

L'ÀCID ÚRIC, EL GREIX PERIRENAL I LA MIDA RENAL COM A NOUS MARCADORS DE RISC CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓ PEDIÀTRICA SANA

José María Martínez-Calcerrada

Per citar o enllaçar aquest document:

Para citar o enlazar este documento:

Use this url to cite or link to this publication:

<http://hdl.handle.net/10803/675981>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Institut
d'Investigació
Biomèdica
de Girona
Dr. Josep Trueta



TESI DOCTORAL

**L'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal com a nous
marcadors de risc cardiovascular en població pediàtrica sana**

José María Martínez-Calcerrada

2022



TESI DOCTORAL

**L'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal com a nous
marcadors de risc cardiovascular en població pediàtrica sana**

José María Martínez-Calcerrada

2022

Programa de doctorat en en Biologia molecular, Biomedicina i Salut.

Tesi dirigida per:

Dra. Judit Bassols Casadevall

Dr. Abel López-Bermejo

Memòria per optar al títol de doctor per la Universitat de Girona



La Dra. Judit Bassols Casadevall, de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI)
i el Dr. Abel López Bermejo, de l'Hospital Dr. Josep Trueta de Girona,

DECLAREM:

Que el treball titulat "L'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal com a nous marcadors de risc cardiovascular en població pediàtrica sana" que presenta José María Martínez-Calcerrada Collell per a l'obtenció del títol de doctor, ha estat realitzat sota la nostra direcció.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signem aquest document.

Dra. Judit Bassols Casadevall

Dr. Abel López-Bermejo

Girona, [data]

AGRAÏMENTS

Dice el refranero popular que “es de bien nacido ser agradecido”. Por lo tanto, me gustaría en este apartado agradecer a todas aquellas personas que de una u otra forma, me han ayudado a realizar este trabajo.

En primer lugar, sé que es costumbre en estos apartados agradecer a los directores de tesis por su inestimable ayuda. Desconozco cuánto de esos agradecimientos se corresponden a la realidad. Lo que sí tengo claro es que, en mi caso, este trabajo nunca habría salido adelante sin la ayuda de mis directores.

Així que des d'aquí, Judit i Abel, vull agrair-vos no només la quantitat de la vostra ajuda, en la que per molt que us enviés per llegir, mai he hagut d'esperar una resposta vostra, sinó també per la qualitat d'aquesta. Els teus comentaris i anàlisis del que anava escrivint, sempre han estat encertats, crítics, carinyosos... genials com només tu saps ser-ho. I sempre has sabut situar-te en aquesta “zona de desenvolupament pròxim” en la que em produïes pressió per treballar sense mai haver arribat a agobiar-me: sempre ha sigut, és i serà un luxe treballar amb tu.

No només ets culpable de que aquest treball hagi vist la llum, si no també del professional que soc a dia d'avui: de veritat, gràcies.

En segon lloc, m'agradaria agrair a totes aquelles persones, amic/es de IDIBGI: Ariadna, Berta i Gemma, gràcies per formar part d'aquest equip i per la vostra gran tasca. Sense les vostres aportacions seria tot molt més difícil.

Mis amigos de toda la vida que han estado “metiéndome presión” para acabar este trabajo, siempre con buen humor y mucho cariño: Luis, Pol, Josep Maria, Imma, Josep, Mariona, Pau, Xavi, Toni, Quim no tengo palabras...

En tercer lugar, a mi familia, Maite y Jose Mari por ese soporte y amor incondicional que siempre me han dado para poder hacer lo que me ilusionaba sin cuestionarme.

A mi padre, a mi madre y a mi hermana, por vuestra paciencia ya que siempre habéis creído en mí. Gracias a ellos, soy lo que soy y quien soy.

Y por último a mi tío, Presidente de la Academia de Doctores de España, que seguro que le hubiera gustado oír a su sobrino en directo.

A todos-as vosotros-as, ¡mil gracias!

LLISTA D'ABREVIATURES

ADN:	àcid desoxiribonucleic
ALT:	alanina amino transferasa
ANCOVA:	anàlisi de covariància
ANOVA:	anàlisi de variància
APM:	alt pes molecular
ARN:	àcid ribonucleic
CV:	cardiovascular
CV:	coeficient de variació
ELISA:	assaig d'immunoabsorció lligat a enzims
GGT:	gama glutamil transferasa
GIMc:	gruix íntima-mitjana carotídia
HDL:	lipoproteïnes d'alta densitat
HOMA-IR:	índex insulinoresistència
IMC:	índex de massa corporal
LDL:	lipoproteïnes de baixa densitat
MCP-1:	proteïna quimioattractant-1 de monòcits
OMS:	organització mundial de la salut
PCR:	proteïna C-reactiva
RAAS:	sistema renina-angiotensina-aldosterona
RCV:	risc cardiovascular
SEM:	error estàndard de la mitjana
SDS:	"standard deviation score"
TA:	tensió arterial
TAD:	tensió arterial diastòlica
TAS:	tensió arterial sistòlica
TFG:	taxa de filtració glomerular
TNF- α :	factor de necrosi tumoral- α
VIH:	virus immunodeficiència humana

ÍNDIX DE FIGURES

- Figura 1.** Reducció de la llum vascular per efecte de l'aterosclerosi.
- Figura 2.** Evolució de les plaques d'aterosclerosi.
- Figura 3.** Estructura de la paret arterial.
- Figura 4.** Mesura del GIMc mitjançant ecografia.
- Figura 5.** Percentils d'IMC en nens i nenes entre 0 i 20 anys.
- Figura 6.** Prevalença del sobrepès i l'obesitat en diferents països d'Europa.
- Figura 7.** Mecanismes implicats en el vincle entre l'augment de tensió arterial i l'aterosclerosi.
- Figura 8.** Conseqüències de la resistència a la insulina.
- Figura 9.** Relació entre lípids circulants i desenvolupament d'aterosclerosi.
- Figura 10.** Ruta de formació de l'àcid úric.
- Figura 11.** Distribució del teixit adipós blanc en el cos humà.
- Figura 12.** La funció endocrina del teixit adipós.
- Figura 13.** Vasos sanguinis, circulació limfàtica i innervació del greix perirenal.
- Figura 14.** Característiques anatòmiques del greix perirenal i les estructures del voltant.
- Figura 15.** Parts anatòmiques d'un tall transversal de la regió del ronyó.
- Figura 16.** Morfologia renal general.
- Figura 17.** Determinació ecogràfica del GIMc.
- Figura 18.** Determinació ecogràfica del greix subcutani i preperitoneal.
- Figura 19.** Determinació ecogràfica de la mida renal i el greix perirenal.
- Figura 20.** Determinació ecogràfica del greix intraabdominal.
- Figura 21.** Determinació ecogràfica de la longitud renal.
- Figura 22.** Associació entre l'àcid úric i el GIMc segons les categories d'IMC.
- Figura 23.** Associació entre l'àcid úric i el GIMc segons les categories de greix preperitoneal.
- Figura 24.** Quantitat de greix perirenal, preperitoneal, intraabdominal i subcutani en els diferents grups d'estudi segons categories de IMC-SDS.
- Figura 25.** Associació entre el greix perirenal i el GIMc segons les categories d'IMC-SDS.
- Figura 26.** Associació entre el greix perirenal i l'adiponectina d'APM segons les categories d'IMC-SDS.
- Figura 27.** Associació de la longitud i volum renal amb GIMc i TAS segons les categories d'IMC-SDS.
- Figura 28.** Mecanisme d'actuació de l'àcid úric sobre la regulació dels components de la malaltia cardiovascular.

Figura 29. Mecanisme d'actuació del greix perirenal sobre la regulació del sistema cardiovascular.

Figura 30. Mecanisme d'actuació de la mida renal sobre la regulació del risc cardiovascular.

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1. Valors de GIMc segons l'edat.

Taula 2. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats.

Taula 3. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 4. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats separats segons categories de greix preperitoneal.

Taula 5. Coeficients de correlació entre l'àcid úric i les variables d'estudi en tots els subjectes estudiats.

Taula 6. Model lineal multivariant amb el GIMc com a variable dependent en tots els subjectes estudiats.

Taula 7. Coeficients de correlació entre l'àcid úric i les variables d'estudi en els subjectes estudiats separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 8. Interacció de l'IMC en l'associació entre l'àcid úric i el GIMc en els subjectes estudiats mitjançant un anàlisi d'ANCOVA.

Taula 9. Model lineal multivariant amb el GIMc com a variable dependent en els subjectes estudiats separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 10. Coeficients de correlació entre l'àcid úric i les variables d'estudi en els subjectes estudiats separats segons categories de greix preperitoneal.

Taula 11. Interaccions de l'IMC i el greix preperitoneal en l'associació entre l'àcid úric i el GIMc en els subjectes estudiats mitjançant anàlisi d'ANCOVA.

Taula 12. Model lineal multivariant amb el GIMc com a variable dependent en els subjectes estudiats separats segons categories de greix preperitoneal.

Taula 13. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats.

Taula 14. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 15. Coeficients de correlació entre el greix perirenal i les variables d'estudi en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 16. Coeficients de correlació entre el GIMc i els dipòsits de greix en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 17. Model lineal multivariant amb el GIMc com a variable dependent en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 18. Model lineal multivariant amb l'adiponectina d'APM com a variable dependent en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 19. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats.

Taula 20. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 21. Coeficients de correlació entre la mida renal (longitud i volum) i les variables d'estudi en tots els subjectes estudiats.

Taula 22. Coeficients de correlació entre factors de RCV (GIMc i TAS) i la mida renal (longitud i volum) en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 23. Model lineal multivariant amb el GIMc i la TAS com a variables dependents en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

Taula 24. Model lineal multivariant amb el GIMc i la TAS com a variables dependents i els paràmetres renals (longitud renal, volum renal i greix perirenal) com a variables independents en els tots els subjectes estudiats.

