

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

Evaluación de la relación adiponectina-insulina y
riesgo cardiometabólico en población infantil residente de la Ciudad de México

Tesis para obtener el grado de Maestra en Epidemiología
con enfoque en Investigación Clínica

ROCÍO FERNÁNDEZ POSADA DE LA MORA

Generación: 2016-2018

Directora de Tesis: Dra. Ana I. Burguete García

Asesor de Tesis: Dr. Alfredo Lagunas

Cuernavaca, Morelos. Agosto, 2018.

Resumen

Antecedentes: La prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiometabólicas (ECM) como la enfermedad cardiovascular (ECV) y la diabetes tipo 2 (DT2) ha aumentado progresivamente en población infantil. El conglomerado de factores de riesgo que comparten estas 2 enfermedades conforman el riesgo cardiometabólico (RCM). Los principales factores de riesgo descritos en población infantil son la obesidad, dislipidemias, aumento de presión arterial, hiperglucemia y resistencia a la insulina (RI). El tejido adiposo parece jugar un papel clave en la patogénesis de la RI a través de la producción de la hormona adiponectina, la cual favorece las vías de sensibilización a la insulina. La relación entre ambas hormonas se ha sugerido como herramienta predictiva para el RCM en población infantil. Sin embargo, hay poca evidencia sobre esta relación y su asociación con el RCM. **Objetivos:** Evaluar la asociación de la relación adiponectina-insulina, con el RCM en niños residentes de la ciudad de México. **Materiales y Métodos:** La muestra del estudio fue de 1265 sujetos (658 niñas y 607 niños), de 6 a 12 años. La información se recabó entre junio de 2011 y julio de 2012. Se contó con mediciones bioquímicas completas, así como datos sobre dieta, actividad física, nivel socioeconómico, antecedentes personales patológicos y heredofamiliares obtenidos mediante entrevista. La determinación de adiponectina se realizó por el método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA); la insulina se obtuvo por el método de quimioluminiscencia, la relación entre ambas se midió a través del cociente insulina/adiponectina. El RCM se midió con la escala de riesgo cardiometabólico continuo. Aquellos niños con una desviación estándar de +1.0 en este puntaje se catalogaron en riesgo de agrupar los factores de riesgo cardiometabólico. La asociación entre el RCM y el cociente insulina/adiponectina se realizó mediante modelos de regresión logística. **Resultados:** Se observó una asociación significativa entre la presencia de RCM y valores elevados de insulina ($RM_{T3}=3.63$, IC95% 2.54-5.19), bajos de adiponectina ($RM_{T1}=2.49$, IC95% 1.740- 3.590) y la razón insulina/adiponectina elevada ($RM_{T3}=3.53$, IC95% 2.419-4.931). **Conclusiones:** Los niveles de adiponectina e insulina se encuentran asociados al RCM de forma independiente en población infantil mexicana. No hubo diferencia en la dirección y magnitud en cuanto a las posibilidades de desarrollar RCM con un mayor cociente insulina/adiponectina, comparado con lo observado en los niveles de insulina y adiponectina en la población. De manera que se sugieren más estudios sobre el papel la relación entre ambas hormonas y su asociación con RCM en población infantil. **Palabras clave:** Riesgo cardiometabólico, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina, insulina, adiponectina, HOMA-AD, obesidad infantil, citocinas, adipocinas.

Citación Sugerida

Fernández-Posada de la Mora, R; Burguete-García, AI; Lagunas-Martínez, A. (2018) Evaluación de la relación adiponectina-insulina y riesgo cardiometabólico en población infantil residente de la Ciudad de México, Maestría en Ciencias en Epidemiología, Cuernavaca, Morelos, Instituto Nacional de Salud Pública (MX).

Índice

Resumen	1
Introducción	4
Antecedentes.....	5
Justificación	6
Planteamiento del Problema.....	7
Objetivos.....	8
Objetivo General	8
Objetivos Específicos	8
Marco Teórico.....	9
Enfermedades Cardiometabólicas (ECM)	9
Riesgo Cardiometabólico (RCM).....	10
Adiponectina e Insulina	13
Metodología.....	15
Diseño y Población de Estudio.....	16
Mediciones antropométricas	16
Perfil bioquímico y presión arterial	17
Determinación de riesgo cardiometabólico	18
Determinación de adiponectina	18
Medición de insulina.....	19
Dieta y actividad física.....	20
Análisis estadístico.....	20
Poder estadístico	21
Conceptualización y operacionalización de variables	22
Bibliografía.....	27
Anexos.....	34

Introducción

En años recientes, la prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiometabólicas (ECM) como la enfermedad cardiovascular (ECV) y la diabetes tipo 2 (DT2) ha aumentado progresivamente en muchos países de bajo y mediano ingreso (1–3).

Uno de los factores de riesgo de mayor importancia para el desarrollo de ECM es la obesidad (4–6) . Actualmente, México es uno de los primeros lugares a nivel mundial en obesidad infantil (4–6). El 33.2% de la población en edad escolar presenta sobrepeso u obesidad; esta cifra es de importancia debido a que aumenta conforme a la edad (7,8). La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad para adultos de 20 años y más es de 72.5%; la cifra prácticamente se duplica, por lo que representa un problema crítico a futuro para el sistema de salud mexicano (3,9,18,19,10–17).

Los factores de riesgo que comparten las ECM conforman al riesgo cardiometabólico (RCM) (14). Los principales factores de riesgo descritos en población infantil son: obesidad abdominal, dislipidemias, aumento de la presión arterial, hiperglucemia y resistencia a la insulina (RI). Sin embargo, también incluye factores dietéticos, tabaquismo, algunos antecedentes perinatales, actividad física, y antecedentes heredofamiliares de DT2, hipertensión u obesidad, entre otros (6,20,21).

La medición del RCM se realiza a través de la evaluación de cada factor de riesgo de forma independiente, o bien, de forma conjunta a través de herramientas clínicas como el Síndrome Metabólico (SM) y la escala continua de riesgo metabólico (5,11,14,22,23). Se han sugerido algunos parámetros químicos y antropométricos como nuevos elementos predictivos, entre los cuales se encuentran los biomarcadores proinflamatorios y antiinflamatorios, así como las medidas de RI (6,20,21).

La insulina destaca como la principal hormona anabólica en el organismo que promueve el almacén de elementos energéticos, facilitando el transporte de iones y metabolitos a través de la membrana celular. De esta manera, fomenta la síntesis de glucógeno, grasas y proteínas (24,25). La RI es un estado que se caracteriza por una disminución en la capacidad insulínica para estimular el uso de glucosa por los músculos

y el tejido adiposo, así como la supresión de la producción de glucosa hepática (24,26–28).

El tejido adiposo parece jugar un papel clave en la patogénesis de la RI a través de varios metabolitos liberados, hormonas y citocinas que interfieren en distintos puntos de las vías de la acción de la insulina (24,29).

La adiponectina es la principal citocina y hormona antiinflamatoria producida por el tejido adiposo, con acción antiaterogénica, favoreciendo la activación de las principales vías de señalización de la insulina a través de sus proteínas de unión (17,30).

Diversos autores han sugerido que la adiponectina juega un papel importante en la fisiopatología del RCM a través de la sensibilización a la insulina (30–33). Sin embargo, la evidencia en población infantil no es concluyente. Por lo que este estudio pretende establecer una asociación entre ambas hormonas con el RCM en niños residentes de la Ciudad de México, y aportar información pertinente para la determinación del RCM y la prevención del desarrollo de ECM en población infantil (34–36).

Antecedentes

Existen escasos estudios de la relación entre ambas hormonas con el RCM en población infantil; o bien, se han descrito de forma independiente con cada una de las alteraciones metabólicas que componen el RCM aunado a alguna medida de RI.

En cuanto a la adiponectina, Olza *et al* describieron una relación negativa entre el SM y adiponectina ($r = -0.212$, $p < 0.001$) (23). De forma similar, Klünder *et al* describieron que las concentraciones de adiponectina fueron 15.5 ± 6.1 , 12.0 ± 4.8 , 12.4 ± 4.9 y 9.4 ± 2.8 $\mu\text{g/mL}$ para niños con peso normal y obesos, obesos sin SM, y obesos con MetS, respectivamente ($p < 0.001$) (37). En este estudio los niños obesos con valores menores de adiponectina tuvieron una mayor frecuencia de componentes de RCM: obesidad abdominal 49%; presión arterial sistólica alta 3%; presión arterial diastólica alta 2%; glucemia alterada en ayunas 17%; hipertrigliceridemia 31%; y bajos valores de lipoproteína de alta densidad (HDL) 42%. La razón de momios del primer tercil comparado con el tercer tercil de SM según las categorías de adiponectina fue de 10.9 (2.05-48.16;

IC 95%) (37). Shin *et al.* así como Calcaterra *et al* también encontraron una menor concentración de adiponectina en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad en relación a aquellos con normopeso (38,39).

La evaluación de la insulina en población infantil se ha realizado a través las medidas de RI, que reflejan el efecto de esta hormona en el desarrollo de los factores de RCM. Dos Santos *et a* reportaron una asociación del índice HOMA-IR con CC, IMC y HDL en individuos brasileños con RI comparados con aquellos sin RI (40). Ortega-Cortés *et al* reportaron en escolares mexicanos un índice HOMA-IR más alto y SM comparado a aquellos sin SM (41). Finalmente, Ávila-Curiel *et al* reportaron un aumento en las posibilidades de desarrollar SM con un Índice HOMA-IR mayor a 3 en población infantil mexicana (40,41).

Por último, en cuanto a la relación de ambas hormonas y los factores de RCM, Gomes Domingos *et al*, asociaron en población infantil brasileña el HOMA-AD, con el HOMA IR, adiponectina, presión arterial sistólica y peso en niños obesos comparados a no obesos (R^2 ajustada= 90.7%, $p < 0.001$) (36). En otro estudio realizado por Makni *et al* midieron, en población escolar turca, la asociación entre adiponectina y RI con el índice HOMA-AD. Este reportó que el HOMA-AD fue la medida de RI más sensible en comparación al HOMA-IR y el índice adiponectina/leptina en los niños con SM (31).

De acuerdo a los antecedentes mencionados, se debe considerar la asociación adiponectina e insulina, con el RCM, con el fin de obtener un instrumento más sensible para la detección temprana de los factores de riesgo para el desarrollo de ECV y DT2.

Justificación

De acuerdo con la OMS, la obesidad infantil es una emergencia epidemiológica en México. Se define como un estado de inflamación crónica de bajo grado que se caracteriza por concentraciones disminuidas de algunas citocinas antiinflamatorias como la adiponectina. Se ha demostrado que niveles séricos bajos de adiponectina se encuentran involucrados en el mecanismo por el cual la adiposidad promueve la resistencia a la insulina, trombosis y disfunción endotelial; los cuales conllevan a un mayor riesgo cardiometabólico. Se ha sugerido que la disminución sérica de adiponectina

puede ser un predictor de enfermedad cardiovascular, así como de resistencia a la insulina.

Con este estudio se pretende contribuir a los esfuerzos en la prevención de la obesidad infantil y otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en nuestro país.

