značajno veću sklonost dečaka ka razvoju centralnog tipa gojaznosti (Tabela II). Ove rezultate treba razmatrati sa zadržkom, s obzirom da devojčice prolaze prirodne promene specifične za pubertet koje obuhvataju povećanje obima kukova i smanjenje odnosa S/K. U studiji Ninić i sar. (15), izvedenoj na zdravim ispitanicima pedijatrijskog uzrasta, pokazano je da u toku rasta dolazi do proporcionalno većeg porasta obima kukova u odnosu na struk. U skladu sa tim, uočene više vrednosti odnosa S/K kod muškog pola u našoj grupi ne bi trebalo prihvatiti kao definitivnu potvrdu veće prevalence abdominalne gojaznosti kod dečaka, pogotovo ako se uzme u obzir da nismo našli razlike u lipidnim parametrima između polova (Tabela II).

Dok se razlike u telesnoj visini i odnosu S/K mogu objasniti prirodnim fiziološkim promenama tokom puberteta, devojčice pokazuju veće vrednosti HOMA-IR, a dečaci statistički značajno veće vrednosti mokraćne kiseline (Tabela II). Interesantno je pomenuti da su i prethodna istraživanja ustanovila više koncentracije mokraćne kiseline kod dečaka u pubertalnom uzrastu, što je objašnjeno uticajem estrogena na ekskreciju mokraćne kiseline (16). Imajući u vidu da su naši ispitanici bili u pubertalnom uzrastu, dobijeni rezultati uklapaju se u objašnjenje koje su ponudili Kubota i saradnici (16). S druge strane, prethodna istraživanja pokazala su da uzrast značajno utiče na insulinsku rezistenciju, te da deca u pubertetu normalno prolaze kroz

fazu prolazne insulinske rezistencije, koja ne može biti u potpunosti objašnjena povećanjem BMI i adipoznog tkiva (17). Imajući u vidu ove rezultate, čini se da HOMA-IR nije adekvatan parametar za praćenje kardiometaboličkog rizika kod dece u pubertetu. Međutim, Lee i saradnici su u velikoj populacionoj studiji pokazali da gojazna deca imaju značajno više vrednosti HOMA-IR, kao i da je gojaznost najvažnija pojedinačna determinanta insulinske rezistencije (18). Takođe, ova studija (18) je ukazala na više nivoe insulinske rezistencije kod devojčica u odnosu na dečake, što je rezultat sličan našem. U ovom kontekstu značajno je pomenuti i uočeni trend ka višim koncentracijama rezistina kod devojčica (Tabela II), što može poslužiti kao indirektan dokaz za povezanost rezistina, gojaznosti i insulinske rezistencije, te njihov zajednički doprinos povećanju ukupnog kardiometaboličkog rizika u ovoj grupi.

Zaključak

Ukupno uzevši, naši rezultati ukazuju na snažnu povezanost gojaznosti, pre svega centralnog tipa, inflamacije i dislipidemije kod dece i adolescenata. Rezistin, kao parametar koji integriše više različitih metaboličkih uticaja, mogao bi u budućnosti biti značajan klinički marker za procenu kardiometaboličkog rizika, ako bi se istraživanja u ovom smeru nastavila. Praćenje faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod mladih osoba je od velikog značaja jer, kao što mnoga istraživanja ukazuju, mlade gojazne osobe poseduju uvećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i insulinske rezistencije.

Zahvalnica

Ovo istraživanje finansirano je sredstvima projekata br. 175035 i 175079 koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja.

Literatura

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
2. Lobstein T, Jackson-Leach R. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1:33-41.
3. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes* 2011; 35: 891-8.
4. McCrindle BW. Cardiovascular Consequences of Childhood Obesity. *Can J Cardiol* 2015; 31: 124-30.
5. Aquilante CL, Kosmiski 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.
6. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L, Mendonca C, Palladino G, Fontana A, et al. Serum Resistin, Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE* 2013; 8: e64729.
7. Lee S, Lee HC, Kwon YW, Lee SE, Cho Y, Kim J, et al. Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1 Is a Receptor for Human Resistin and Mediates Inflammatory Actions of Human Monocytes. *Cell Metab* 2014; 19: 484–97.
8. Li M, Fiset A, Zhao XY, Deng JY, Mi J, Cianflone K. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *International Journal of Obesity* 2009; 33: 424–39.
9. Melone M, Wilsie L, Palyha O, Strack A, Rashid S. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1697–705.
10. Rizzo M, Berneis K, Zeljkovic A, Vekic J. Should we routinely measure low-density and high-density lipoprotein subclasses? *Clin Lab* 2009; 55: 421-9.
11. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240–3.
12. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128: S213-56.
13. Al-Biltagi MA, Tolba OA, Mawlana W, Abd El Hamed A, Ghazy M. Resistin and right ventricular function in children with recently diagnosed type-1 diabetes mellitus: a case control study. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 299-308.
14. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One* 2015; 10: e0121971.

15. Ninic A, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, Kotur-Stevuljevic J, Kornic-Ristovski D, Stefanovic et al. Associations between anthropometric parameters and serum lipids in preadolescent and adolescent girls and boys. *Clinical Lipidology* 2015; 10: 119-28.
16. Kubota M, Nagai A, Tang L, Tokuda M. Investigation on hyperuricemia in children with obesity or various pediatric disorders. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011; 30: 1051-9.
17. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48: 2039-44.
18. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2427-32.

Resistin, inflammation and dyslipidemia in obese children and adolescents

Branko Pavlović¹, Jovana Milosavljević¹, Aleksandra Zeljković^{1*},
Jelena Vekić¹, Jelena Joksić¹, Miron Sopić¹,
Vesna Spasojević-Kalimanovska¹, Dušan Paripović²,
Amira Peco-Antić^{2,3}, Gordana Miloševski-Lomić²,
Zorana Jelić-Ivanović¹

¹ University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry,
Vojvode Stepe 450, P. Box 146; 11000 Belgrade, Serbia

² Nephrology Department, University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

³ University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

* Address for Correspondence:

Phone: (+381 11) 3951-284; Fax: (+381 11) 39-72-840 or (+381 11) 39-74-349

E-mail: aleksandra.zeljkovic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Introduction: Childhood obesity is related to cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2 in later life. Resistin, an adipokine primarily secreted by monocytes and tissue macrophages in humans, is considered to be associated with these conditions.

The Aim: To examine the correlations between resistin concentration and anthropometric parameters, lipid status, inflammatory markers and parameters of insulin resistance in obese children and adolescents.

Material and Methods: The study included 66 patients (40 boys, 26 girls), which underwent anthropometric measuring and laboratory testing (glucose level, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol), triglycerides, uric acid, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and glycosylated hemoglobin (HbA1c). Insulin resistance was estimated with HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance).

Results: We determined that 63.3% of our patients had dyslipidemia, while hsCRP and uric acid levels suggested an ongoing inflammation. We established that there was a correlation between resistin concentration and waist to hip ratio (WHR) ($r=0.294$, $p<0.05$), as well as between resistin concentration and HOMA-IR ($r=0.293$, $p<0.05$). Also, uric acid levels correlated with obesity parameters. While comparing parameters by gender we found a significant difference in height ($p<0.01$), WHR ($p<0.001$), uric acid levels ($p<0.01$) and HOMA-IR ($p<0.01$).

Conclusion: Our results show a link between obesity, inflammation and dyslipidemia in children and adolescents. In the future, resistin could become a significant clinical marker for evaluation of cardiometabolic risk.

Keywords: childhood obesity; resistin; inflammation; dyslipidemia.