INDEX

LLISTA D'ABREVIATURES	i
ÍNDEX DE FIGURES	ii
ÍNDEX DE TAULES	iv
RESUM	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓ.....	9
1.1. Malaltia cardiovascular	10
1.1.1. Aterosclerosi	10
1.1.2. Gruix íntima-mitjana carotídia	11
1.2. Factors de risc cardiovascular.....	13
1.2.1. Obesitat	14
1.2.2. Hipertensió	16
1.2.3. Resistència a la insulina	17
1.2.4. Dislipèmia	19
1.3. Àcid Úric	20
1.3.1. Conceptes generals	20
1.3.2. Àcid úric i RCV	21
1.4. Teixit adipós	21
1.4.1. Conceptes generals.....	21
1.4.2. Funció endocrina del teixit adipós.....	23
1.4.3. El greix perirenal.....	24
1.4.4. Greix abdominal i RCV.....	26
1.4.5. Greix perirenal i RCV.....	26
1.5. Morfologia i funció renal	27
1.5.1. Conceptes generals.....	27
1.5.2. Mida renal i RCV	28
2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	29
3. MATERIAL I MÈTODES	31
3.1. Disseny de l'estudi	32
3.2. Individus subjectes a estudi	32
3.2.1. Criteris d'inclusió	32

3.2.2. Criteris d'exclusió	32
3.3. Consideracions ètiques	32
3.4. Variables clíniques	33
3.5. Variables de laboratori	33
3.5.1. Elaboració d'una seroteca i una plasmoteca.....	33
3.5.2. Anàlisi general	34
3.6. Ecografia d'alta resolució	34
3.7. Tractament i anàlisi estadística de les dades	38
4. RESULTATS	40
4.1. Resultats objectiu 1: Àcid úric i RCV en nens prepuberals sans	41
4.1.1. Variables clíniques i analítiques de la població d'estudi	41
4.1.2. Associacions de l'àcid úric amb paràmetres clínics, analítics i ecogràfics....	45
4.1.3. Modulació per l'IMC.....	46
4.1.4. Modulació pel greix preperitoneal	49
4.2. Resultats objectiu 2: Greix perirenal i RCV en nens prepuberals sans.....	53
4.2.1. Variables clíniques i analítiques de la població d'estudi.....	53
4.2.2. Associacions del greix perirenal amb paràmetres clínics, analítics i ecogràfics	55
4.2.3. Associacions dels dipòsits de greix amb el GIMc.....	56
4.2.4. Relació entre greix perirenal, GIMc i adiponectina d'APM.....	58
4.3. Resultats objectiu 3: Mida renal i RCV en nens prepuberals sans.....	60
4.3.1. Variables clíniques i analítiques de la població d'estudi.....	60
4.3.2. Associacions de la mida renal amb paràmetres clínics, analítics i ecogràfics.....	60
4.3.3. Relació entre mida renal, greix perirenal i RCV.....	66
5. DISCUSSIÓ	67
5.1. Discussió objectiu 1: Àcid úric i RCV en nens prepuberals sans.....	68
5.2. Discussió objectiu 2: Greix perirenal i RCV en nens prepuberals sans.....	70
5.3. Discussió objectiu 3: Mida renal i RCV en nens prepuberals sans.....	73
5.4. Discussió general.....	75
6. CONCLUSIONS	81
7. BIBLIOGRAFIA	84

RESUM

Malgrat els notables avenços de les últimes dècades en la promoció de la salut, la malaltia cardiovascular segueix essent la principal causa de mort a tot el món, i l'obesitat hi contribueix de manera creixent. Tot i que la malaltia arterioscleròtica no apareix clínicament fins a l'edat adulta, estudis epidemiològics i dades d'autòpsies han demostrat que el procés arterioscleròtic, evidenciat per canvis funcionals i morfològics dels vasos sanguinis, comença en la infància. El coneixement actual sobre els efectes de l'exposició a llarg termini a factors de risc i la preocupació per l'epidèmia d'obesitat en l'edat pediàtrica ha propiciat una certa urgència per a la identificació de noves estratègies de prevenció primària durant la infància. La recerca en adults ha aportat informació sobre nous marcadors de risc cardiovascular, com l'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal, que poden ajudar a la predicció, identificació i avaluació de la malaltia arterioscleròtica. La relació d'aquests marcadors amb la malaltia arterioscleròtica i el risc cardiovascular en l'edat pediàtrica és desconeguda.

Aquest treball pretén identificar nous marcadors de fàcil determinació i aplicació que puguin ajudar a l'avaluació clínica i a la prevenció de malalties cardiovasculars en la població pediàtrica. Concretament s'estudiarà la relació de l'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal amb el gruix íntima-mitjana carotídia (GIMc; marcador d'aterosclerosi subclínica) i amb factors de risc cardiovascular clàssics en nens prepuberals sans amb diversos graus d'obesitat.

Per a tal fi, s'ha realitzat un estudi transversal en 702 nens caucàsics prepuberals sans, 374 nens i 328 nenes, d'edat mitjana 8.3 anys (418 amb pes normal, 142 amb sobrepès i 142 amb obesitat). De tots ells s'han obtingut dades clíniques [edat, sexe, pes, alçada, índex de massa corporal (IMC), massa grassa, perímetre cintura, tensió arterial sistòlica (TAS) i diastòlica (TAD)], dades analítiques [glucosa, insulina, proteïna C-reactiva (PCR), adiponectina d'alt pes molecular (APM) i lípids], i dades ecogràfiques [GIMc, greix perirenal, preperitoneal, intraabdominal i subcutani]. En un subgrup de 359 nens s'han determinat també els nivells d'àcid úric sèric i en un subgrup de 515 s'ha mesurat el volum i longitud renal.

Els nostres resultats mostren que els nivells d'àcid úric s'associen positivament amb diversos factors de risc cardiovascular i aquestes associacions estan modulades per l'IMC i el greix preperitoneal. Els nens amb major IMC o major greix preperitoneal presenten majors nivells d'àcid úric i major GIMc i l'associació entre aquestes variables és molt significativa. Per altre banda, el greix perirenal s'associa positivament amb diversos factors de risc cardiovascular i, en nens amb sobrepès i obesitat, és l'únic dipòsit de greix abdominal que mostra associacions

independents amb el GIMc. El greix perirenal també és l'únic dipòsit de greix que mostra associacions independents amb l'adiponectina d'APM en nens amb obesitat. La longitud i el volum renal també s'associen positivament amb diversos factors de risc cardiovascular i mostren associacions independents amb el GIMc i la TAS en nens amb obesitat.

Podem concloure que els nivells d'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal s'associen amb diversos factors de risc cardiovasculars, especialment en nens amb sobrepès i obesitat, i per tant, poden representar un paràmetre útil per avaluar el risc cardiovascular i l'aparició de malaltia arterioscleròtica en la població pediàtrica sana.

RESUMEN

A pesar de los notables avances en la promoción de la salud durante las últimas décadas, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo, en la cual la obesidad contribuye de manera creciente. Aunque la enfermedad arteriosclerótica no aparece clínicamente hasta la edad adulta, estudios epidemiológicos y datos de autopsias han demostrado que el proceso aterosclerótico, evidenciado por cambios funcionales y morfológicos de los vasos sanguíneos, comienza en la infancia. El conocimiento actual sobre los efectos de la exposición a largo plazo a factores de riesgo y la preocupación por la epidemia de obesidad en la edad pediátrica ha propiciado una cierta urgencia para la identificación de nuevas estrategias de prevención primaria durante la infancia. La investigación en adultos ha aportado información sobre nuevos marcadores de riesgo cardiovascular, como el ácido úrico, la grasa perirenal y el tamaño renal, que pueden ayudar a la predicción, identificación y evaluación de la enfermedad arteriosclerótica. La relación de estos marcadores con la enfermedad aterosclerótica y el riesgo cardiovascular en la edad pediátrica es desconocida.

Este trabajo pretende identificar nuevos marcadores de fácil determinación y aplicación que puedan ayudar a la evaluación clínica y la prevención de la enfermedad cardiovascular en la población pediátrica. Concretamente se estudiará la relación del ácido úrico, la grasa renal y el tamaño renal con el *grossor* íntima media carotídea (GIMc; marcador de aterosclerosis subclínica) y factores de riesgo cardiovascular clásicos en niños prepuberales sanos.

Para tal fin, se ha realizado un estudio transversal en 702 niños caucásicos prepuberales sanos, 374 niños y 328 niñas, de edad media 8.3 años (418 con peso normal, 142 con sobrepeso y 142 con obesidad). En todos ellos se han obtenido datos clínicos [edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal (IMC), masa grasa, perímetro cintura, tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD)], datos analíticos [glucosa, insulina, proteína C-reactiva (PCR), adiponectina de alto peso molecular (APM) y lípidos], y datos ecográficos [GIMC, grasa perirrenal, preperitoneal, intraabdominal y subcutánea]. En un subgrupo de 359 niños se han determinado también los niveles de ácido úrico sérico y en un subgrupo de 515 se ha medido el volumen y longitud renal.

Nuestros resultados muestran que los niveles de ácido úrico se asocian positivamente con varios factores de riesgo cardiovascular y estas asociaciones están moduladas por el IMC y la grasa preperitoneal. Los niños con mayor IMC o mayor grasa preperitoneal presentan mayores niveles de ácido úrico y mayor GIMc y la asociación entre estas variables es muy significativa. Por otro lado, la grasa perirrenal se asocia positivamente con varios factores de riesgo cardiovascular, y

en niños con sobrepeso y obesidad, es el único depósito de grasa abdominal estudiado que muestra asociaciones independientes con el GIMc. La grasa perirrenal también es el único depósito de grasa que muestra asociaciones independientes con la adiponectina de APM en niños con obesidad. La longitud y el volumen renal también se asocian positivamente con varios factores de riesgo cardiovascular y muestran asociaciones independientes con el GIMc y la TAS en niños con obesidad.

Podemos concluir que los niveles séricos de ácido úrico, la grasa perirenal y el tamaño renal se asocian con varios factores de riesgo cardiovasculares, especialmente en niños con sobrepeso y obesidad, y por tanto, pueden representar un parámetro útil para evaluar el riesgo cardiovascular y la aparición de enfermedad aterosclerótica en la población pediátrica sana.