Planteamiento del Problema

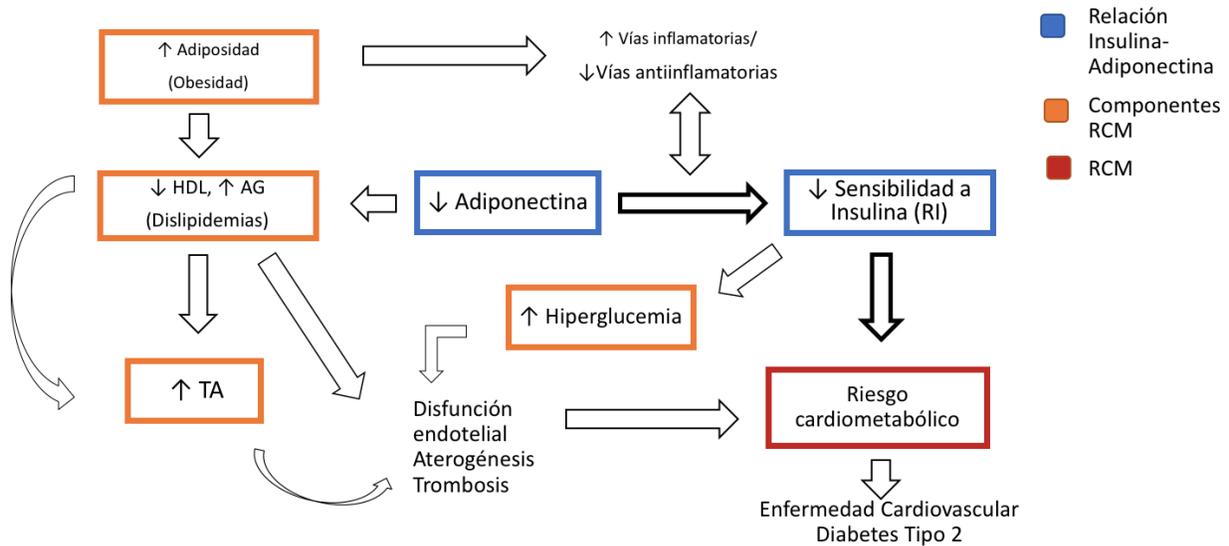
La prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico ha aumentado de forma reciente. Uno de los principales factores es la obesidad infantil, la cual ha aumentado progresivamente en muchos países de bajo y mediano ingreso, siendo México uno de los primeros lugares a nivel mundial (1–3). En noviembre de 2016, esta enfermedad fue declarada emergencia epidemiológica a nivel nacional (4,5). La obesidad infantil, junto con otros factores de riesgo cardiometabólico como las dislipidemias, hiperglucemia y aumento de la presión arterial, entre otros, aumentan a nivel poblacional el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la adultez; las cuales se encuentran en los primeros lugares de morbilidad a nivel mundial, por lo que representan un problema crítico de salud global (3,6–13).

Por otro lado, en población infantil se han asociado los factores de riesgo cardiometabólico con un descenso en la producción de adiponectina (17) . La disminución de esta adipocina fomenta la disminución de los niveles de insulina, y la consecuente sensibilidad a la misma (24-26). Se ha sugerido que la relación entre ambas hormonas promueve un mayor riesgo cardiometabólico al participar en diversos procesos como el aumento de ácidos grasos libres, la disminución de los niveles de lipoproteína de alta densidad, resistencia a la insulina, disfunción endotelial, aterogénesis y trombosis (4-6, 8-9).

Por lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta para este estudio ¿El riesgo cardiometabólico se asocia a la relación adiponectina-insulina en los niños de la Ciudad de México?

El esquema 1 presenta el RCM como evento en rojo, y sus componentes en naranja, la asociación de adiponectina-insulina en azul. Dicho esquema representa la hipótesis conceptual del presente estudio.

Esquema 1. Relación adiponectina- insulina y riesgo cardiometabólico (RCM)



Objetivos

Objetivo General

Evaluar la asociación de la relación adiponectina-insulina, con el riesgo cardiometabólico en niños de la ciudad de México.

Objetivos Específicos

1. Determinar el riesgo cardiometabólico en la población de estudio.
2. Determinar la relación adiponectina-insulina en la población de estudio
3. Evaluar la asociación de adiponectina-insulina con el riesgo cardiometabólico.

Marco Teórico

Enfermedades Cardiometabólicas (ECM)

La enfermedad cardiovascular o aterosclerosis (ECV) y la Diabetes Tipo 2 (DT2) se definen como enfermedades cardiometabólicas (ECM); ambas ocupan el primer lugar en morbilidad a nivel global en la edad adulta (14). Las ECM inician desde la infancia y su progresión a lo largo del ciclo vital depende de la presencia, tiempo de permanencia, severidad y confluencia de diferentes factores (15).

La ECV o aterosclerosis se caracteriza como la obstrucción de las paredes arteriales por depósitos lipídicos que forman una placa ateromatosa y disminuyen el calibre de la luz vascular (42). En el 2011, un panel de expertos del Departamento de Salud de Estados Unidos (NHLBI) describió los principales factores de riesgo cardiovascular (RCV) descritos en la infancia: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana, elevación de la presión arterial, dislipidemias, obesidad, tabaquismo, dieta hipercalórica rica en grasas saturadas, inactividad física, DT2 y SM (12). Se ha señalado que estos factores tienen efectos sobre la función y estructura vascular, disfunción endotelial, lesiones ateroscleróticas, aumento de la rigidez arterial y aumento del grosor de la íntima media carotídea desde edades tempranas, lo cual favorece el desarrollo de ECV en la adultez (43,44).

La DT2 se caracteriza por hiperglucemia en un contexto de resistencia a la insulina (RI), una consecuente falta de insulina y la falla eventual de las células β pancreáticas (24,45). Los factores de riesgo con mayor asociación a la DT2 en la infancia son: obesidad, etnia, género, salud intrauterina y edad junto con los factores de RCV convencionales descritos previamente (13,24,25).

Las ECM comparten varios factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos, por lo que Reaven postuló el estudio en conjunto de eventos metabólicos observados en ambas enfermedades y lo denominó SM o Síndrome X. La base fisiopatológica de estos eventos es la RI, causada a su vez por la obesidad; ambas desencadenan incrementos en la presión arterial, concentraciones séricas de glucosa, colesterol, triglicéridos y una disminución en HDL (11).

Actualmente, la falta de una definición universal de SM ha dificultado la determinación y comparación de prevalencias de SM en niños (5,11). Diversos criterios ajustados para población infantil han sido sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Panel de Colesterol en Adultos (ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (14,23,41,46,47). Sin embargo, algunos autores señalan que las definiciones existentes de SM son deficientes por la reducción de la información de riesgo disponible al dicotomizar variables, la selección arbitraria de puntos de corte, y la falta de variables potencialmente importantes (11,41,48,49). Diversos autores han planteado nuevas definiciones y criterios que abordan este problema (11).

Riesgo Cardiometabólico (RCM)

El RCM surge como una herramienta que mide el conglomerado de las alteraciones propias del SM asociadas a los factores de RCV convencionales que predisponen al individuo a desarrollar ECM (11,14,23).

La determinación del RCM se puede llevar a cabo a través de distintas herramientas, como el SM, o de forma independiente. En investigación pediátrica, diversos autores han determinado el RCM con la Escala Continua de Síndrome Metabólico (5,23). Esta escala fue desarrollada por Andersen *et al* y describe un fenómeno multiplicativo y simultáneo; de modo que, la exposición concomitante a varios factores de riesgo es superior al esperado por la suma del riesgo de cada uno, sin que algún factor de riesgo tenga mayor importancia que otro, y no se requieran puntos de corte específicos para cada factor de riesgo (4,14,16,10). Se utiliza una variable continua con el fin de evitar la pérdida de información (11).

Los factores que componen esta escala son obesidad abdominal (medida por IMC o circunferencia de cintura), presión arterial, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y disminución de HDL (11). A continuación, se describe cada uno de ellos:

Obesidad

La obesidad es el principal determinante del RCM; se define como un trastorno metabólico crónico y complejo de carácter inflamatorio que puede iniciar desde edades tempranas por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético (2,14,18).

Cabe mencionar que, en población infantil, el tejido adiposo se comporta de forma distinta a la población adulta, debido a que los niños incrementan de forma paulatina su tasa de proliferación adipocitaria, desarrollando obesidad de tipo hiperplásica, lo cual lleva a un mayor riesgo de comorbilidades y obesidad severa en la adultez (50). Llewelyn *et al* demostraron que un índice de masa corporal (IMC [kg/m^2]) alto en la infancia se asocia con una mayor incidencia de DT2 adulta en niños de 7-11 años (OR=1.78; IC 95% 1.51-2.10; 2 cohortes) y de ECV en niños de 12 años y más (OR=1.30; IC 95% 1.16-1.47; 4 cohortes) (51).

De acuerdo con el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), la obesidad se determina con el IMC (52). Sin embargo, otras medidas antropométricas como la circunferencia de cintura y el índice cintura cadera han demostrado mayor asociación con el grado de adiposidad que el IMC (53–55).

La obesidad se caracteriza un desequilibrio entre los mecanismos reguladores de la inflamación, inducido principalmente por la señalización de los receptores tipo Toll, debido a que activan rutas de señalización que culminan con la translocación del factor de transcripción nuclear kappa B ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), el cual es un mediador de la inflamación; y de la cinasa aminoterminal c-Jun-1 (JNK1) que finalizan con el aumento de citocinas proinflamatorias como: proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral α ($\text{TNF-}\alpha$), leptina, resistina e interleucina 6 (IL-6), así como una disminución de las citocinas antiinflamatorias como la adiponectina y el interferón gamma ($\text{IFN}\gamma$), asociadas de modo inverso al grado de adiposidad (49,56). Esto condiciona de forma progresiva estrés oxidativo, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, liberación de triglicéridos en tejido adiposo y de ácidos grasos libres con una consecuente lipotoxicidad y desarrollo de dislipidemias que, junto con el resto de los factores, favorecen la disfunción endotelial. Ésta última, constituye la base del daño aterosclerótico propio de la ECV y contribuye al desarrollo de RI mediante la disminución de la acción de las vías de señalización de la insulina y la expresión génica de transportadores de glucosa (49,57,58).

Dislipidemias

Otro factor de RCM son las dislipidemias. Estas constituyen uno de los puentes más importantes entre la obesidad, la RI y el desarrollo del proceso aterosclerótico propio de la ECV. Se definen como cifras anormales en las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL) y HDL (16,49). Éstas contribuyen a la acumulación de lípidos en la pared arterial y el desarrollo consecuente de lesiones ateroscleróticas (49). Las dislipidemias también contribuyen al desarrollo de RI. Johnson *et al* describieron que las dislipidemias pueden intervenir en las vías de señalización de la insulina con 2 mecanismos principales: los ácidos grasos libres, característicos de individuos obesos, pueden activar vías de señalización que interfieren con la acción de la insulina; o bien, el metabolismo de grasas puede llevar a la acumulación de lípidos intracelulares que contribuyen al desarrollo de RI (24).

Hipertensión

El aumento de la presión arterial constituye un importante factor de RCM, ya que potencia la disfunción endotelial y desarrollo de la placa aterosclerótica a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Se considera un factor independiente clave en la morbimortalidad de la ECV, ya que se encuentra fuertemente asociado al desarrollo y mantenimiento de la obesidad (11,49,59,60). La hipertensión en niños se define por una presión sistólica y/o presión arterial diastólica mayor o igual al percentil 90 ajustado por sexo, edad y talla (44,61). La presencia de hipertensión en la infancia se asocia con un incremento en la incidencia de hipertensión clínica en la adultez (11,49,59,60).

Resistencia a la Insulina

La RI juega un papel protagónico en el RCM; se define como un trastorno metabólico en el que hay una respuesta disminuida a la acción de la insulina y conlleva a una disminución en la captación de la glucosa por las células de músculo y tejido adiposo, una disminución en la glucogenogénesis y un aumento en la gluconeogénesis, como pasos previos al desarrollo de DT2 (24,27,49,50).

El clamp euglicémico hiperinsulinémico es el estándar de oro para medir la RI, ya que evalúa la respuesta fisiológica a la acción de una infusión de insulina externa que promueve la captación de glucosa en los tejidos insulino dependientes (27). Sin embargo, la aplicación de esta prueba está limitada por su alto costo y complejidad, por lo que la medida de RI más utilizada es la glucemia en ayunas, seguida por la curva de tolerancia a la glucosa oral (27). Se ha señalado que la glucemia en ayunas elevada (hiperglucemia) puede ser un hallazgo aislado y sin consecuencias fisiopatológicas de interés, debido a que no se manifiesta hasta una fase tardía en la que fallan las células β pancreáticas (20,58). Por esta razón, se han empleado otras medidas como la determinación de la insulina en ayunas^a, el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR^b) y el índice de chequeo cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI^c). Los índices HOMA-IR y QUICKI han demostrado una sensibilidad cercana al estándar de oro y se ha observado su asociación con el RCM en población infantil (8,11,58,59,62). Recientemente, Matsuhisa *et al* propusieron una modificación del HOMA-IR con adiponectina (HOMA-AD^d), el cual demostró ser más sensible para la determinación de RI en una población de niños franceses con un área bajo la curva ROC de 0.69 (IC 95% 0.60-0.77), 0.68 (IC 95% 0.59-0.76) y 0.71 (IC 95% 0.62-0.79) comparado con la relación adiponectina/leptina, HOMA-IR y HOMA-AD, respectivamente (31,63).

Adiponectina e Insulina

Uno de los principales determinantes del proceso inflamatorio del RCM es el perfil de citocinas de los pacientes obesos (49). Entre las citocinas implicadas en la sensibilidad a la insulina y el desarrollo de la RI, destaca a la adiponectina.

^a Definida como hiperinsulinismo cuando hay niveles basales (en ayunas) de insulina mayores de 15 μ U/mL, o cuando se presenta un pico de insulina mayor de 150 μ U/mL en una de las muestras de una CTGO y/o la presencia de niveles mayores de 75 μ U/mL a los 120 minutos de la CTGO.

^b Se deriva de la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan la glucemia y concentración de insulina en ayuno.

^c Se basa en un modelo logarítmico que también se calcula a partir de la glucemia y concentración de insulina en ayuno.

^d Se refiere a una modificación del índice HOMA-IR. Se calcula a partir del producto de insulina sérica y glucemia, posteriormente es dividido entre los niveles de adiponectina sérica.

La adiponectina (también denominada adipoQ, apM1, Acrp30 y GBP28), es la proteína de 244 aminoácidos y 30 kDa de mayor expresión por el tejido adiposo, ya que representa el 0.01% de las proteínas totales plasmáticas en el humano, y se presenta en un rango de 3-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (56). La adiponectina se expresa en su mayoría por los adipocitos maduros y cuenta con 2 receptores específicos (adipoR1 y R2) (13,30,32,49). Esta puede formar estructuras secundarias y terciarias en el torrente sanguíneo; el polímero de alto peso molecular es su forma más abundante en suero y sus niveles séricos correlacionan mejor con la sensibilidad a la insulina que las concentraciones totales de adiponectina (50). Entre los métodos disponibles para su cuantificación destacan un radioinmunoanálisis y diferentes ensayos por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o inmunanálisis (32). Se han atribuido a la adiponectina varias funciones en la ECV, entre las cuales destacan el aumento de la producción de óxido nítrico, la supresión de moléculas de adhesión en células endoteliales e inhibición de formación de células espumosas y metaloproteasas, responsables de la fractura de la placa ateromatosa (49,50).

Los niveles plasmáticos de adiponectina se han asociado de modo inverso con el grado de adiposidad en población adulta con obesidad, así como en en pacientes adultos con DT2, donde los niveles plasmáticos más altos de adiponectina se asocian con un mejor control glucémico, lipídico y marcadores inflamatorios reducidos (49). Sin embargo, esta relación no ha sido concluyente en niños (34).

El mecanismo por el que se relaciona la adiponectina con la insulina aún no es del todo claro (32,56). Sin embargo, los niveles elevados de adiponectina con resistencia a la adiponectina son una respuesta compensatoria en la condición de discordancia inusual entre la RI y la falta de respuesta a la adiponectina, como se ha visto en modelos animales con deficiencia genética de adiponectina (13,30,32,50). También, se ha sugerido que promueve la utilización de glucosa a través de la reducción de ácidos grasos libres, así como el aumento de la oxidación de ácidos grasos hepáticos (13,32).

Achari *et al* atribuyen la relación entre adiponectina e insulina a la disminución en la expresión de ARN mensajero de AdipoR1 / R2, la cual conduce a una disminución en la unión de adiponectina a la membrana celular, y esto se convierte en atenuación en los efectos de la adiponectina (64). La APPL1 es la proteína de unión intracelular de AdipoR1 y AdipoR2 (64). Los niveles de expresión de APPL1 conducen a una actividad de adiponectina alterada; APPL1 también es un importante mediador de la sensibilización a insulina dependiente de adiponectina a través de las vías de señalización, APPL1 activa la vía de la fosfatidilinositol 3,4,5- trifosfato (PK3) en la membrana plasmática; la activación de PK3 junto con la vía de AMPK protein cinasa activada, aumentan el metabolismo de la glucosa mediante una cascada de eventos fomentada por APPL1(64). En este contexto, los niveles elevados de adiponectina con resistencia a la adiponectina son una respuesta compensatoria en la condición de discordancia inusual entre la resistencia a la insulina y la falta de respuesta a la adiponectina (65).

Metodología

Se realizará un estudio de investigación de tipo transversal en el cual se analizará una muestra de 2,119 niños, entre 6 y 12 años de edad, con base en el estudio original “Evaluación de la interacción entre el consumo de macronutrientes y el perfil de la microbiota del colon distal y su asociación con obesidad infantil” (SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT 000000000180808).

El estudio original fue aprobado por la comisión de ética e investigación del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP aprobación 1294). Dicho estudio se llevó a cabo en junio del 2011 al 2013, en colaboración con la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Los investigadores encargados del proyecto original autorizaron el uso de la base de datos para el presente estudio.

El presente estudio no incluye sujetos humanos, ni nuevos procedimientos de muestras biológicas, y se trata de análisis de datos cuyos métodos obtuvieron los permisos apropiados sobre manejo de muestras biológicas y la generación de residuos peligrosos biológico infecciosos (RPBI). Por lo que ya se cuenta con todas las mediciones clínicas, antropométricas y biológicas. El material de análisis y de laboratorio previamente requerido fue cubierto por el Departamento de Epidemiología Genética e Infecciones del INSP.

A continuación, se describe de forma general la metodología del proyecto original:

Diseño y Población de Estudio

Durante la realización del estudio original, se llevó a cabo un muestreo simple no probabilístico en el cual se entrevistó a 2637 niños de la Ciudad de México residentes de los cuatro puntos cardinales de la Ciudad de México (Norte, Sur, Este y Oeste) reclutados en escuelas primarias, no relacionados entre sí. Todos se encontraban aparentemente sanos al momento del estudio. De forma inicial, se obtuvo el asentimiento informado y huella para cada menor, así como el consentimiento informado y firma o huella para los padres o tutores legales.

Posteriormente, personal debidamente capacitado, estandarizado y cegado a la hipótesis principal del estudio, explicó el proyecto a los niños en conjunto con alguno de sus padres o tutores legales. Después se les informó sobre los beneficios y riesgos del proyecto, así como la confidencialidad de sus datos, y se solicitó la firma del asentimiento y consentimiento informado.

A partir de las entrevistas se obtuvo información sobre dieta, actividad física, datos socioeconómicos, antecedentes patológicos personales y heredofamiliares, así como mediciones bioquímicas y antropométricas. Se excluyó a aquellos niños que en el momento de la entrevista contaran con antecedentes de DT2, hipertensión, ECV, o bien presentaran comorbilidades.

Mediciones antropométricas

Las mediciones antropométricas de los niños se obtuvieron en las unidades deportivas del IMSS. Se midió a los niños sin zapatos y con la menor cantidad de ropa posible.

Personal capacitado y estandarizado por el método Habicht (66) obtuvo: peso (kg), talla (cm) medidos lo más cercano a 0.1 (cm), con los brazos del individuo al costado y los pies juntos. La circunferencia de cintura se tomó a nivel del punto medio entre la parte más alta de la cresta iliaca y la parte más baja del margen de las costillas de la línea media axial, acorde a los estándares internacionales (67). Para las mediciones se utilizó material de la marca comercial SECA, con una precisión de 0.1 kg para estadiómetros y de 1 mm para cintas métricas.

El IMC (kg/m^2) se calculó a partir de la información obtenida. Los sujetos fueron posteriormente catalogados en peso bajo, peso normal, sobrepeso u obesidad, con base a los puntajes Z para edad y sexo establecidos por la OMS (66).

El Índice de Cintura-Cadera se calculó a partir de la división el perímetro de la cintura del sujeto por el perímetro de su cadera, ambos valores en centímetros (53).

Perfil bioquímico y presión arterial

Se obtuvo una muestra venosa (5 ml) por punción de cada sujeto, a partir de la cual se obtuvieron los valores séricos de glucosa en ayunas (mg/dL), colesterol total (mg/dL), lipoproteína LDL (mg/dL), HDL (mg/dL) y triglicéridos(mg/dL) con el equipo Clinical Chemistry System ILAB 300 plus®.

La medición de la presión arterial sistólica y diastólica (mmHg) fue tomada por personal capacitado acorde a estándares internacionales (66). Se utilizaron esfigmomanómetros de mercurio previamente calibrados y brazaletes estándares para la edad. La toma de presión sistólica y diastólica se basó en el primer y quinto ruido de Korotkoff respectivamente. Se solicitó a cada sujeto que permaneciera sentado por un periodo mínimo de 5 minutos previos a la toma de presión, posteriormente se llevaron a cabo dos mediciones (con al menos dos minutos de diferencia) y se obtuvo el promedio de ambas. El registro se realizó con una precisión de 2 mmHg.

Los parámetros para la presión arterial fueron establecidos acorde a los criterios establecidos por la la Academia Americana de Pediatría (61) .

Se realizará el cálculo de la presión arterial media a través de la siguiente fórmula:

$$\text{PAM} = \left(\frac{\text{PA sistólica} - \text{PA diastólica}}{3} \right) + \text{PA diastólica}.$$

Determinación de riesgo cardiometabólico

Para la determinación de RCM se utilizará la escala continua de riesgo cardiometabólico.

Con base en los siguientes pasos:

1. Construir puntajes z (residuos estandarizados) ajustados por edad y sexo para cada factor de riesgo, basándose en la media común y desviaciones estándar para la base de datos, separando por sexo.
2. Se tomarán los valores absolutos de cada factor de riesgo para calcular la media de los puntajes z en las variables incluidas, para evaluar si el individuo tiene un desorden.
3. Se valorará la relevancia de sustituir una medida de un factor de riesgo por otra. Por ejemplo, para medir adiposidad visceral, cambiar circunferencia de cintura por IMC; a partir del cambio de la media del puntaje z, basándose en la hipótesis de que cambiará marginalmente.
4. Finalmente, el cálculo se llevará a cabo mediante la suma de los residuos estandarizados de las siguientes variables:
 - a. Triglicéridos
 - b. Glucemia en ayunas
 - c. Circunferencia de la cintura, índice cintura cadera o IMC.
 - d. HDL
Debido a que esta variable tiene una correlación negativa con el RCM, los residuos estandarizados se multiplicarán por -1.
 - e. Presión arterial media

Se tomará como mayor RCM a mientras mayor sea el puntaje obtenido (11).

Determinación de adiponectina

La adiponectina se cuantificó a partir de muestras de suero previamente obtenidas. Se realizó mediante la técnica de ELISA (marca Peprotech®), en este método se utilizan anticuerpos conjugados a una enzima y un segundo anticuerpo marcado con un fluoróforo el cual detectará una emisión de longitud de onda específica.

Se agregó 100 μ L del anticuerpo de captura proveniente de conejo a cada pozo y se dejó incubar de 18 a 20 horas aproximadamente a temperatura ambiente (T.A.).

Posteriormente se realizaron 4 lavados con 300µL de solución de fosfatos (PBS) 1X con un pH de 7.2. la cual se desechó por inversión. Posteriormente se añadieron 300 µL de Buffer de bloqueo (BSA al 1% en PBS 1X), se incubó 1 hora a T.A. Transcurrido el tiempo, nuevamente se realizaron los lavados.

Para la siguiente fase se incubó por 2 horas a T.A. 100uL la muestra de suero a analizar y la proteína recombinante (curva estándar), por duplicado. La curva estándar se realizó a partir de un rango de concentración de 1×10^3 ng/mL-0.0 ng/mL de la proteína recombinante y como diluyente se utilizó Tween-20 al 0.05%, BSA al 1% en PBS 1X. Posteriormente se llevaron a cabo los lavados antes descritos. Se agregaron 100µL de anticuerpo de detección de conejo, con una concentración de 0.50 µg/mL, se incubó 2 horas a T.A; se realizó el proceso de lavado. Se añadió 100 µL de Avidia Peroxidasa con dilución de 1:2000 en diluyente-se incubó por 30 minutos. Se realizaron nuevamente los lavados. Se añadieron 100µL de la solución sustrato (2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico, Sigma®), incubando a T.A. por 15 minutos. Se realizó el monitoreo del ensayo a una longitud de onda de 405 nm con corrección de 650 nm.

Medición de insulina

La medición de insulina(µU/ml) se realizó con el equipo INMULITE®, por el método de quimioluminiscencia el cual consiste en el uso de un kit de dos sitios en fase sólida.