ABSTRACT

Despite notable advances in health promotion over the past decades, cardiovascular disease remains the leading cause of death worldwide, with obesity being a rising contributor of it. Although atherosclerotic disease does not become clinically apparent until adulthood, epidemiological studies and autopsy data have shown that the atherosclerotic process, as evidenced by functional and morphological changes in the heart and blood vessels, begins in early childhood. Increased appreciation of the effects of long-term exposure to risk factors and concern about the epidemic of pediatric obesity has prompted some urgency in identifying new primary prevention strategies during childhood. Research in adults has provided insights into new markers of cardiovascular risk, such as uric acid, perirenal fat, and renal size, which may help in the prediction, identification, and assessment of atherosclerotic disease. However, the relationship of these markers with atherosclerotic disease and cardiovascular risk in pediatric age is unknown.

We aimed to identify novel markers that can be easily assessed and used in the clinical evaluation and early prevention of cardiovascular disease in the pediatric population. The relationship of uric acid, perirenal fat and renal size with carotid intima-media thickness (cIMT; a marker of subclinical atherosclerosis) and classical cardiovascular risk factors in healthy prepubertal children will be studied.

A cross-sectional study was performed on 702 healthy prepubertal Caucasian children, 374 boys and 328 girls, with a mean age of 8.3 years (418 with normal weight, 142 with overweight and 142 with obesity). Clinical [age, sex, weight, height, body mass index (BMI), fat mass, waist circumference, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure], analytical [glucose, insulin, C-reactive protein (CRP), high molecular weight (HMW) adiponectin and lipids], and ultrasound data [cIMT, perirenal, preperitoneal, intraabdominal and subcutaneous fat] were obtained in all children. In a subgroup of 359 children serum uric acid levels were determined and in a subgroup of 515 renal length and volume were measured.

Our results show that uric acid is positively associated with various cardiovascular risk factors and these associations are modulated by BMI and preperitoneal fat. Children with higher BMI or more preperitoneal fat have the highest values of serum uric acid and cIMT and showed the strongest correlations between both parameters. By the other hand, perirenal fat is positively associated with various cardiovascular risk factors and, in overweight and children with obesity, is the main abdominal fat depot that shows independent associations with cIMT. Perirenal fat is also the only fat depot showing independent associations with HMW-adiponectin in children

with obesity. Renal length and volume are also positively associated with various cardiovascular risk factors and show independent associations with cIMT and SBP in children with obesity.

In conclusion, serum uric acid levels, perirenal fat, and kidney size are associated with various cardiovascular risk factors, especially in children with overweight and obesity, and may thus represent useful parameters for assessing cardiovascular risk and the onset of atherosclerotic disease in healthy children.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. MALALTIA CARDIOVASCULAR

Les malalties cardiovasculars son aquelles malalties que afecten a les artèries del cor i de la resta de l'organisme, principalment artèries cerebrals, renals i perifèriques dels membres inferiors. Les més importants son l'infart de miocardi i l'accident cerebrovascular (trombosis, embòlia i hemorràgia cerebral) i estan relacionades amb el procés de desenvolupament de l'aterosclerosi [1].

La probabilitat que té un individu de patir una malaltia cardiovascular en un determinat termini de temps, habitualment 10 anys, es coneix com a risc cardiovascular (RCV) i depèn del nombre de factors de risc que tingui cada individu [1]. Les malalties cardiovasculars habitualment són greus i constitueixen la principal causa de mort en els països desenvolupats [2].

1.1.1. ATEROSCLEROSI

L'aterosclerosi és un procés inflamatori crònic difús que afecta a la paret de les artèries al llarg de la vida, i provoca que aquestes s'endureixin i perdin la seva flexibilitat [3]. Clínicament el risc de l'aterosclerosi està relacionat amb la reducció progressiva de la llum vascular (**Figura 1**) i la formació de trombus provocats pel desprendiment de les plaques d'ateroma, que són lesions de la paret dels vasos degudes a l'acumulació de lípids. En el cas d'afectar a les artèries coronàries es produeix l'infart de miocardi, en el cas d'afectar-se les artèries cerebrals es produeix un infart cerebral i quan afecta a les artèries perifèriques de les cames parlem de claudicació intermitent [4].

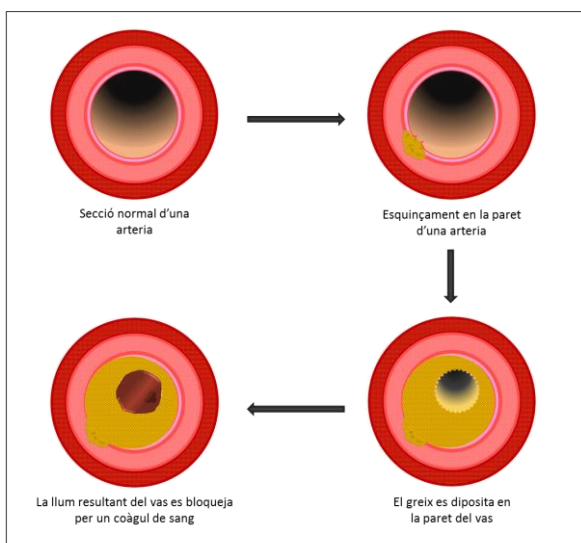


Figura 1: Reducció de la llum vascular per efecte de l'aterosclerosi. (Realitzada per l'autor)

El procés arterioscleròtic es desenvolupa en diverses fases (**Figura 2**). Aquest comença amb l'acumulació extracel·lular de lípids, com el colesterol, a la capa íntima de l'artèria, i produeix una placa que progressivament provoca la desestructuració de la resta de capes arterials, capes mitjana i adventícia. La secreció de mediadors inflamatoris i la producció de metaloproteases debiliten la càpsula externa de la placa. La ruptura o erosió de la placa produeix adhesió, activació i agregació de les plaquetes, la qual condueix a la formació del trombus ric en plaquetes que s'estén per la llum vascular [5]. Al llarg de tot aquest procés també hi ha un acumulació de calci de manera progressiva [6].

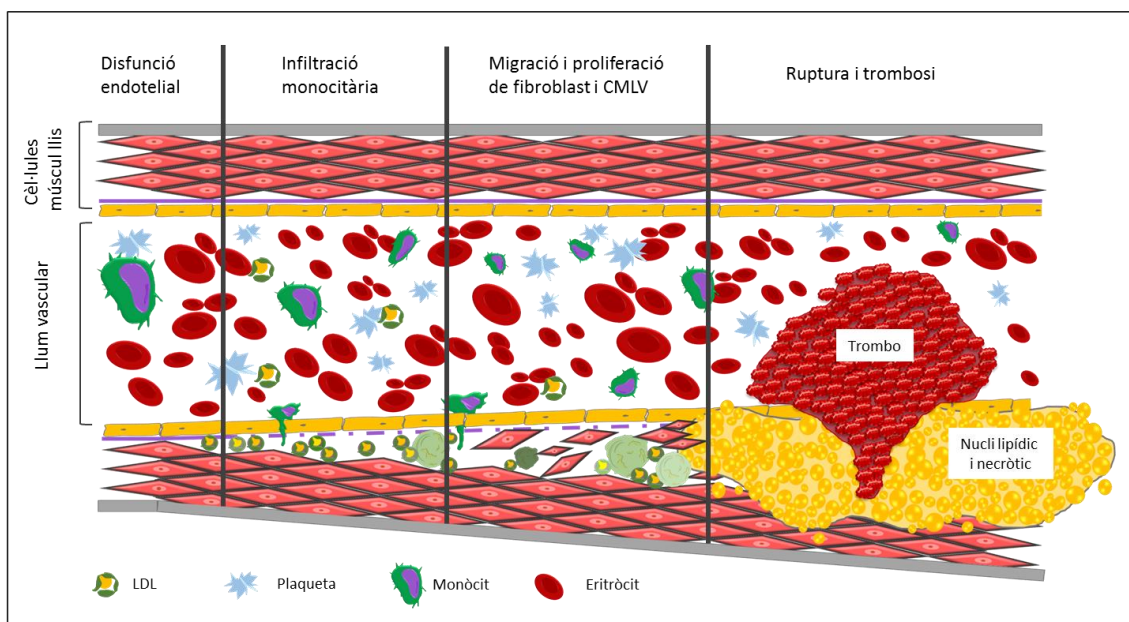


Figura 2. Evolució de les plaques d'aterosclerosi. (Realitzada per l'autor)

Tot i que l'arterosclerosi es manifesta clínicament en l'edat adulta durant el seu desenvolupament hi ha una fase asimptomàtica que pot durar llarg temps i sol començar en la infància [7]. En la majoria dels nens, els canvis vasculars arterioscleròtics són lleus i es poden minimitzar o prevenir amb un estil de vida saludable. No obstant això, en alguns nens, el procés s'accelera a causa de la presència de factors de risc o malalties específiques [8]. La identificació dels nens amb major risc de desenvolupar malalties cardiovasculars, pot permetre una intervenció primerenca i disminuir així el procés arterioscleròtic, és a dir prevenir o retardar els esdeveniments cardiovasculars.

1.1.2. GRUIX ÍNTIMA-MITJANA CAROTÍDIA

El mètode més utilitzat per a l'avaluació del procés arterioscleròtic es basa en la obtenció d'imatges de les parets de les artèries per ultrasons, que permeten mesurar el gruix de la capa

íntima-mitjana, que correspon al sumatori de les capes interna i mitjana de la paret arterial formades bàsicament per cèl·lules endotelials i musculars, respectivament [9] (**Figura 3**).