Está basado en la técnica de sándwich directo en que dos anticuerpos monoclonales son dirigidos a dos determinados antígenos separados en la molécula de insulina. Durante la incubación, la insulina en la muestra reacciona al conjugado enzimático anti-Insulina-HRP y al anticuerpo anti Insulina unido al micropozo. Un simple paso de lavado removió el conjugado enzimático no unido. El conjugado HRP unido es detectado gracias a la aplicación del sustrato. La reacción es frenada al agregar ácido para brindar una concentración colorimétrica que es leída utilizando un lector de ELISA.

Determinación de la relación adiponectina-insulina

Se determinará el índice HOMA-IR mediante la fórmula $[\text{glucemia en ayunas}(\text{mg/dL}) \times \text{insulina ayunas} (\text{mU/L})] / [405]$. (68).

El índice HOMA-AD se determinará mediante la fórmula [glucemia en ayunas(mmol/L) x insulina ayunas (mU/L)] / [22.5 adiponectina ayunas ($\mu\text{g/ml}$)] (31).

Para determinar la relación adiponectina-insulina se calculará la razón insulina/adiponectina.

Dieta y actividad física

A todos los sujetos se le aplicó un cuestionario validado y adaptado a la población sobre actividad e inactividad física; se les preguntó acerca del ejercicio que realizaron en el último mes, adaptado para la población (69). Posteriormente se transformó el tipo y la duración de actividad o inactividad física en equivalentes metabólicos (MET/hora/semana) mediante el software “Food Processor Nutrition and Fitness Analysis”, versión 10,12.0 (ESHA Research Inc; Oregon, Estados Unidos.).

El consumo de alimentos de los niños se estimó con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) semi-cuantitativo, elaborado acorde a la población utilizando la metodología propuesta por Walter Willet, en el cual se preguntó sobre el consumo mensual de 107 alimentos con opciones de consumo que variaron entre ‘nunca’ hasta ‘6 o más veces al día’ (70). Para el cálculo de la ingesta energética, se utilizó la base de datos del valor nutritivo de los alimentos recopilada en el INSP a partir del consumo de gramos por día del cuestionario de frecuencia de alimentos de cada participante. Se excluyeron a los niños que reportaron un consumo implausible de energía (aquellos que superaban 3 desviaciones estándar) de acuerdo al logaritmo de la adecuación de energía utilizado la ecuación propuesta por el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) (71).

Análisis estadístico

En primera instancia, se realizará un análisis descriptivo de las variables de interés.

La población se estratificará por RCM como variable dicotómica; utilizando para su determinación se utilizará la suma de los residuos estandarizados de glucemia, LDL, presión arterial, triglicéridos y circunferencia de cintura. Para la comparación de los grupos se utilizará la prueba de U de Mann Whitney para variables continuas y la prueba de chi-cuadrada (χ^2) para variables categóricas.

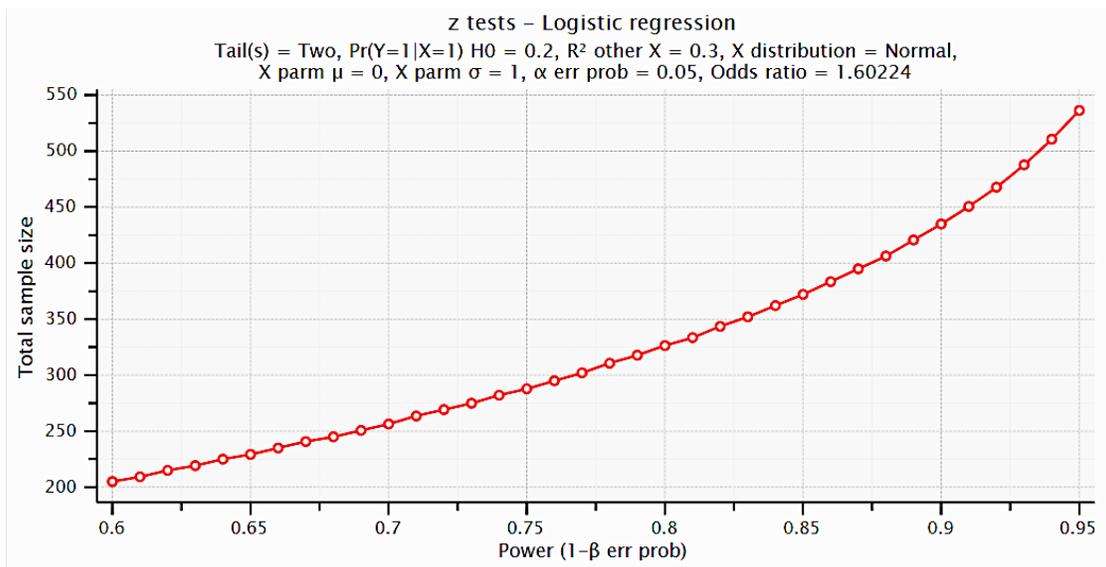
Mediante modelos de regresión ajustados por potenciales confusores (IMC, antecedentes heredofamiliares, sexo), se evaluará la asociación de la relación adiponectina-insulina con el RCM, con una probabilidad de $p < 0.05$. El análisis se realizará con la versión 13.0 del paquete estadístico STATA SE (College Station, Texas), Estados Unidos.

Poder estadístico

Se analizará un tamaño de muestra de 2119 niños.

Se calculó el poder de la muestra con el software G*Power 3.1.9.2 con el fin de detectar una magnitud de diferencia y dispersión puntual para la variable de interés. Se utilizó la información en distintos escenarios de coeficientes de correlación con base en la RM de asociación de adiponectina con SM fue de 1.6 reportado por Klünder para calcular el poder estadístico que se tendría con una confianza del 95%. Con base en la Gráfica 1, se cuenta con un poder estadístico mayor a 0.95 con una muestra de 550 individuos.

Gráfica 1. Poder estadístico para la evaluación de la relación adiponectina-insulina y riesgo cardiometabólico



Conceptualización y operacionalización de variables

Tabla 2. Conceptos y operacionalización de variables.

Variable	Concepto	Operacionalización	Tipo	Rango/ Categoría	Unidad	Instrumento
Riesgo cardiometabólico (Variable independiente)	Indicador que mide el riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas	Se obtiene a partir de la suma de los residuos estandarizados de presión arterial media, triglicéridos, glucosa, circunferencia de cintura y HDL	Cuantitativa Continua	Rango (min-max)	Puntaje z	Escala continua de Riesgo cardiometabólico (Continuos cardiometabolic risk score MetS) a partir de mediciones antropométricas y perfil bioquímico
Relación adiponectina iinsulina (Variable dependiente)	Indicador de resistencia a la insulina y su relación con adiponectina	HOMA AD = insulinemia (mU/L) × glicemia (mg/dL)/adiponectina (µg/mL)	Cuantitativa continua	Rango (min-max)		A partir de la cuantificación de adiponectina por ELISA y de la medición de insulina por quimioluminiscencia
Covariables						
Edad biológica	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad de los individuos al momento de la entrevista	Cuantitativa discreta	Rango (min-max)	Años	Cuestionario
Sexo	Se refiere a las diferencias biológicas propias del aparato reproductor del individuo al nacimiento	Sexo reportado de los individuos al momento de la entrevista	Cualitativa dicotómica	1= Masculino 0= Femenino	Género	Cuestionario
Ingesta energética	Cantidad de calorías totales consumidas por un individuo	Cantidad de calorías provenientes de la dieta habitual al momento del estudio	Cuantitativa continua	Rango (min-max)	kcal	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) semi-cuantitativo
Antecedentes Heredofamiliares de DT2 y/o ECV	Historial médico familiar de DT2 y/o ECV	Presentar antecedentes familiares de ECM	Cualitativa dicotómica	Si, no	1= Si 0= No	Cuestionario
Actividad física	Cualquier movimiento corporal producido por músculo esquelético que exija gasto de energía	Cantidad de horas de actividad física dependiendo de la intensidad	Cualitativa ordinal	Rango (min-max)	METs/horas/s emana	Cuestionario de "Bernardo"
Nivel socioeconómico	Determinar a partir de las covariables de la base de datos	-	-	-	-	Cuestionario

Resultados

Un total de 1265 individuos de 6 a 12 años (658 niñas y 607 niños) fueron considerados para el análisis estadístico, con una mediana de 9 años de edad. Las características generales de la población de estudio acorde a la presencia de RCM son mostradas en la **Tabla 1**. La prevalencia de RCM en la población fue de 20.79%. Se encontraron diferencias significativas en todos los parámetros antropométricos y bioquímicos entre los individuos sin RCM con respecto a los que tuvieron RCM: IMC (17.71 vs. 23.69 $p < 0.001$), CC (61.4 cm vs. 77.6 cm $p < 0.001$), PAD (65 mmHg vs. 70 mmHg $p < 0.001$), PAS (95 mmHg vs. 105 mmHg $p < 0.001$), triglicéridos (72 mg/dL vs. 135 mg/dL $p < 0.001$), así como de niveles de colesterol (153 mg/dL vs. 165 mg/dL $p < 0.001$), HDL (53 mg/dL vs. 40 mg/dL $p < 0.001$) y LDL (97 mg/dL vs. 113 mg/dL). Los niños con RCM tuvieron una mayor concentración sérica de insulina (10.22 vs 5.22 $p < 0.001$), una menor concentración de adiponectina (4.74 vs. 5.14 $p < 0.001$) y un mayor puntaje en las medidas de RI (HOMA IR: 10.43 vs 20.27 $p < 0.001$; HOMA AD: 44.13 vs. 100.37 $p < 0.001$) comparado con los individuos sin RCM, así como un mayor cociente insulina/adiponectina (2.10 vs. 0.99 $p < 0.001$). Además, se observó una mayor proporción de antecedentes heredofamiliares de DT2 (16.35% vs. 9.69% $p < 0.002$) y antecedentes heredofamiliares de obesidad (20.15% vs. 15.18% $p < 0.027$).

La distribución de insulina, adiponectina y el cociente insulina/adiponectina por terciles acorde a la presencia de RCM es mostrada en la **Tabla 2**. Los resultados mostraron una mayor proporción de individuos con RCM en el tercil más alto de insulina (58.56% tercil III $p < 0.001$), mientras que los individuos sin RCM se sitúan en mayor proporción en los terciles más bajos (36.53% y 38.83% en tercil I y II respectivamente $p < 0.001$). En el caso de la adiponectina, se observó una mayor proporción de individuos con RCM en el tercil más bajo (47.17% tercil I $p < 0.001$). En cuanto al cociente insulina/adiponectina se observa una mayor frecuencia con RCM en el tercil más alto (28.56% $p < 0.001$) y una menor frecuencia de individuos sin RCM en los terciles más bajos (21.29% y 58.56% en tercil I y II respectivamente $p < 0.001$).