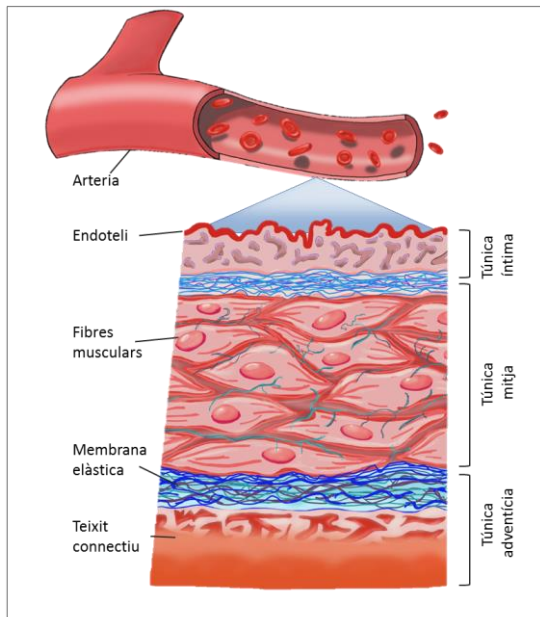


Figura 3. Estructura de la paret arterial. (Realitzada per l'autor)

Concretament, la mesura del gruix de la íntima-mitjana carotídia (GIMc) per ecografia proporciona un mètode no invasiu que permet valorar l'afectació de les artèries molt abans que apareguin les lesions arterioscleròtiques [10] (**Figura 4**). El GIMc és el paràmetre més utilitzat per mesurar el grau d'aterosclerosi i s'associa directament amb l'augment de risc cardiovascular [11-13].

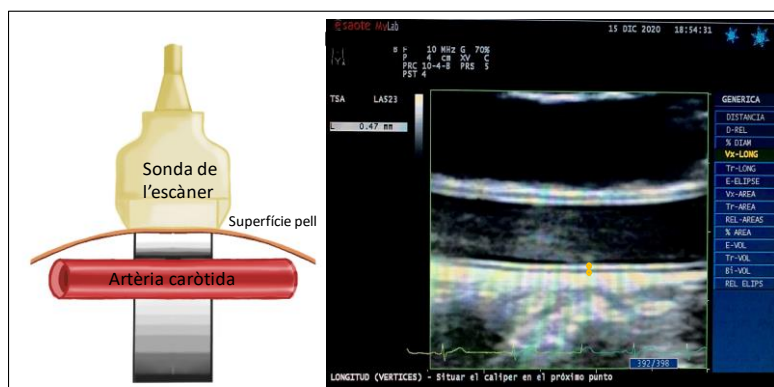


Figura 4. Mesura del GIMc mitjançant ecografia. (Realitzada per l'autor)

L'augment del GIMc és, en part, una resposta fisiològica del sistema cardiovascular a les agressions hemodinàmiques, com l'augment de la tensió arterial, i per tan es pot observar en

etapes molt precoces de la vida, com en aortes de fetus humans [14]. El GIMc també permet mesurar i monitoritzar l'aterosclerosi en individus asimptomàtics. S'ha estimat que l'augment del GIMc en individus asimptomàtics es de 0.003 cm/any, i aquest procés està accelerat pels factors de RCV [15].

El valor normal del GIMc depèn de l'edat i en adults oscil·la entre 0.05 i 0.1 cm (**Taula 1**). Per establir-ne la normalitat o anormalitat és necessari comparar-lo amb la població de referència. Un valor de GIMc per sobre del percentil 75 de la població de referència es considera patològic i indica que l'individu té una aterosclerosi subclínica avançada [16].

En la població pediàtrica el GIMc augmenta en relació a l'edat, l'IMC i la tensió arterial i oscil·la entre 0.03 i 0.05 cm (**Taula 1**). El GIMc es relaciona amb la tensió arterial també en el rang normal, per tant és un marcador potencialment útil en l'estudi de factors de risc en la població pediàtrica sana [17, 18]. Estudis longitudinals realitzats en població pediàtrica sana demostren que l'exposició als factors de risc clàssics durant la infància i l'adolescència estan relacionats amb l'augment del GIMc i la malaltia cardiovascular en la quarta dècada de la vida [19-21].

Taula 1. Valors de GIMc segons l'edat

Edat (anys)	GIMc (cm)
5-9	0.039
10-14	0.040
15-19	0.044
20-24	0.067
25-34	0.073
35-44	0.075
45-54	0.082

Valors mitjana de GIMc en població infantil [18] i adults [16].

1.2. FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR

El procés de formació de la placa d'aterosclerosi està influenciada pels factors de risc cardiovascular. L'estudi d'aquests factors és útil per establir les estratègies de prevenció cardiovascular de manera precoç.

El primer estudi poblacional a gran escala que es va realitzar per estudiar les causes de l'aterosclerosi va ser l'estudi de Framingham *et al* (1948) [22]. Els investigadors van determinar que existien alguns factors que predisposaven a l'individu a desenvolupar aterosclerosi i per tant

augmentaven les possibilitats de patir malalties cardiovasculars. Per primera vegada es va parlar dels factors de risc cardiovascular. Aquests factors son recollits en diverses taules [Framingham (versions del 1990 i 1998), Regicor (Registre Gironí del Cor; 1978-2003) i Score (Systematic Coronary Risk Evaluation; 2003)] que proporcionen als clínics les eines necessàries per calcular el risc individual de cada pacient [23, 24]. Aquest depèn fonamentalment del nombre de factors de risc que estiguin presents al llarg de la vida de l'individu.

A mesura que creix el coneixement de la malaltia cardiovascular va augmentant el nombre de factors de risc reconeguts. Segons l'organització Mundial de la Salut (OMS), els factors de risc es poden classificar en modificables (podem intervenir per evitar-los) com obesitat, hipertensió arterial, resistència a la insulina, dislipèmia, tabaquisme, sedentarisme, abús d'alcohol i ansietat i estrès; i no modificables (no podem evitar-los) com edat, sexe, raça i antecedents familiars. Els quatre primers (obesitat, hipertensió arterial, resistència a la insulina i dislipèmia) es consideren factors de risc cardiovascular clàssics o tradicionals, estan estretament intercorrelacionats per tenir factors comuns que els desencadenen; i s'agrupen en una patologia anomenada Síndrome Metabòlica [25].

La Síndrome Metabòlica es defineix com la presència de tres o més factors de risc en un únic individu, i augmenta la seva probabilitat de patir una malaltia cardiovascular [26]. El criteri utilitzat en nens (aplicable a aquells majors de 10 anys) és una modificació de l'adult, i inclou índex de massa corporal (IMC) \geq percentil 97, triglicèrids $>$ percentil 95, colesterol-HDL $<$ percentil 5, tensió arterial (sistòlica i diastòlica) $>$ percentil 95, i índex d'insulinorresistència (HOMA-IR) $>$ percentil 95, tots ells corregits per edat i sexe [27, 28].

1.2.1. Obesitat

L'obesitat és una malaltia crònica, complexa i multifactorial que sol iniciar-se en la infància i l'adolescència. Es defineix com a una sobrecàrrega adipocitària o excés de greix en el cos, manifestada per un excés de pes i volum corporal. Un dels factors més importants per a l'aparició del fenotip d'obesitat és el desequilibri entre la ingesta (sobrealimentació) i la despesa energètica (sedentarisme) que provoca acumulació de greix a l'organisme [29]. Es creu que la interacció entre la genètica d'un individu i l'ambient que l'envolta en són les causes principals [30]. Els elevats nivells de greix corporal estan estretament associats amb l'augment del risc cardiovascular [31].

Actualment, existeixen diversos paràmetres antropomètrics que permeten quantificar l'obesitat, com el pes, talla, IMC i perímetre de la cintura i maluc. L'IMC és una mesura del pes corporal ajustat per l'alçada (Kg/m^2) i es correlaciona fortament amb el greix corporal i amb el risc cardiovascular [32-34]. En adults, s'estableix el valor normal d'IMC entre els 20 i 25 kg/m^2 i es considera sobrepès quan l'IMC es troba entre 25-29.9 kg/m^2 i obesitat quan l'IMC és igual o superior a 30 kg/m^2 . En pediatria, degut a que l'edat i el sexe influeixen molt en aquest paràmetre, s'utilitza l'IMC ajustat o estandarditzat (IMC-SDS) pel sexe i per l'edat utilitzant taules regionals [35], on l'IMC-SDS=0 correspon al percentil 50 de la població. Per classificar la població segons el grau d'obesitat s'utilitza la següent categorització: normopès (IMC-SDS<1; <percentil 80), sobrepès ($1 \leq \text{IMC-SDS} < 2$; percentil 80-97) i obesitat ($\text{IMC-SDS} \geq 2$; >percentil 97) (Figura 5).

L'evolució de l'IMC-SDS reflecteix les etapes de desenvolupament del teixit adipós infantil: al néixer hi ha un increment ràpid del teixit adipós durant el primer any de vida, seguit per una disminució fins als 6 anys i de nou un increment conegut com a rebot adipós que té lloc a partir dels 6 anys. L'edat d'inici d'aquest rebot adipós sembla ser el millor predictor d'obesitat en l'edat adulta. Quan més precoç sigui el rebot major és el risc de patir obesitat o alguna de les seves comorbilitats associades en l'edat adulta [36].

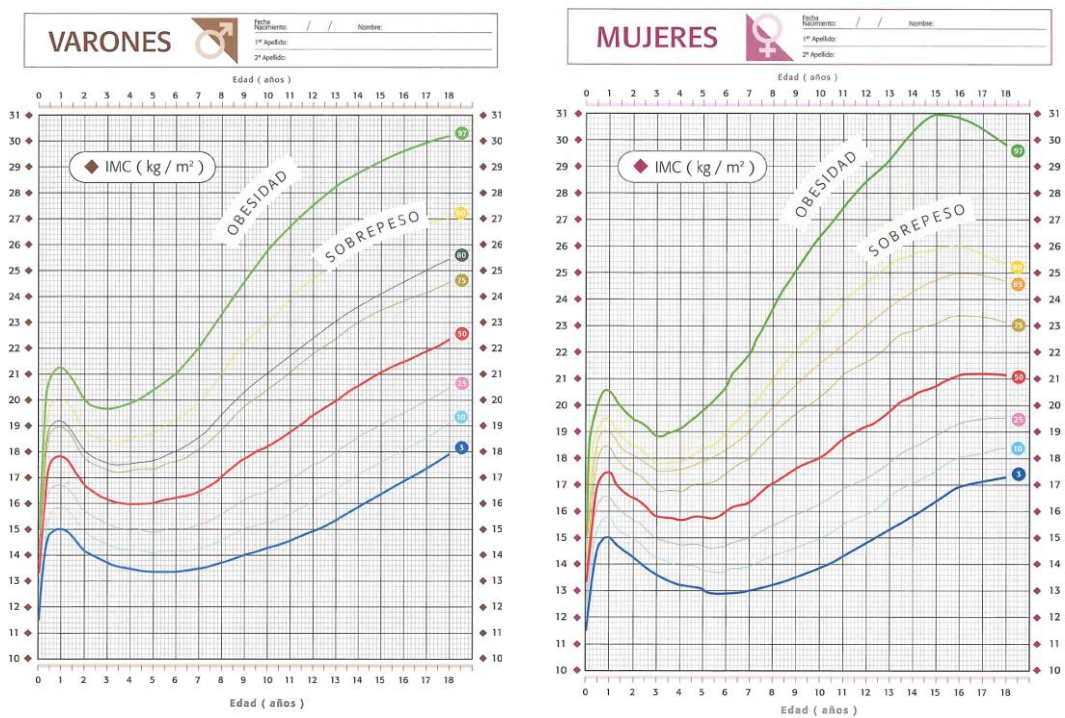


Figura 5. Percentils d'IMC en nens i nenes entre 0 i 20 anys [35]. (Imatge de Carrascosa A et al. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68:552-69)

Actualment es considera l'obesitat infantil com a un important i creixent problema de salut pública que afecta a milions de nens de tot el món i ha estat declarada epidèmia del Segle XXI per a la OMS. La prevalença global estimada de sobrepès i obesitat en nens europeus d'entre 2 i 13 anys va ser del 21.3% entre el 2011 i el 2016. Espanya, amb prop del 25% de nens amb sobrepès i obesitat, és el cinquè país Europeu amb major prevalença (**Figura 6**) [37].

L'obesitat contribueix de manera molt significativa al desenvolupament de les disfuncions vasculars i cardíaques a través de l'activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona (que provoca hipertensió), la resistència a la insulina i l'augment dels lípids en sang, entre altres factors [31].

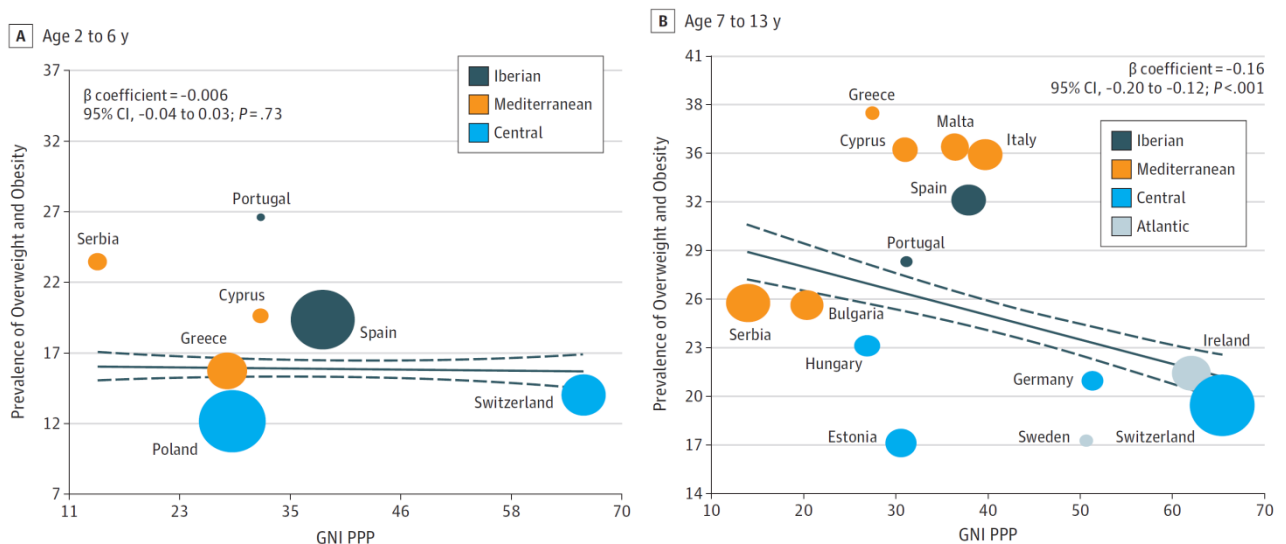


Figura 6. Prevalença del sobrepès i l'obesitat en diferents països d'Europa entre el 2011 i el 2016 d'acord amb el seu ingrés nacional brut (GNI - gross national income - en anglès) per càpita basat en la paritat de poder adquisitiu (PPP - purchasing power parity - en anglès). Les línies discontinues indiquen l'interval de confiança i les línies contínues la recta de regressió [37]. (Imatge de Garrido-Miguel M et al. JAMA Pediatr 2019:e192430)

1.2.2. Hipertensió

La tensió arterial (TA) és la força que fa la sang sobre la paret de les artèries al ser bombejada pel cor. Hi ha dos tipus de tensió arterial, la sistòlica (TAS) i la diastòlica (TAD). La sistòlica és la més alta i es produeix quan el cor bombeja la sang cap al cos. La diastòlica és més baixa i correspon al temps en el qual el cor està en repòs entre un batec i un altre. En adults, la hipertensió es defineix com a TAS persistent ≥ 140 mmHg o TAD ≥ 90 mmHg. En nens, s'estableix el valor normal de TA <percentil 95, corregit per edat i sexe [38].

En adults, la hipertensió ha estat reconeguda com un important factor de RCV durant més de 50 anys i nombroses observacions clíniques han relacionat l'augment de la TA amb una major incidència de problemes cardiovasculars i mortalitat [39]. Estudis longitudinals han demostrat que el risc és major amb l'augment dels valors de TAS i que no existeix un valor límit de TA per sota del qual el risc sigui nul [39].

La relació entre l'augment de TA i el RCV en la infància està poc estudiada però existeix una correlació estadísticament significativa entre la TA en la infància i en l'edat adulta [40-42]. Aquesta correlació pot ser deguda a factors ambientals o genètics [43]. S'ha vist que l'exposició precoç a factors de RCV, com ara l'augment de la TA en la infància, indueix canvis a les artèries, com l'augment del GIMc i disfunció endotelial, que en la seva progressió donarà lloc al desenvolupament d'aterosclerosi [44] (**Figura 7**).

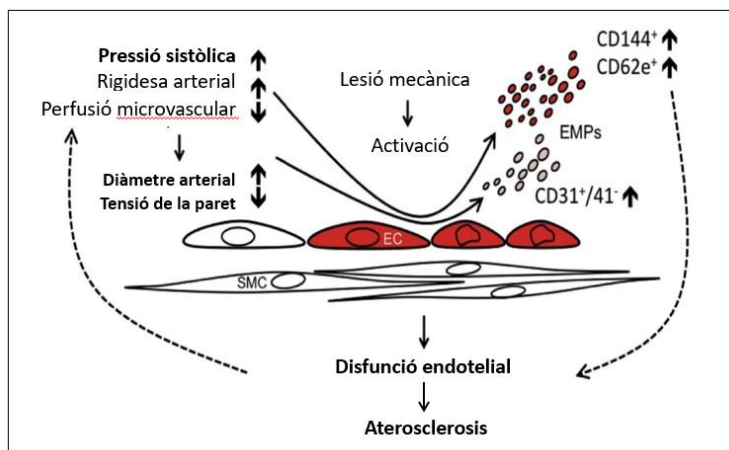


Figura 7. Mecanismes implicats en el vincle entre l'augment de tensió arterial i l'aterosclerosi. (Realitzada per l'autor)

1.2.3. Resistència a la insulina

La insulina és una hormona produïda per les cèl·lules β del pàncrees que ajuda que la glucosa present a la sang entri a les cèl·lules dels músculs, greix i fetge, on s'utilitza per obtenir energia. La glucosa prové bàsicament dels aliments que una persona consumeix, tot i que el fetge també pot produir glucosa quan el cos la necessita. Quan els nivells de glucosa en sang augmenten, el pàncrees allibera insulina a la sang, la qual redueix la glucosa en sang per així mantenir-la en el rang normal.

La resistència a la insulina és un estat patològic en què l'organisme és incapaç de respondre de manera normal a les accions de la insulina. Sobretot es basa en la inhabilitat del múscul i del teixit adipós per facilitar la captació de glucosa i la inhabilitat del fetge per suprimir la formació de glucosa en resposta a concentracions creixents d'insulina [45] (**Figura 8**). Quan la secreció d'insulina no pot compensar la resistència a la insulina dels teixits perifèrics i augmenten significativament els nivells de glucosa en sang es pot desenvolupar diabetis i malalties cardiovasculars [46]. La resistència a la insulina es pot estimar de manera senzilla usant l'índex HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment)[$HOMA-IR = \text{glucosa (mg/dl)} \times \text{insulina (mUI/l)} \times 0.0551 / 22.5$] [47].

En la infància, el desenvolupament de resistència a la insulina està estretament relacionat amb una major acumulació de lípids en els teixits sensibles a la insulina, com el fetge i el múscul esquelètic. Aquest patró d'acumulació de lípids també s'associa a la infiltració de cèl·lules del sistema immunitari als teixits intraabdominals, que indueixen una inflamació sistèmica de baix grau típicament observada en nens i adolescents amb obesitat i resistència a la insulina [48]. Després de la pubertat, els nens tenen més risc que les nenes de desenvolupar resistència a la insulina. L'ètnia també contribueix a la sensibilitat dels nens i nenes per desenvolupar resistència a la insulina, on els hispànics, asiàtics i indis tenen un major risc que els africans i caucàsics [46].