Tabla 1. Características bioquímicas y clínicas de la población

Categorías	Total n=1265	Sin RCM n=1002	Con RCM n=263	Valor p*
Edad (años)	9(8,10)	8.9 (8,10)	9.1 (8,10)	0.23 ^b
Sexo (%)				0.59 ^b
Masculino vs. Femenino	47.98	78.58	21.41	
Categorías IMC (%)				<0.001^b
Normopeso	48.85	59.48	8.37	
Sobrepeso u Obesidad	51.15	40.52	91.63	
IMC (kg/m²)	18.69 (16.17, 21.88)	17.71 (15.82,20.35)	23.69 (20.89,26.8)	<0.001^a
Circunferencia de Cintura	76.1 (68.8, 84.65)	61.4 (55.4,68.7)	77.6 (70.4, 85.8)	<0.001^a
Presión Diastólica (mmHg)	67.5 (60, 70)	65 (60.73)	70 (70,76)	<0.001^a
Presión Sistólica (mmHg)	100 (90,105)	95 (90,100)	105 (100,110)	<0.001^a
Triglicéridos (mg/dL)	79 (60,110)	72 (56, 92)	135 (101, 181)	<0.001^a
Colesterol Total (mg/dL)	116(135,155)	153 (132,174)	165 (144,191)	<0.001^a
HDL (mg/dL)	100(85,118)	53 (45, 61)	40 (34, 48)	<0.001^a
LDL (mg/dL)	100(85,118)	97 (83, 114)	113 (94, 136)	<0.001^a
Insulina (mUI/mL)	2.4 (1.7,4.95)	5.22 (2.87, 8.75)	10.13 (5.44, 32.33)	<0.001^a
Adiponectina (μg/mL)	5.07(4.47,5.98)	5.14 (4.53, 6.17)	4.74 (4.23, 6.65)	<0.001^a
HOMA-IR	11.62(5.64,20.28)	10.43 (5.36, 17.27)	20.47(10.36, 35.10)	<0.001^a
HOMA-AD	49.94(22.86,93.24)	44.13(21.70,78.07)	100.37(45.99,176.91)	<0.001^a
Cociente Insulina /Adiponectina	1.11(0.51,2.03)	0.99(0.49,1.71)	2.10(0.96, 3.77)	<0.001^a
Ingesta Energética Total (kcal)	2060(1625,2548)	2061 (1625,2545)	2051(1603,2571)	0.754 ^a
Actividad física en tiempo libre (MET/semana)	341.25 (162.5,633.75)	339.37 (171.87,1335.62)	352 (135,1312.5)	0.68 ^a
AHF DT2				
Si	9.69%	69.29%	30.71%	<0.001
AHF HTA				
Si	15.18%	74.15%	25.85%	0.052
AHF Obesidad				
Si	52.44%	76.19%	20.81%	0.027

RCM: Riesgo cardiometabólico. HDL: Lipoproteína de alta densidad. LDL: Lipoproteína de baja densidad. HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina ("homeostatic model assessment") HOMA-AD: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina ("homeostatic model assessment") con adiponectina. AHF: Antecedentes Heredofamiliares en primer grado. Al menos un padre presenta el antecedente HTA: Hipertensión Arterial. DT2: Diabetes Tipo 2. Los datos se presentan con mediana y rango intercuartil para variables continuas y proporciones en variables categóricas. ^a Se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas y ^b prueba χ^2 para variables categóricas. * Se considerará estadísticamente significativo un valor p<0.05

Tabla 2. Distribución de insulina y adiponectina séricas por terciles en la población

Categorías	Sin RCM (n=1002)	Con RCM (n=263)	Valor p *
Insulina (mUI/%)			<0.0001
0-3.93 mUI/mL	36.53	21.29	
3.94-8.44 mUI/mL	36.83	20.15	
8.45-105.64 mUI/mL	26.65	58.56	
Adiponectina (%)			<0.0001
0-4.65 μ g/mL	29.74	47.15	
4.66-5.73 μ g/mL	33.94	31.18	
5.74-9.96 μ g/mL	36.33	21.67	
Insulina/adiponectina (%)			<0.0001
0-0.71	36.43	21.67	
0.72-1.66	36.93	19.77	
1.67-49.38	26.65	58.56	

RCM: Riesgo cardiometabólico. Los datos se presentan en proporciones. Se utilizó la prueba χ^2 . * Se considerará estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$

Los resultados obtenidos mediante modelos de regresión muestran que las posibilidades de desarrollar RCM en los niños con concentraciones elevadas de insulina fueron 3.6 veces las posibilidades de desarrollar RCM en los niños con concentraciones más bajas de esta hormona ($RM_{T_3} = 3.63$, IC 95% 2.54-5.19). Por otro lado, se encontró que los niños con concentraciones bajas de adiponectina tuvieron 2.49 veces las posibilidades de desarrollar RCM que los niños con concentraciones altas de adiponectina ($RM_{T_1} = 2.49$, IC95% 1.74-3.59). Sin embargo, se observa que el estimador del cociente insulina/adiponectina ($RM_{T_3} = 3.54$, IC95% 2.49-4.91) no se modificó con respecto al de insulina (**Tabla 3**). Así mismo, no se observó asociación entre HOMA-AD y HOMA-IR con el RCM ($RM=1$ $p < 0.001$).

Tabla 3. Asociación de Riesgo Cardiometabólico con el cociente insulina/adiponectina

Variable	RM	IC 95%	Valor p*
Insulina			-
0-3.93 mUI/mL	1	-	0.565
3.94-8.44 mUI/mL	0.885	0.584-1.341	<0.001
8.45-105.64 mUI/mL	3.634	2.542-5.194	
Adiponectina			<0.001
0-4.65 µg/mL	2.49	1.740- 3.590	0.14
4.66-5.73 µg/mL	1.33	0.909- 1.959	-
5.74-9.96 µg/mL	1	-	
Insulina/adiponectina			-
0-0.71	1	-	0.373
0.72-1.66	0.827	0.546-1.254	<0.001
1.67-49.38	3.454	2.419-4.931	-

RM: Razón de momios. Modelo de regresión logística ajustado por antecedentes heredofamiliares de: diabetes tipo 2, obesidad e hipertensión. * Se considerará estadísticamente significativo un valor p<0.05

Conclusiones

Los datos del presente estudio sugieren que el cociente insulina/adiponectina no es una medida efectiva para predecir el desarrollo RCM en población infantil mexicana. Sin embargo, se encontró una asociación significativa entre las concentraciones de insulina y adiponectina de forma independiente con la presencia de RCM. Estos resultados, aportan evidencia para el estudio oportuno de los factores de RCM en población infantil presuntamente sana con el fin de evitar el desarrollo de ECM en etapas posteriores de la vida.

Bibliografía

1. OMS. Sobrepeso y obesidad infantiles. Organización Mundial de la Salud. 2016
2. UNICEF. Salud y Nutrición- Infancia y salud. 2014.
3. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
4. Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, Michalek RD, Watkins SM, Isganaitis E, *et al.* Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity*. 2014
5. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol*. 2008. 7(1):17.
6. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, *et al.* Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood. *JAMA*. 2003. 290(17):2277.
7. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, *et al.* Utility of Childhood BMI in the Prediction of Adulthood Disease: Comparison of National and International References. *Obes Res*. 2005;13(6):1106–15.
8. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):198-205.
9. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 1998; 338(23):1650–6.
10. Juonala M, Singh GR, Davison B, van Schilfgaarde K, Skilton MR, Sabin MA, *et al.* Childhood metabolic syndrome, inflammation and carotid intima-media thickness. The Aboriginal Birth Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2016; 203:32–6.

11. Andersen LB, Lauersen JB, Brønd JC, Anderssen SA, Sardinha LB, Steene-Johannessen J, et al. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res.* 2015;2015.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. 12-7486A. USA; 2012.
13. Achari A, Jain S. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1321.
14. CONVERGE G. Diagnóstico y tratamiento del riesgo cardiometabólico. *Med Clin (Barc).* 2007;129(15):588–96.
15. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V, et al. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: una reflexión. *Salud Publica Mex.* 2008;50(6):530–47.
16. Secretaría de Salud. Diagnóstico Programa Presupuestario: U008 Prevención y Control del sobrepeso, obesidad y diabetes. Mexico; 2013.
17. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. Doherty TM, editor. *PLoS One.* 2012;7(9): e45693.
18. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. (ENSANUT MC 2016). Instituto Nacional de Salud Pública. 2016. 151 p.
19. Secretaria de Salud. Declaratoria de Emergencia Epidemiológica. 2016
20. Logue J, Sattar N. Obesity in Children and Future Cardiometabolic Risk. *Diabetes Care.* 2010;33(12).
21. Debnath M, Agrawal S, Agrawal A, Dubey GP. Metaflammatory responses during obesity: Pathomechanism and treatment. *Ob Res Clin Pract.* 2016;103–13.
22. Hesse MB, Young G, Murray RD, Hayman L, Lustig R, McCrindle B. Evaluating health risk using a continuous metabolic syndrome score in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):628–47.

23. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Valle M, et al. A Continuous Metabolic Syndrome Score Is Associated with Specific Biomarkers of Inflammation and CVD Risk in Prepubertal Children. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66:72–9.
24. Johnson AMF, Olefsky JM. The Origins and Drivers of Insulin Resistance. *Cell.* 2013;152(4):673–84.
25. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(1): S67-74.
26. Ronald Kahn C. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction. *Metabolism.* 1978;27(12):1893–902.
27. Martínez B, Maldonado H, López A. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011;68(5):397–404.
28. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol.* 2015 Sep;45(9):2446–56.
29. Bajaj M. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(3):311–23.
30. Elissondo N, Rosso LG, Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2008;42(1):17–33.
31. Makni E, Moalla W, Lac G, Aouichaoui C, Cannon D, Elloumi M, et al. The Homeostasis Model Assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(1):26–33.
32. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc) [Internet].* 2005;124(10):388–95.
33. Hung YJ, Chu NF, Wang SC, Hsieh CH, He CT, Lee CH, et al. Correlation of plasma leptin and adiponectin with insulin sensitivity and β -cell function in

- children: the Taipei Children Heart Study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(12):1582–7.
34. R, Pires A, Martins P, Pereira AM, Marinho J, Silva PV, et al. Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: Correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. *Rev Port Cardiol.* 2014; 33(11):691–7.
35. Mantovani RM, Rocha NP, Magalhães DM, Barbosa IG, Teixeira AL, Simões e Silva AC. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(6):624–30.
36. Gomes Domingos AL, Luiz Lins Machado-Coelho G, Pinheiro Volp AC, Luiz Pereira de Oliveira F, Santana Caldas I, Nascimento de Freitas S. Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. *Nutr Hosp.* 2014;30(1):66–74.
37. Klünder-Klünder M, Flores-Huerta S, Garcia-Macedo R, Peralta-Romero J, Cruz M. Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health.* 2013; 13:88.
38. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, Eun SH, Woo CW, Yoon SY, et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(1):23–9.
39. Calcaterra V, de Amici M, Klersy C, Torre C, Brizzi V, Scaglia F, et al. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta Biomed l'Ateneo Parm.* 2009;80(2):117–23.
40. Dos Santos Romualdo MC, De Nóbrega José, Schimith Escrivão AM. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2014; 90(6):600–7.
41. Ortega-Cortés R, Hurtado-López EF, López-Beltrán AL, Trujillo-Trujillo XAR, Tlacuilo-Parra JA, Colunga-Rodríguez C. Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52:48–56.
42. Pant S, Deshmukh A, GuruMurthy GS, Pothineni NV, Watts TE, Romeo F, et

- a/ Inflammation and Atherosclerosis: Revisited. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014;19(2):170–8.*
43. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott J V, Troxclair DA, *et al* Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 A; 20(8):1998–2004.*
44. Herouvi D, Karanasios E, Karayianni C, Karavanaki K. Cardiovascular disease in childhood: The role of obesity. Vol. 172, *European Journal of Pediatrics. 2013. p. 721–32.*
45. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Kumar: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition, 8th ed. [Internet]. Expert Consult - Online. 2009. 1464 p.
46. Pereira PF, Faria FR de, Faria ER de, Hermsdorff HHM, Peluzio M do CG, Franceschini S do CC, *et al.* Anthropometric indices to identify metabolic syndrome and hypertriglyceridemic waist phenotype: a comparison between the three stages of adolescence. *Rev Paul Pediatr. 2015. 33(2):194–203.*
47. Mansour M, Nassef YE, Shady MA, Aziz AA, Malt HA El. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in Obese Adolescent. Open access Maced J Med Sci. 2016. 4(1):118–21.
48. Després J. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med. 2006.38(1):52–63.*
49. Brito-Núñez NJ, Alcázar Carett; Rubén José. Obesidad y riesgo cardiometabólico revisión. . *CIMEL Cienc e Investig Médica Estud Latinoam. 2011;16(2):106–13.*
50. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *An Pediatr. 2013;78(3).*
51. Llewellyn A, Simmonds M, Owen CG, Woolacott N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev. 2016;17(1):56–67.*
52. Nacional E, Unidos E, Cr E. Guia del abordaje diagnóstico y de manejo de la

- obesidad infantil. 2006;
53. Arnaiz P, Marín A, Pino F, Barja S, Aglony M, Navarrete C, et al. Índice cintura estatura y agregación de componentes cardiometabólicos en niños y adolescentes de Santiago. *Rev Med Chil*. 2010;138(11):1378–85
 54. Moreno L, Pineda I, Rodríguez G, Fleeta J, Sarría A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 2002. 91(12):1307–12.
 55. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes*. 2;24(11):1453–8.
 56. Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. *Int J Inflamm*. 2011:376909.
 57. Machado L, Macías-Tomei C, Mejías A, Sparano A, Arias Gómez A. Consulta de detección temprana de factores de riesgo cardiometabólico en pediatría. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2013;76(2):79–84.
 58. Burrows A R, Burgueño A M, Leiva B L, Ceballos S X, Guillier O I, Gattas Z V, et al. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica. *Rev Med Chil* . 2005; 133(7):795–804.
 59. Epidemiología S De, Nutrición C De. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. *Obesidad*. *Arch argent pediatr* [Internet]. 2005 [cited 2016 Dec 14];103(3):262–81.
 60. Kurtz TWTW, Griffin K a, Bidani AKAK, Davisson RLRL, Hall JEJE. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: blood pressure measurement in experimental animals. Vol. 45, *Hypertension*. 2005. p. 299–310.
 61. Bruder F. Stapleton M. AAP Updates Guidelines for Pediatric Hypertension. *NEJM J Watch*. 2017;2017:NA44839.
 62. Kipping RR, Jago R, Lawlor DA. Obesity in children. Part 1: Epidemiology, measurement, risk factors, and screening. *BMJ*. 2008;337:a1824.

63. Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M, Ueda S, Funahashi T, et al. Corrigendum to “A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects”. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 77 (2007) 151-154 (77); 496.
64. Achari A, Jain S. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1321.
65. Gilcampos M. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004;23(5):963–74.
66. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. Reimpr del Boletín la Of Sanit Panam. 1974;76(5):375–84.
67. Jiménez Cruz A, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A, Jones E, Guzmán-González V. Alta prevalencia de obesidad y obesidad abdominal en niños escolares entre 6 y 12 años de edad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2007;64:362–8.
68. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care;*27(6):1487–95.
69. Hernández B, Gortmaker SL, Laird NM, Colditz GA, Parra-Cabrera S, Peterson KE. Validez y reproducibilidad de un cuestionario de actividad e inactividad física para escuela de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex.* 2000;42(4):315–23.
70. Willett W. *Nutritional epidemiology.* Oxford Univ Press. 1998;(January):768–72.
71. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. Reimpr del Boletín la Of Sanit Panam. 1974;76(5):375–84.

Anexos

Relación adiponectina-insulina y riesgo cardiometabólico en población infantil

Rocío Fernández-Posada-de-la-Mora¹, Alfredo Lagunas-Martínez¹ Margarita Bahena-Roman¹, Ilse A. Gutierrez-Sánchez¹, Sofía Barragán-Vazquez-del-Mercado¹, Sofía Murga Garrido¹, Miguel Cruz², Ana I. Burguete-García¹

¹Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas

²Unidad de Investigación en Bioquímica, CMN SXXI, IMSS

Dirección de correspondencia. Ana I. Burguete-García, MD, PhD. e-mail: aburguete@insp.mx. Av. Universidad #655, col Sta. Ma. Ahuacatlán, C.P 62100. Cuernavaca, Morelos, México. Teléfono: 01 777 329 3000 ext. 2886.

Resumen

Antecedentes: La prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiometabólicas (ECM) como la enfermedad cardiovascular (ECV) y la diabetes tipo 2 (DT2) ha aumentado progresivamente en población infantil. El conglomerado de factores de riesgo que comparten estas 2 enfermedades conforman el riesgo cardiometabólico (RCM). Los principales factores de riesgo descritos en población infantil son la obesidad, dislipidemias, aumento de presión arterial, hiperglucemia y resistencia a la insulina (RI). El tejido adiposo parece jugar un papel clave en la patogénesis de la RI a través de la producción de la hormona adiponectina, la cual favorece las vías de sensibilización a la insulina. La relación entre ambas hormonas se ha sugerido como herramienta predictiva para el RCM en población infantil. Sin embargo, hay poca evidencia sobre esta relación y su asociación con el RCM. **Objetivos:** Evaluar la asociación de la relación adiponectina-insulina, con el RCM en niños residentes de la ciudad de México. **Materiales y Métodos:**

La muestra del estudio fue de 1265 sujetos (658 niñas y 607 niños) de 6 a 12 años. La información se recabó entre junio de 2011 y julio de 2012. Se contó con mediciones bioquímicas completas, así como datos sobre dieta, actividad física, nivel socioeconómico, antecedentes personales patológicos y heredofamiliares obtenidos mediante entrevista. La determinación de adiponectina se realizó por el método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA); la insulina se obtuvo por el método de quimioluminiscencia, la relación entre ambas se midió a través del cociente insulina/adiponectina. El RCM se midió con la escala de riesgo cardiometabólico continuo. Aquellos niños con una desviación estándar de +1.0 en este puntaje se catalogaron en riesgo de agrupar los factores de riesgo cardiometabólico. La asociación entre el RCM y el cociente insulina/adiponectina se realizó mediante modelos de regresión logística. **Resultados:** Se observó una asociación significativa entre la presencia de RCM y valores elevados de insulina ($OR_{T3}=3.63$, IC95% 2.54-5.19), bajos de adiponectina ($OR_{T1}=2.49$, IC95% 1.740- 3.590) y la razón insulina/adiponectina elevada ($OR_{T3}=3.53$, IC95% 2.419-4.931). **Conclusiones:** Los niveles de adiponectina e insulina se encuentran asociados al RCM de forma independiente en población infantil mexicana. No hubo diferencia en la dirección y magnitud en cuanto a las posibilidades de desarrollar RCM con un mayor cociente insulina/adiponectina, comparado con lo observado en los niveles de insulina y adiponectina en la población. De manera que se sugieren más estudios sobre el papel la relación entre ambas hormonas y su asociación con RCM en población infantil.

Introducción

En años recientes, la prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiometabólicas (ECM) como la enfermedad cardiovascular (ECV) y la diabetes tipo 2 (DT2) ha aumentado progresivamente en muchos países de bajo y mediano ingreso (1–3).

Uno de los factores de riesgo de mayor importancia para el desarrollo de ECM es la obesidad (4–6) . Actualmente, México es uno de los primeros lugares a nivel mundial en obesidad infantil (4–6). El 33.2% de la población en edad escolar presenta sobrepeso u obesidad; esta cifra es de importancia debido a que aumenta conforme a la edad (7,8). La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad para adultos de 20 años y más es de

72.5%; la cifra prácticamente se duplica, por lo que representa un problema crítico a futuro para el sistema de salud mexicano (3,9–19).

Los factores de riesgo que comparten las ECM conforman al riesgo cardiometabólico (RCM) (16). Los principales factores de riesgo descritos en población infantil son: obesidad abdominal, dislipidemias, aumento de la presión arterial, hiperglucemia y resistencia a la insulina (RI). Sin embargo, también incluye factores dietéticos, tabaquismo, algunos antecedentes perinatales, actividad física, y antecedentes heredofamiliares de DT2, hipertensión u obesidad, entre otros (6,20,21).

La medición del RCM se realiza a través de la evaluación de cada factor de riesgo de forma independiente, o bien, de forma conjunta a través de herramientas clínicas como el Síndrome Metabólico (SM) y la escala continua de riesgo metabólico (5,13,16,22,23). Se han sugerido algunos parámetros químicos y antropométricos como nuevos elementos predictivos, entre los cuales se encuentran los biomarcadores proinflamatorios y antiinflamatorios, así como las medidas de RI (6,20,21).

La insulina destaca como la principal hormona anabólica en el organismo que promueve el almacén de elementos energéticos, facilitando el transporte de iones y metabolitos a través de la membrana celular. De esta manera, fomenta la síntesis de glucógeno, grasas y proteínas (24,25). La RI es un estado que se caracteriza por una disminución en la capacidad insulínica para estimular el uso de glucosa por los músculos y el tejido adiposo, así como la supresión de la producción de glucosa hepática (24,26–28).

El tejido adiposo parece jugar un papel clave en la patogénesis de la RI a través de varios metabolitos liberados, hormonas y citocinas que interfieren en distintos puntos de las vías de la acción de la insulina (24,29).

La adiponectina es la principal citocina y hormona antiinflamatoria producida por el tejido adiposo, con acción antiaterogénica, favoreciendo la activación de las principales vías de señalización de la insulina a través de sus proteínas de unión (19,30).

Diversos autores han sugerido que la adiponectina juega un papel importante en la fisiopatología del RCM a través de la sensibilización a la insulina (30–33). Sin embargo, la evidencia en población infantil no es concluyente. Por lo que este estudio pretende establecer una asociación entre ambas hormonas con el RCM en niños residentes de la Ciudad de México, y aportar información pertinente para la determinación del RCM y la prevención del desarrollo de ECM en población infantil (34–36).

Materiales y Métodos

Población y Diseño del Estudio

Se realizó un muestreo simple no probabilístico con información procedente del estudio transversal “Evaluación de la interacción entre el consumo de macronutrientes y el perfil de la microbiota del colon distal y su asociación con obesidad infantil”, el cual fue llevado a cabo de junio de 2011 a julio de 2013 con la aprobación de los comités de ética, bioseguridad e investigación del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).

A partir de una muestra inicial de 2637 niños, se seleccionaron 1265 individuos con los siguientes criterios de inclusión: niños de ambos sexos, de entre 6 y 12 años de edad, provenientes de los 4 puntos cardinales de la Ciudad de México, que contaran con asentimiento y consentimiento informado para uso futuro de información, mediciones bioquímicas y antropométricas completas, así como datos sobre dieta e historial clínico (37). Se excluyó a aquellos que al momento de la entrevista reportaran comorbilidades, ingesta de antibióticos 3 meses previos a la entrevista o un consumo implausible de energía de acuerdo al logaritmo de la adecuación de energía propuesta por el Instituto de Medicina de Estados Unidos (mayor a 3 desviaciones estándar) (38).

Mediciones

Antecedentes: Se aplicó un cuestionario validado y adaptado a la población, en el cual se recopiló información sociodemográfica, así como antecedentes clínicos y heredofamiliares.

Dieta: Se obtuvo información mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativo previamente validado (39). De acuerdo con la frecuencia reportada se calculó el consumo diario promedio en gramos de alimentos y posteriormente se obtuvo la ingesta energética total para cada individuo.

Actividad física: A todos los sujetos se le aplicó un cuestionario validado y adaptado para población infantil mexicana sobre actividad e inactividad física (40). Los resultados obtenidos se transformaron en equivalentes metabólicos (MET/hora/semana) mediante el software “Food Processor Nutrition and Fitness Analysis”, versión 12.0 (ESHA Research Inc. Oregon, Estados Unidos).

Antropometría y presión arterial: La talla, el peso, circunferencia de cintura (CC) y presión arterial se midieron por personal calificado, estandarizado mediante el método Habicht (41) y cegado a la hipótesis del estudio inicial. El índice de masa corporal (IMC) se calculó (kg/m^2) y clasificó en las categorías 'normal' y 'sobrepeso u obesidad' con base en los puntos de corte de los puntajes z de IMC para la edad establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (42).

La presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) se midieron acorde a criterios internacionales (55). Se utilizaron esfigmomanómetros de mercurio previamente calibrados y brazaletes estándares para la edad. El individuo permaneció sentado por un periodo mínimo de 5 minutos previos a la toma de presión, posteriormente se llevaron a cabo dos mediciones (con al menos 2 minutos de diferencia) y se obtuvo el promedio de ambas. El registro se realizó con una precisión de 2 mmHg.

Perfil cardiometabólico: Se tomó una muestra sanguínea por punción de la vena antecubital después de un ayuno de 12 horas. Se midieron los niveles de glucosa, colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos (Equipo Clinical Chemistry System ILAB 300 plus®). Todos los perfiles bioquímicos se determinaron de acuerdo a estándares internacionales (43,44).

RCM: Se utilizó la escala continua de riesgo cardiometabólico propuesta por Andersen *et al* (8) con base en los siguientes pasos:

1. Se construyeron puntajes z (residuos estandarizados) mediante la regresión lineal de cada uno de los siguientes factores de riesgo ajustados por edad y sexo: adiposidad medida con CC (45), triglicéridos, glucosa, PAS, PAD y HDL
2. El cálculo de la presión arterial media (PAM) se realizó a través de los residuos de PAS y PAD mediante la siguiente fórmula:

$$PAM = [(z-PAS - z-PAD*2) /3]$$

3. Se sumaron los puntajes z obtenidos:

$$\text{Puntaje z compuesto de RCM} = [z-CC + z-triglicéridos + PAM + z-glucemia + [z-HDL*-1]]$$

Se multiplicaron los puntajes z de HDL por -1 debido a la relación inversa que presenta con el RCM.

Se consideró que un mayor puntaje z compuesto implicaba mayor RCM por individuo.

Se dicotomizó la variable con el punto de corte de + 1 *desviación estándar* con el fin de identificar a los individuos con un conglomerado de factores de riesgo elevado (8).

Insulina y Adiponectina: La adiponectina (pg/ml) se cuantificó mediante la técnica de ensayo inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA, Peprotech®). Se realizó el monitoreo del ensayo a una longitud de onda de 405 nm con corrección de 650 nm. La medición de insulina (mUI/ml) se realizó con el equipo INMULITE®, por el método de quimioluminiscencia. La evaluación de la RI se realizó mediante el modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y el modelo homeostático de resistencia a la insulina con adiponectina (HOMA-AD), los cuales fueron calculados acorde a las siguientes fórmulas: $HOMA-IR = [glucemia (mmol/L) \times insulina \text{ en ayunas } (mU/L)] / 22.5$ (46) y $HOMA-AD = [glucemia \text{ en ayunas } (mmol/L) \times insulina \text{ ayunas } (mU/L)] / [adiponectina \text{ ayunas } (\mu g/ml)]$ (31). La relación entre insulina y adiponectina se calculó a través del cociente insulina/adiponectina.

Análisis Estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATA, versión 14.0 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos). Se utilizaron métodos estadísticos (Shapiro-Wilk) y gráficos para valorar normalidad en las variables de interés. Debido a que ninguna variable mostró distribución normal, se realizó un análisis descriptivo mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se reportó la mediana y los rangos intercuartil como medidas de tendencia central y dispersión. Para la comparación de grupos acorde a la presencia de RCM, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas y la prueba de χ^2 para variables categóricas. Se tomaron valores $p < 0.05$ como estadísticamente significativos. Debido a falta de puntos de corte para las variables independientes de adiponectina, insulina y el cociente insulina/adiponectina, se optó por su categorización en terciles de distribución.

La asociación entre el RCM y el cociente insulina/adiponectina se evaluó mediante modelos de regresión logística, donde se ajustó por los confusores potenciales: antecedentes heredofamiliares de DT2, sobrepeso u obesidad e hipertensión (6,47). Las variables colesterol y LDL, fueron retirados del modelo final para evitar casualidad reversa. Del mismo modo, dado que los factores sociodemográficos, la ingesta energética total y la actividad física no modificaron los estimadores, por lo que se retiraron del modelo final con el fin de obtener un modelo más parsimonioso.

Se realizó el análisis residual para evaluar la validez del modelo. Se verificaron los supuestos: bondad de ajuste (Prueba de Hosmer y Lemeshow), especificación (linktest) y multicolinealidad (Factor de Inflación de la Varianza) para los modelos finales.

Resultados

Un total de 1265 individuos de 6 a 12 años (658 niñas y 607 niños) fueron considerados para el análisis estadístico, con una mediana de 9 años de edad. Las características generales de la población de estudio acorde a la presencia de RCM son mostradas en la **Tabla 1**. La prevalencia de RCM en la población fue de 20.79%. Se encontraron diferencias significativas en todos los parámetros antropométricos y bioquímicos entre los individuos sin RCM con respecto a los que tuvieron RCM: IMC (17.71 vs. 23.69 $p < 0.001$), CC (61.4 cm vs. 77.6 cm $p < 0.001$), PAD (65 mmHg vs. 70 mmHg $p < 0.001$), PAS (95 mmHg vs. 105 mmHg $p < 0.001$), triglicéridos (72 mg/dL vs. 135 mg/dL $p < 0.001$), así como de niveles de colesterol (153 mg/dL vs. 165 mg/dL $p < 0.001$), HDL (53 mg/dL vs. 40 mg/dL $p < 0.001$) y LDL (97 mg/dL vs. 113 mg/dL). Los niños con RCM tuvieron una mayor concentración sérica de insulina (10.22 vs 5.22 $p < 0.001$), una menor concentración de adiponectina (4.74 vs. 5.14 $p < 0.001$) y un mayor puntaje en las medidas de RI (HOMA IR: 10.43 vs 20.27 $p < 0.001$; HOMA AD: 44.13 vs. 100.37 $p < 0.001$) comparado con los individuos sin RCM, así como un mayor cociente insulina/adiponectina (2.10 vs. 0.99 $p < 0.001$). Además, se observó una mayor proporción de antecedentes heredofamiliares de DT2 (16.35% vs. 9.69% $p < 0.002$) y antecedentes heredofamiliares de obesidad (20.15% vs. 15.18% $p < 0.027$).

La distribución de insulina, adiponectina y el cociente insulina/adiponectina por terciles acorde a la presencia de RCM es mostrada en la **Tabla 2**. Los resultados mostraron una mayor proporción de individuos con RCM en el tercil más alto de insulina (58.56% tercil III $p < 0.001$), mientras que los individuos sin RCM se sitúan en mayor proporción en los terciles más bajos (36.53% y 38.83% en tercil I y II respectivamente $p < 0.001$). En el caso de la adiponectina, se observó una mayor proporción de individuos con RCM en el tercil más bajo (47.17% tercil I $p < 0.001$). En cuanto al cociente insulina/adiponectina se observa una mayor frecuencia con RCM en el tercil más alto (28.56% $p < 0.001$) y una menor frecuencia de individuos sin RCM en los terciles más bajos (21.29% y 58.56% en tercil I y II respectivamente $p < 0.001$).

Los resultados obtenidos mediante modelos de regresión muestran que las posibilidades de desarrollar RCM en los niños con concentraciones elevadas de insulina fueron 3.6 veces las posibilidades de desarrollar RCM en los niños con concentraciones más bajas de esta hormona ($OR_{T3} = 3.63$, IC 95% 2.54-5.19). Por otro lado, se encontró que los niños con concentraciones bajas de adiponectina tuvieron 2.49 veces las posibilidades de desarrollar RCM que los niños con concentraciones altas de adiponectina ($OR_{T1} = 2.49$, IC95% 1.74-3.59). Sin embargo, se observa que el estimador del cociente insulina/adiponectina ($OR_{T3} = 3.54$, IC95% 2.49-4.91) no se modificó con respecto al de insulina (**Tabla 3**). Así mismo, no se observó asociación entre HOMA-AD y HOMA-IR con el RCM (datos no mostrados).

Discusión

En este estudio se encontró una asociación entre la presencia de RCM con una mayor concentración de insulina o una menor concentración de adiponectina estadísticamente significativos. Esto es consistente con la fisiopatología de estas hormonas descrita de forma independiente en el organismo (6,48–51). Sin embargo, la asociación de la relación adiponectina-insulina mediante el cociente insulina/adiponectina con el RCM no se modificó en dirección y magnitud con respecto a los estimadores de insulina y adiponectina.

Estos resultados sugieren que el cociente insulina/adiponectina no es una herramienta predictiva para el RCM. Aunque se ha reportado que la relación entre ambas hormonas contribuye a la sensibilidad de las herramientas para la medición del RCM (31,36,52,53), este estudio sugiere que los niveles de insulina por si solos representan una herramienta más sensible que los niveles de adiponectina o la relación entre ambas hormonas.

Nuestros resultados son consistentes con algunos autores que han sugerido la participación de ambas hormonas en el desarrollo del RCM (30,32,54–56).

La evaluación de la insulina en población infantil se ha realizado a través las medidas de RI, que reflejan el efecto de esta hormona en el desarrollo de los factores de RCM. Nuestros resultados son consistentes con Dos Santos *et al*, quienes reportaron una asociación del índice HOMA-IR con CC, IMC y HDL en individuos brasileños con RI comparados con aquellos sin RI (53). Ortega-Cortés *et al* reportaron en escolares mexicanos un índice HOMA-IR más alto y SM comparado a aquellos sin SM (57).

Finalmente, Ávila-Curiel *et al* reportaron un aumento en las posibilidades de desarrollar SM con un Índice HOMA-IR mayor a 3 en población infantil mexicana (53,57). De forma similar, en nuestros resultados se observa una asociación entre el tercil más alto de insulina con la presencia de RCM comparados con aquellos individuos sin RCM.

Diferentes estudios han reportado menores concentraciones de adiponectina en niños obesos comparados con sus homólogos con normopeso (Calcaterra *et al*; Kokova *et al*) (4,34,52,58–64). Además, se ha reportado una correlación de bajas concentraciones de adiponectina en población infantil caucásica y brasileña con la presencia del SM (Machado *et al*; Olza *et al*) (23,65). De modo similar, Klünder *et al* reportaron concentraciones de adiponectina menores en niños obesos con SM de origen mexicano y edad prepuberal (66). Este último reporte sugiere el uso de la adiponectina como marcador antiinflamatorio para monitorear la presencia de SM y su asociación con cada uno de los factores de riesgo que lo componen (66).

En un estudio realizado por Makni *et al* en población escolar turca, se midió la asociación entre adiponectina y RI con el índice HOMA-AD. Este reportó que el HOMA-AD fue la medida de RI más sensible en comparación al HOMA-IR y el índice adiponectina/leptina en los niños con SM (31). De forma similar, Gomes Domingos *et al* reportaron en población infantil brasileña, una asociación entre el índice HOMA-AD con la elevación de la presión arterial y disminución concentraciones de HDL en niños obesos comparados a no obesos (36). A diferencia de estos reportes, nosotros no encontramos asociación entre las medidas de RI (HOMA-AD y HOMA-IR) con el RCM. Esto se debe a que dichas medidas incluyen la glucemia. Del mismo modo, la escala de RCM utilizada en nuestro estudio incluye niveles séricos de glucosa (junto con adiposidad, presión arterial media, niveles séricos de triglicéridos y HDL), motivo por el cual se generó el cociente insulina/adiponectina como variable de exposición para no incurrir en colinealidad.

Como principal fortaleza del presente estudio, todos los datos fueron obtenidos por personal estandarizado que se encontró cegado a la hipótesis inicial, lo cual minimiza posibles errores de medición. Por otro lado, las limitaciones de este estudio son aquellas propias del diseño, por lo que no es posible evaluar causalidad y se requieren futuros estudios longitudinales para evaluarla.

Conclusiones

Los datos del presente estudio sugieren que el cociente insulina/adiponectina no es una medida efectiva para predecir el desarrollo RCM en población infantil mexicana. Sin embargo, se encontró una asociación significativa entre las concentraciones de insulina y adiponectina de forma independiente con la presencia de RCM. Estos resultados, aportan evidencia para el estudio oportuno de los factores de RCM en población infantil presuntamente sana con el fin de evitar el desarrollo de ECM en etapas posteriores de la vida.

Agradecimientos

AIB-G diseñó el estudio original; RFPDM llevo a cabo los análisis estadísticos; AIB-G y RFPDM escribieron los borradores iniciales; ALM, SBVDM SMG, IAG, y AIB-G contribuyeron a la a la elaboración del estudio. RFPDM y AIB-G son responsables del contenido final. Todos los autores han leído y aprobado el manuscrito. Agradecemos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo y financiamiento del proyecto original (CONACYT, SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT 2012 -180808, CONACYT SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT 2015 -262133), así como al equipo de la Unidad de Bioquímica-IMSS por su asistencia técnica en la determinación de los parámetros bioquímicos y al equipo de investigación del departamento de Epidemiología genética del Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas del INSP por la determinación de la insulina y adiponectina, así como aportes al proyecto.