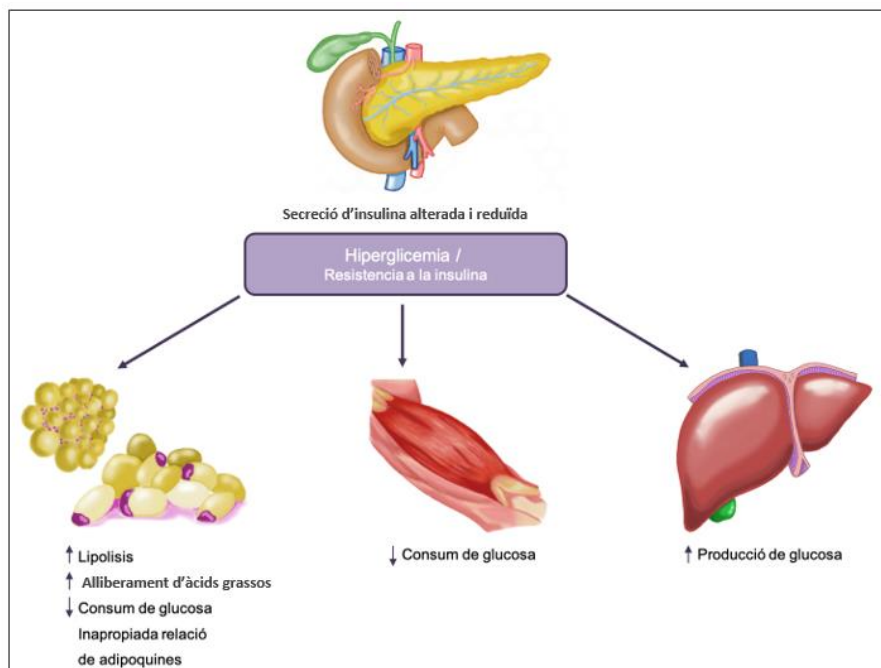


Figura 8. Conseqüències de la resistència a la insulina. (Realitzada per l'autor)

L'associació tan estreta entre l'obesitat i la resistència a la insulina i la seva progressió cap a la diabetis és un greu problema de salut que s'inicia en l'edat pediàtrica [49] i està estretament lligat amb els factors de RCV clàssics de l'edat adulta [50].

1.2.4. Dislipèmia

La hiperlipèmia o dislipèmia és una alteració del metabolisme lipídic que es caracteritza per l'alteració d'una o varies fraccions lipídiques en la sang. Els canvis més freqüents són l'augment del colesterol total, colesterol-LDL i dels triglicèrids, sumat a una disminució del colesterol-HDL. La dislipèmia s'associa fortament amb la obesitat i les més freqüents són l'hipertrigliceridèmia (augment del triglicèrids) i l'hipercolesterolèmia (augment de colesterol) [51]. Existeix una correlació estadísticament significativa entre els nivells de lípids circulants en la infància i en l'edat adulta, i es consideren importants factors de RCV a totes les edats (**Figura 9**). El colesterol total i la seva fracció HDL s'han correlacionat amb el pes, talla, TAS, TAD i glucèmia en nens i adolescents [52]. Tant l'augment de triglicèrids i colesterol-LDL com el descens de colesterol-HDL s'ha correlacionat amb el GIMc en necròpsies d'adolescents [53].

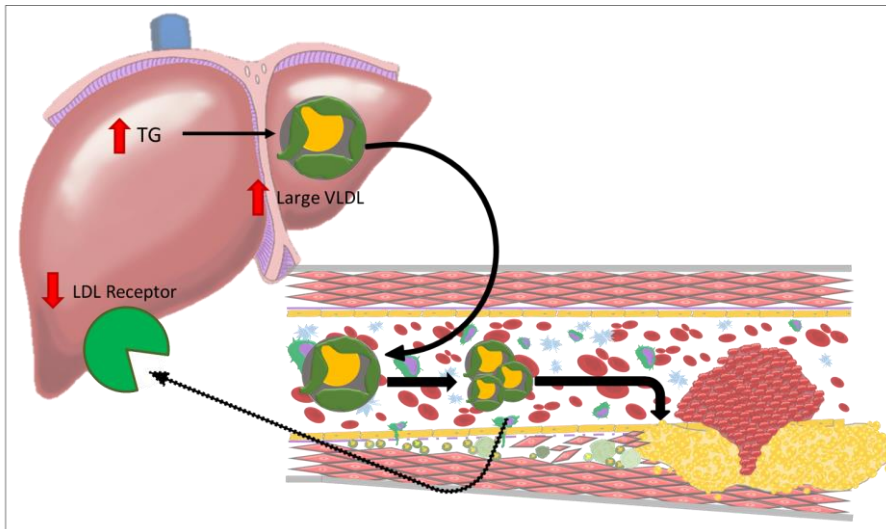


Figura 9. Relació entre lípids circulants i desenvolupament d'aterosclerosi. (Realitzada per l'autor)

Donada l'estreta relació entre els nivells lipídics en sang i el RCV, la recomanació més actual és estudiar nens i adolescents amb antecedents familiars de dislipèmia. Aquesta revisió s'hauria de fer després dels 2 anys d'edat però no més tard dels 10 anys i incloure un perfil lipídic en dejú, ja que és considera un mètode útil per a l'avaluació de la presència de dislipèmia en nens [54].

1.3. ÀCID ÚRIC

1.3.1. Conceptes generals

L'àcid úric és una substància química que es produeix en el nostre organisme com a conseqüència de la degradació dels àcids nucleics (ADN i ARN) dietètics i endògens. I més concretament de les substàncies anomenades purines, les quals, a través de l'acció de l'enzim xantina oxidasa, es degraden en última instància en àcid úric [55] (**Figura 10**).

L'àcid úric és un àcid feble (pKa 5.8), que es distribueix pel compartiment extracel·lular com àcid úric de sodi, i s'elimina del plasma per filtració glomerular [56]. Al voltant del 90% de l'àcid úric filtrat és reabsorbit al túbul proximal renal, mentre que la secreció activa en el túbul distal per un mecanisme d'ATPasa dependent contribueix a la seva eliminació total [57].

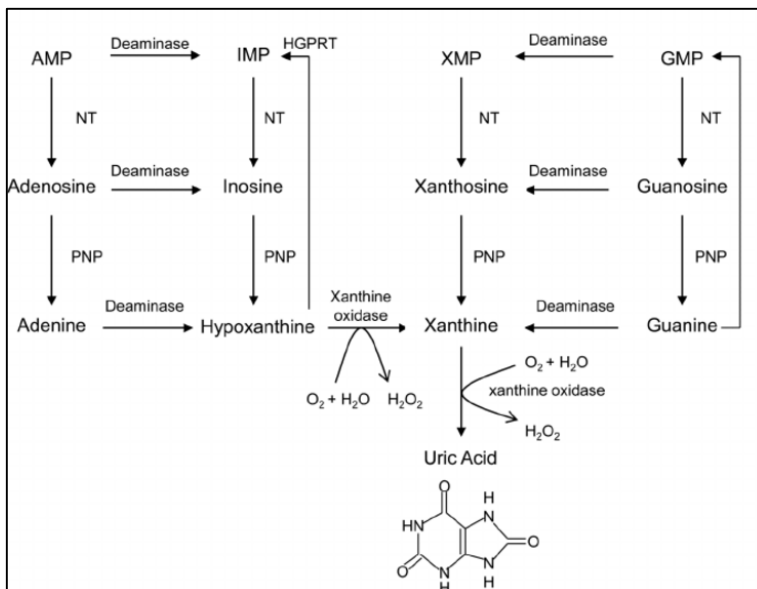


Figura 10. Ruta de formació de l'àcid úric. (Imatge de Ming Jin et al. *Front Biosci* 2012; 17:656-669)

En la població general, les concentracions d'àcid úric en sèrum tenen una distribució gaussiana, amb un típic rang de referència (IC del 95%) entre 3.5 y 7.2 mg/dL. Un alt nivell d'àcid úric al cos s'anomena hiperuricèmia. En un individu, la concentració d'àcid úric es determina a partir de la combinació entre la taxa de metabolisme de les purines (tant endògenes com exògenes) i l'eficiència de la depuració renal. El metabolisme de les purines es veu influenciat per la dieta, així com pels factors genètics que regulen el recanvi cel·lular. L'àcid úric és poc soluble en medis aquosos, i l'exposició persistent a nivells sèrics elevats predisposa a la deposició de cristalls

d'àcid úric en teixits tous com les articulacions, el qual pot provocar inflamació d'aquestes i la clàssica malaltia anomenada gota o artritis [56].

1.3.2. Àcid úric i RCV

Diversos estudis epidemiològics han demostrat que la hiperuricèmia és un factor de RCV en la població general [58-60]. La contribució de l'àcid úric a la malaltia vascular arterioscleròtica, però, segueix sent controvertida [61]. Alguns estudis sostenen que l'associació observada entre l'àcid úric i la malaltia vascular arterioscleròtica és atribuïble a una associació indirecta de la hiperuricèmia amb els factors de RCV [62, 63]. L'evidència recent suggereix que l'àcid úric estimula la proliferació del múscul llis de la paret vascular i produeix disfunció endotelial i resistència a la insulina. Conseqüentment, s'indueix inflamació vascular i dany arterial, el qual augmenta el risc d'aterosclerosi [64, 65].

Encara que nombrosos treballs en adults s'han centrat a estudiar la relació entre l'àcid úric i els factors de risc cardiovasculars [66-69], se sap molt poc sobre aquesta associació en nens i adolescents. Atès que l'aterosclerosi sovint comença a la infantesa o en l'edat jove [7], els estudis en aquest grup d'edat són importants.

Estudis transversals han demostrat una estreta relació entre les concentracions d'àcid úric i els factors de risc cardiovascular en nens puberals i adolescents amb obesitat [70-74]. Un estudi en nens amb obesitat d'entre 9 i 11 anys amb síndrome metabòlica demostra que els valors d'àcid úric s'associen amb el GIMc de manera independent a altres factors de risc cardiovascular [75]. De totes maneres, el paper de l'àcid úric com un factor de risc independent per la malaltia cardiovascular en nens sans és desconeguda.

1.4. TEIXIT ADIPÓS

1.4.1. Conceptes generals

El teixit adipós és el principal dipòsit de lípids en el cos i té un paper important com a òrgan endocrí i en el manteniment de l'homeòstasi energètica. Tradicionalment, s'han distingit dos tipus de teixit adipós en funció de les seves característiques morfològiques i funcionals: el teixit adipós blanc i marró. Les principals funcions del teixit adipós blanc són l'acumulació d'energia en forma de triglicèrids, l'aïllament tèrmic i la secreció d'adipoquines que regulen diversos processos biològics de manera autocrina, paracrina i endocrina. La principal funció biològica del greix marró és la termogènesi, però també pot actuar com a dipòsit de triglicèrids i secretar adipoquines, encara que en menor mesura que el teixit adipós blanc [76].