Tabla 1. Características bioquímicas y clínicas de la población

Categorías	Total n=1265	Sin RCM n=1002	Con RCM n=263	Valor p*
Edad (años)	9(8,10)	8.9 (8,10)	9.1 (8,10)	0.23 ^b
Sexo (%)				0.59 ^b
Masculino vs. Femenino	47.98	78.58	21.41	
Categorías IMC (%)				<0.001^b
Normopeso	48.85	59.48	8.37	
Sobrepeso u Obesidad	51.15	40.52	91.63	
IMC (kg/m²)	18.69 (16.17, 21.88)	17.71 (15.82,20.35)	23.69 (20.89,26.8)	<0.001^a
Circunferencia de Cintura	76.1 (68.8, 84.65)	61.4 (55.4,68.7)	77.6 (70.4, 85.8)	<0.001^a
Presión Diastólica (mmHg)	67.5 (60, 70)	65 (60.73)	70 (70,76)	<0.001^a
Presión Sistólica (mmHg)	100 (90,105)	95 (90,100)	105 (100,110)	<0.001^a
Triglicéridos (mg/dL)	79 (60,110)	72 (56, 92)	135 (101, 181)	<0.001^a
Colesterol Total (mg/dL)	116(135,155)	153 (132,174)	165 (144,191)	<0.001^a
HDL (mg/dL)	100(85,118)	53 (45, 61)	40 (34, 48)	<0.001^a
LDL (mg/dL)	100(85,118)	97 (83, 114)	113 (94, 136)	<0.001^a
Insulina (mUI/mL)	2.4 (1.7,4.95)	5.22 (2.87, 8.75)	10.13 (5.44, 32.33)	<0.001^a
Adiponectina (μg/mL)	5.07(4.47,5.98)	5.14 (4.53, 6.17)	4.74 (4.23, 6.65)	<0.001^a
HOMA-IR	11.62(5.64,20.28)	10.43 (5.36, 17.27)	20.47(10.36, 35.10)	<0.001^a
HOMA-AD	49.94(22.86,93.24)	44.13(21.70,78.07)	100.37(45.99,176.91)	<0.001^a
Cociente Insulina /Adiponectina	1.11(0.51,2.03)	0.99(0.49,1.71)	2.10(0.96, 3.77)	<0.001^a
Ingesta Energética Total (kcal)	2060(1625,2548)	2061 (1625,2545)	2051(1603,2571)	0.754 ^a
Actividad física en tiempo libre (MET/semana)	341.25 (162.5,633.75)	339.37 (171.87,1335.62)	352 (135,1312.5)	0.68 ^a
AHF DT2				
Si	9.69%	69.29%	30.71%	<0.001
AHF HTA				
Si	15.18%	74.15%	25.85%	0.052
AHF Obesidad				
Si	52.44%	76.19%	20.81%	0.027

RCM: Riesgo cardiometabólico. HDL: Lipoproteína de alta densidad. LDL: Lipoproteína de baja densidad. HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina ("homeostatic model assessment") HOMA-AD: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina ("homeostatic model assessment") con adiponectina. AHF: Antecedentes Heredofamiliares en primer grado. Al menos un padre presenta el antecedente HTA: Hipertensión Arterial. DT2: Diabetes Tipo 2. Los datos se presentan con mediana y rango intercuartil para variables continuas y proporciones en variables categóricas. ^a Se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas y ^bprueba χ^2 para variables categóricas. * Se considerará estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$

Tabla 2. Distribución de insulina y adiponectina séricas por terciles en la población

Categorías	Sin RCM (n=1002)	Con RCM (n=263)	Valor p*
Insulina (mUI/%)			<0.0001
0-3.93 mUI/mL	36.53	21.29	
3.94-8.44 mUI/mL	36.83	20.15	
8.45-105.64 mUI/mL	26.65	58.56	
Adiponectina (%)			<0.0001
0-4.65 µg/mL	29.74	47.15	
4.66-5.73 µg/mL	33.94	31.18	
5.74-9.96 µg/mL	36.33	21.67	
Insulina/adiponectina (%)			<0.0001
0-0.71	36.43	21.67	
0.72-1.66	36.93	19.77	
1.67-49.38	26.65	58.56	

RCM: Riesgo cardiometabólico. Los datos se presentan en proporciones. Se utilizó la prueba χ^2 . * Se considerará estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$

Tabla 3. Asociación de Riesgo Cardiometabólico con el cociente insulina/adiponectina

Variable	RM	IC 95%	Valor p*
Insulina			-
0-3.93 mUI/mL	1	-	0.565
3.94-8.44 mUI/mL	0.885	0.584-1.341	<0.001
8.45-105.64 mUI/mL	3.634	2.542-5.194	
Adiponectina			<0.001
0-4.65 µg/mL	2.49	1.740- 3.590	0.14
4.66-5.73 µg/mL	1.33	0.909- 1.959	-
5.74-9.96 µg/mL	1	-	
Insulina/adiponectina			-
0-0.71	1	-	0.373
0.72-1.66	0.827	0.546-1.254	<0.001
1.67-49.38	3.454	2.419-4.931	-

RM: Razón de momios. Modelo de regresión logística ajustado por antecedentes heredofamiliares de: diabetes tipo 2, obesidad e hipertensión. * Se considerará estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$

Bibliografía

1. OMS. Sobrepeso y obesidad infantiles. Organización Mundial de la Salud. 2016
2. UNICEF. Salud y Nutrición- Infancia y salud. 2014.
3. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
4. Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, Michalek RD, Watkins SM, Isganaitis E, *et al.* Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity*. 2014
5. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol*. 2008. 7(1):17.
6. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, *et al.* Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood. *JAMA*. 2003. 290(17):2277.
7. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, *et al.* Utility of Childhood BMI in the Prediction of Adulthood Disease: Comparison of National and International References. *Obes Res*. 2005;13(6):1106–15.
8. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):198-205.
9. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 1998; 338(23):1650–6.
10. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. (ENSANUT MC 2016). Instituto Nacional de Salud Pública. 2016. 151 p.
11. Secretaria de Salud. Declaratoria de Emergencia Epidemiológica. 2016
12. Juonala M, Singh GR, Davison B, van Schilfgaarde K, Skilton MR, Sabin MA, *et al.* Childhood metabolic syndrome, inflammation and carotid intima-media thickness. The Aboriginal Birth Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2016; 203:32–6.
13. Andersen LB, Lauersen JB, Brønd JC, Anderssen SA, Sardinha LB, Steene-Johannessen J, *et al.* A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res*. 2015;2015.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. 12-7486A. USA; 2012.
15. Achari A, Jain S. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321.
16. CONVERGE G. Diagnóstico y tratamiento del riesgo cardiometabólico. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(15):588–96.

17. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V, et al. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: una reflexión. *Salud Publica Mex.* 2008;50(6):530–47.
18. Secretaría de Salud. Diagnóstico Programa Presupuestario: U008 Prevención y Control del sobrepeso, obesidad y diabetes. Mexico; 2013.
19. Chen S-J, Yen C-H, Huang Y-C, Lee B-J, Hsia S, Lin P-T. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. Doherty TM, editor. *PLoS One.* 2012;7(9): e45693.
20. Logue J, Sattar N. Obesity in Children and Future Cardiometabolic Risk. *Diabetes Care.* 2010;33(12).
21. Debnath M, Agrawal S, Agrawal A, Dubey GP. Metaflammatory responses during obesity: Pathomechanism and treatment. *Ob Res Clin Pract.* 2016;103–13.
22. Hesse MB, Young G, Murray RD, Hayman L, Lustig R, McCrindle B. Evaluating health risk using a continuous metabolic syndrome score in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):628–47.
23. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Valle M, et al. A Continuous Metabolic Syndrome Score is Associated with Specific Biomarkers of Inflammation and CVD Risk in Prepubertal Children. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66:72–9.
24. Johnson AMF, Olefsky JM. The Origins and Drivers of Insulin Resistance. *Cell.* 2013;152(4):673–84.
25. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(1): S67-74.
26. Ronald Kahn C. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction. *Metabolism.* 1978;27(12):1893–902.
27. Martínez B, Maldonado H, López A. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011;68(5):397–404.
28. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol.* 2015 Sep;45(9):2446–56.
29. Bajaj M. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(3):311–23.
30. Elissondo N, Rosso LG, Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2008;42(1):17–33.
31. Makni E, Moalla W, Lac G, Aouichaoui C, Cannon D, Elloumi M, et al. The Homeostasis Model Assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(1):26–33.
32. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005;124(10):388–95.

33. Hung YJ, Chu NF, Wang SC, Hsieh CH, He CT, Lee CH, *et al.* Correlation of plasma leptin and adiponectin with insulin sensitivity and β -cell function in children: the Taipei Children Heart Study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(12):1582–7.
34. Portuguesa De Cardiologia R, Pires A, Martins P, Pereira AM, Marinho J, Silva PV, *et al.* Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: Correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. *Rev Port Cardiol.* 2014; 33(11):691–7.
35. Mantovani RM, Rocha NP, Magalhães DM, Barbosa IG, Teixeira AL, Simões e Silva AC. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(6):624–30.
36. Gomes Domingos AL, Luiz Lins Machado-Coelho G, Pinheiro Volp AC, Luiz Pereira de Oliveira F, Santana Caldas I, Nascimento de Freitas S. Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. *Nutr Hosp.* 2014;30(1):66–74.
37. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes. The National Academies Press. 2005: 13-1331.
38. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington, D.C: National Academies Press; 2005.
39. Galván-Portillo M, Torres-Sánchez L, Hernández-Ramírez RU A-LM. Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos para Estimación de Ingestión de Folato en México. *Salud Publica Mex.* 2011;53(3):237–46.
40. Hernández B, Gortmaker SL, Laird NM, Colditz GA, Parra-Cabrera S, Peterson KE. Validez y reproducibilidad de un cuestionario de actividad e inactividad física para escuela de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex.* 2000;42(4):315–23.
41. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Reimpr del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana.* 1974;76(5):375–84.
42. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. *WHO Child Growth Standards.* 2013;2006.
43. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, *et al.* 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014; 129.
44. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Arch Intern Med.* 2002;(6):284.
45. López-González D, Miranda-Lora A, Klünder-Klünder M, Queipo-García G, Bustos-Esquível M, Paez-Villa M, *et al.* Diagnostic performance of waist circumference measurements for predicting cardiometabolic risk in Mexican children. *Endocr Pract.* 2016;22(10):1170–6.
46. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487–95.
47. Van Vliet M, Van der Heyden JC, Diamant M, Von Rosenstiel IA, Schindhelm RK, Aanstoot HJ, *et al.* Overweight is highly prevalent in children with type 1

- diabetes and associates with cardiometabolic risk. *J Pediatr.* 2010;156(6):923–9.
48. Fudim M, Zalawadiya S, Patel DK, Egolum UO, Afonso L. The metabolic syndrome, coronary artery calcium score and cardiovascular risk reclassification. *Int J Cardiol.* 2016; 204:81–2.
 49. Bridger T. Childhood obesity and cardiovascular disease. *Paediatr Child Health.* 2009;14(3):177–82.
 50. Mansour M, Nassef YE, Shady MA, Aziz AA, Malt HA El. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in Obese Adolescent. *J Med Sci.* 2016;4(1):118–21.
 51. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of Childhood Obesity to Coronary Heart Disease Risk Factors in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2001;108(3):712–8.
 52. Sullara Vilela B, Carolina Junqueira Vasques A, Soares Lara Cassani R, Costa Forti A, Carlos Pareja J, Antonio Tambascia M, et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Plos One.* 2016 4; 11(8): e0158751.
 53. Monica Cristina dos Santos Romualdo &&, José de Nóbrega F, Arlete Meil Schimith Escrivão M. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2014; 90(6):600–7.
 54. Gilcampos M. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004;23(5):963–74.
 55. Achari A, Jain S. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1321.
 56. Cizmecioglu FM *et al.* Association of Adiponectin, Resistin and High Sensitive CRP level with the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. 2009; 117(10):622-7.
 57. Ortega-Cortés R, Hurtado-López EF, López-Beltrán AL, Trujillo-Trujillo XAR, Tlacuilo-Parra JA, Colunga-Rodríguez C. Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52:48–56.
 58. Calcaterra V, de Amici M, Klersy C, Torre C, Brizzi V, Scaglia F, *et al.* Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta Biomed l'Ateneo Parm.* 2009;80(2):117–23.
 59. Shaibi GQ, Cruz ML, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Lane CJ, Kelly LA, et al. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1809–13.
 60. Liu Y-L, Liang H-R, Liu H-T, Li S-Y, Zhou Y, Cheng H-L, *et al.* Association of Serum Adiponectin Levels with Artherosclerosis and the Metabolic Syndrome in Obese Children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(8):743–51.
 61. Francischetti EA, Celoria BMJ, Duarte SFP, da Silva EG, Santos IJ, Cabello PH, et al. Hypoadiponectinemia is associated with blood pressure increase in obese insulin-resistant individuals. *Metabolism.* 2007; 56(11):1464–9.
 62. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *An Pediatr.* 2013;78(3).

63. Oizumi T, Daimon M, Saitoh T, Kameda W, Yamaguchi H, Ohnuma H, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population The Funagata Study. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2015–20.
64. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, Eun SH, Woo CW, Yoon SY, et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(1):23–9.
65. Machado L, Macías-Tomei C, Mejías A, Sparano A, Arias Gómez A. Consulta de detección temprana de factores de riesgo cardiometabólico en pediatría. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2013;76(2):79–84.
66. Klünder-Klünder M, Flores-Huerta S, Garcia-Macedo R, Peralta-Romero J, Cruz M. Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health*. 2013; 13:88.