El teixit adipós blanc es classifica en greix subcutani i greix visceral [77]. El teixit adipós subcutani es troba entre la dermis i l'aponeurosis i fàscia dels músculs, mentre que el teixit adipós visceral es troba dins de les parets òssies i musculars de l'abdomen i envoltant els òrgans. Es considera que el teixit adipós visceral és un tipus de "greix ectòpic", ja que aquest dipòsit de greix, a diferència del teixit adipós subcutani, no és el lloc habitual per a l'emmagatzematge de lípids [78]. Segons la seva localització s'han descrit diversos tipus de greix visceral com el greix intraabdominal o omental (se situa dins la cavitat abdominal recobrint els òrgans interns), el greix preperitoneal (se situa sota la fàscia transversal i recobreix la cavitat peritoneal i pèlvica), el greix perirenal (recobreix els ronyons) (**Figura 11**). Per mesurar el teixit adipós visceral no és possible l'ús de les tècniques antropomètriques com la mesura dels plecs cutanis o el perímetre de cintura, sinó que cal un estudi amb tècniques d'imatge (ecografia o ressonància magnètica) [79].

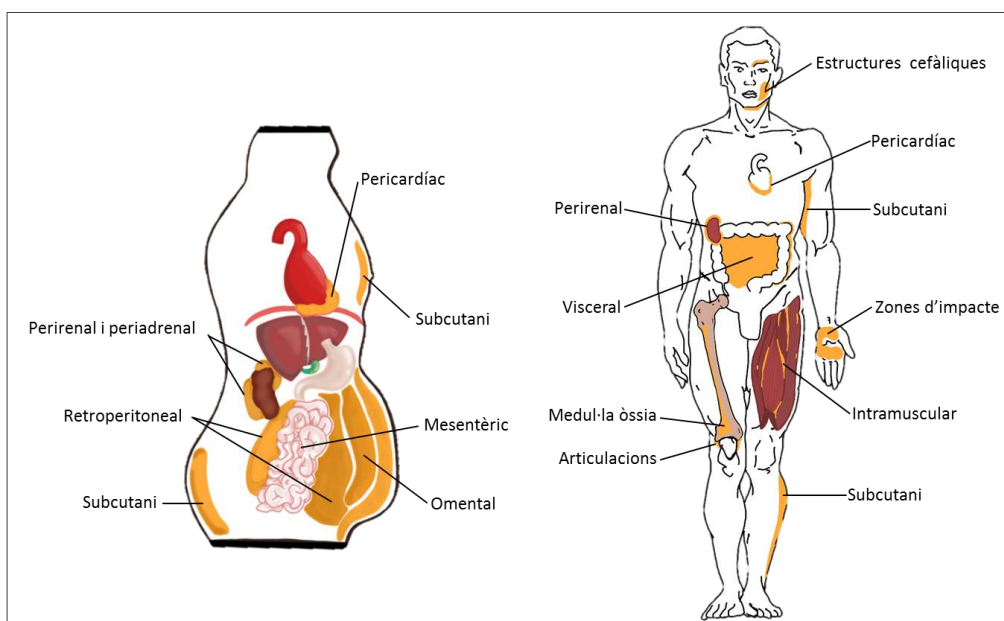


Figura 11. Distribució del teixit adipós blanc en el cos humà. (Realitzada per l'autor)

Segons la hipòtesi d'expansió del teixit adipós, les complicacions metabòliques i cardiovasculars associades a l'excés de greix es deuen, en part, a la localització ectòpica d'aquest greix, més que a la seva quantitat total [80]. Diversos estudis han demostrat que el greix visceral situat a la regió abdominal, però no el greix subcutani, està associat a un perfil metabòlic i cardiovascular desfavorable (amb tots els components de la síndrome metabòlica) [81].

1.4.2. Funció endocrina del teixit adipós

El teixit adipós, especialment el teixit adipós visceral, es un òrgan endocrí que produeix una varietat d'hormones i citoquines que regulen el metabolisme i influeixen en la composició corporal, entre les quals hi ha l'adiponectina [82] (**Figura 12**). L'adiponectina és una adipoquina secretada pels adipòcits que regula el metabolisme energètic de l'organisme, ja que estimula l'oxidació d'àcids grassos, redueix els triglicèrids plasmàtics i millora el metabolisme de la glucosa mitjançant un augment de la sensibilitat a la insulina [83]. A més, l'adiponectina inhibeix les fases inicials de l'aterosclerosi, ja que redueix l'expressió de molècules d'adhesió en cèl·lules endotelials, la transformació de macròfags en cèl·lules escumoses, l'expressió del factor de necrosi tumoral α (TNF- α) i la proliferació de cèl·lules de teixit muscular llis [84]. La resistència a la insulina, l'obesitat, la diabetis tipus 2, o les malalties cardiovasculars s'han associat amb una reducció dels valors d'adiponectina plasmàtica [85]. Aquestes associacions són especialment rellevants per l'adiponectina d'alt pes molecular (APM), la forma activa de la molècula [86].

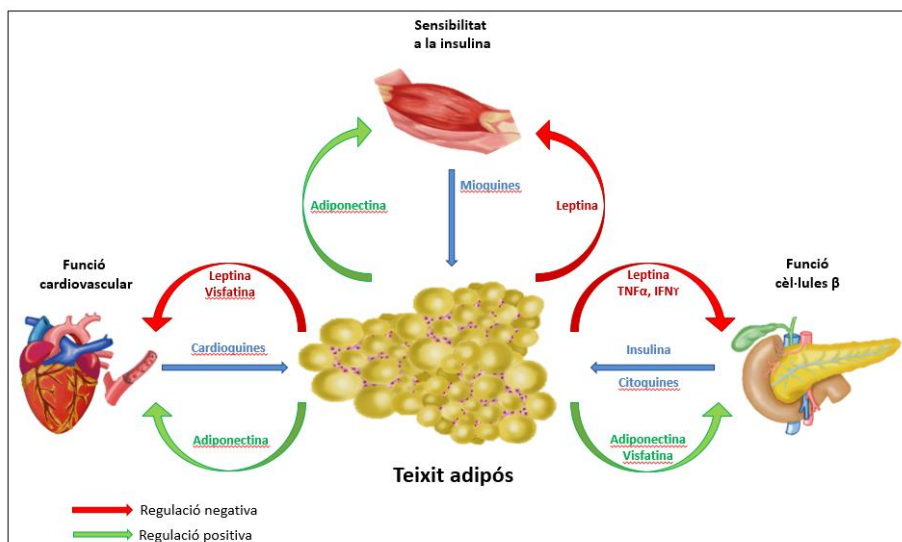


Figura 12. La funció endocrina del teixit adipós. (Realitzada per l'autor)

Actualment se sap que aquests dipòsits de greix ectòpic (dins de les vísceres o circumdant a les vísceres) poden causar un estat de lipotoxicitat o inflamació crònica de baix grau que augmenta el RCV [87]. Això pot ser especialment cert en el greix visceral intraabdominal i el greix hepàtic [78]. El teixit adipós visceral que es troba al voltant dels ronyons també és considerat com un teixit metabòlicament actiu que segrega citoquines proinflamatòries, que a la vegada exerceix efectes sistèmics i locals sobre la paret vascular [88, 89]. El gruix de la capa de greix perirenal s'ha associat amb hipertensió [90] i aterosclerosi [91] en pacients adults.

1.4.3. El greix perirenal

El greix perirenal té uns trets morfològics únics que el fan un bon candidat com a possible diana de la malaltia cardiovascular. El primer aspecte és que el greix perirenal, a diferència de la majoria de dipòsits de greix que estan formats per teixit connectiu sol, té un sistema complet de subministrament de sang, drenatge de líquids limfàtics i innervació. Això fa que el greix perirenal sigui similar a altres òrgans interns i diferents dels teixits connectius definits clàssicament. L'aportació de sang al greix perirenal es compon d'una complicada anastomosi de vasos que provenen de les artèries suprarenal inferior, còlica esquerra, lumbar, renal i testicular/ovàriques, que estan unides per una arcada arterial. També hi ha una àmplia distribució dels vasos limfàtics que es comuniquen amb els vasos limfàtics subcapsulars renals i finalment desemboquen als nodes limfàtics para-aòrtics. També existeixen fibres nervioses dins del coixinet de greix perirenal que provenen dels ganglis mesentèric celíac-superior, mesentèric ipsilateral inferior, suprarenal, aorticorenals, gonadals i ganglis troncal ipsilaterals simpàtics a nivell L1 – L3 [92] (**Figura 13**).

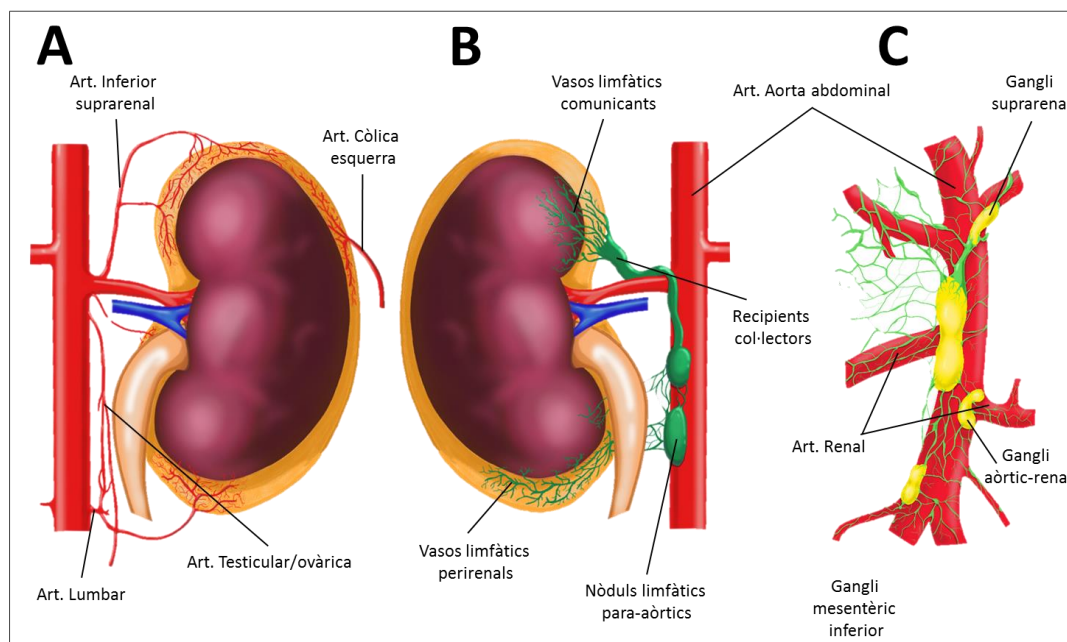


Figura 13. Vasos sanguinis, circulació limfàtica i innervació del greix perirenal. (Realitzada per l'autor)

El segon aspecte és la fàscia renal (també anomenada fàscia de Gerota), que serveix de contorn del greix perirenal i és una estructura multicapa que encapsula els ronyons i les glàndules suprarenals. Aquesta fàscia també embolcalla el greix perirenal al costat anterior lateral dels ronyons, fusionant-los caudalment en una sola capa, i deixa d'estirar-se al cos pararenal.

Aquesta fàscia renal forma una vora i separa el greix perirenal d'altres teixits retroperitoneals veïns, inclosos els greixos pararenals (es troba a la part posterior i lateral de cada ronyó però no està embolicat per la fàscia renal) i el greix del sinus renal (és un teixit adipós perivascular localitzat al sinus renal). Fins ara, el greix perirenal és l'únic dipòsit de teixit adipós conegut que està envoltat per una membrana fibrosa multicapa [92] (**Figura 14 i 15**).

El tercer aspecte és la composició del greix perirenal. El greix perirenal es compon inicialment de preadipòcits, però durant el desenvolupament fetal, les cèl·lules progenitores es diferencien a teixit adipós marró. A partir del naixement, hi ha una transició del greix perirenal cap a teixit adipós blanc i en adults, només queda una petita proporció d'"illes" de greix marró al teixit perirenal. Aquest procés també es coneix com "blanqueig" i es diferencia del creixement del teixit adipós blanc clàssic [92].

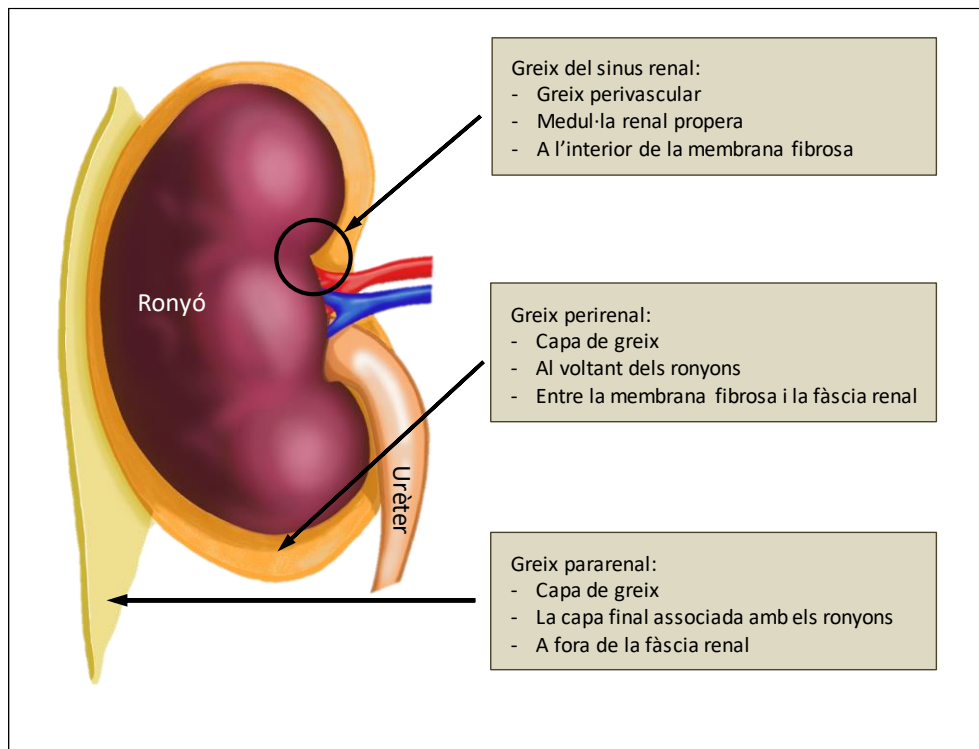


Figura 14. Característiques anatòmiques del greix perirenal i les estructures del voltant. (Realitzada per l'autor)

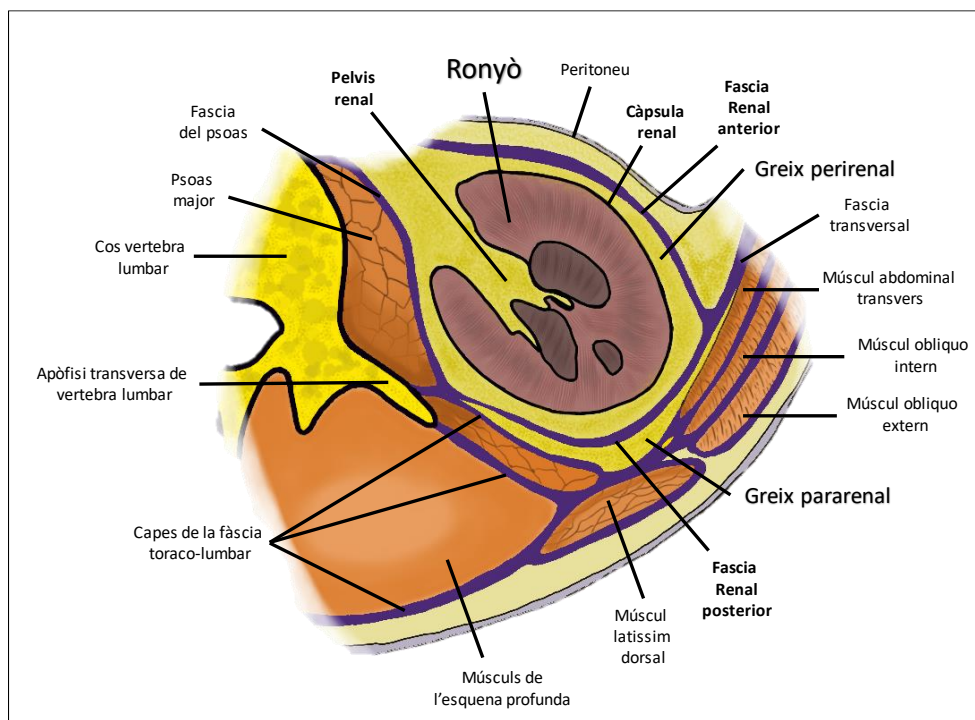


Figura 15. Parts anatómiques d'un tall transversal de la regió del ronyó. (Realitzada per l'autor)

1.4.4. Greix abdominal i RCV

La relació entre diverses mesures d'adipositat (IMC, perímetre de la cintura, massa grassa) i el GIMc és ben coneguda en adults i adolescents [93, 94]. Més específicament, l'acumulació de greix a la regió abdominal s'associa amb la síndrome metabòlica i marcadors inflamatoris en adults [81, 95]. Un estudi pediàtric que va avaluar el gruix del greix subcutani i intraabdominal en nens de 5 anys va trobar una associació significativa entre el greix corporal i, sobretot, el greix intraabdominal amb el gruix i rigidesa de la paret de l'artèria caròtida [96]. En un altre estudi realitzat en nens i adolescents que van avaluar el greix subcutani, intraabdominal i preperitoneal es va demostrar que l'HOMA-IR i el greix preperitoneal eren predictors del GIMc [97].

1.4.5. Greix perirenal i RCV

Pocs estudis han relacionat el greix perirenal amb malalties cardiovasculars. En adults, el gruix de la capa de greix perirenal s'ha relacionat amb múltiples factors de risc de malalties metabòliques [98], amb una pressió arterial alta en subjectes amb sobrepès i obesitat [90] i amb aterosclerosi en pacients amb VIH [91]. El greix perirenal també ha estat considerat un marcador d'obesitat visceral en pacients adults [99].

El greix perirenal està format principalment de teixit adipós blanc que presenta diverses funcions fisiològiques importants, incloent l'emmagatzematge de lípids i la síntesi d'adipoquines [89]. S'ha vist que en situacions d'obesitat, el greix perirenal s'infiltra de macròfags proinflamatoris

que participen en la síntesi d'adipoquines [100] que poden tenir un efecte perjudicial sobre el ronyó [89]. En aquest sentit, una publicació recent en porcs amb obesitat i trastorn metabòlic va demostrar que el teixit adipós perirenal exerceix un efecte perjudicial sobre la funció endotelial de l'artèria renal i, fins a cert punt, està mediat per citocines proinflamatòries derivades del teixit adipós [88]. El fet que el greix perirenal i el còrtex renal estiguin situats molt propers entre ells i rebin sang del mateix vas sanguini reforça la idea que les adipoquines derivades del teixit adipós perirenal poden afectar directament la funció renal, més que no pas altres dipòsits de greix situats lluny de l'òrgan. A més, s'ha descrit una associació negativa entre el greix perirenal i la funció renal en pacients amb diabetis [101] i hipertensió [102].

1.5. Morfologia i funció renal

1.5.1. Conceptes generals

El ronyó és un òrgan parell situat a la part alta de la regió retroperitoneal, a banda i banda dels grans vasos paravertebrals (**Figura 16**). Està format per una sèrie d'estructures vasculars i epitelials que estan estretament relacionades i que el converteixen en l'òrgan primordial del sistema urinari. A més de formar i eliminar l'orina, el ronyó té la capacitat de produir hormones com l'eritropoetina, la vitamina D, la renina o les prostaglandines, que intervenen en la formació dels glòbuls vermells, en el metabolisme ossi i en la regulació de la tensió arterial, i que el converteixen també en un òrgan endocrí [103].

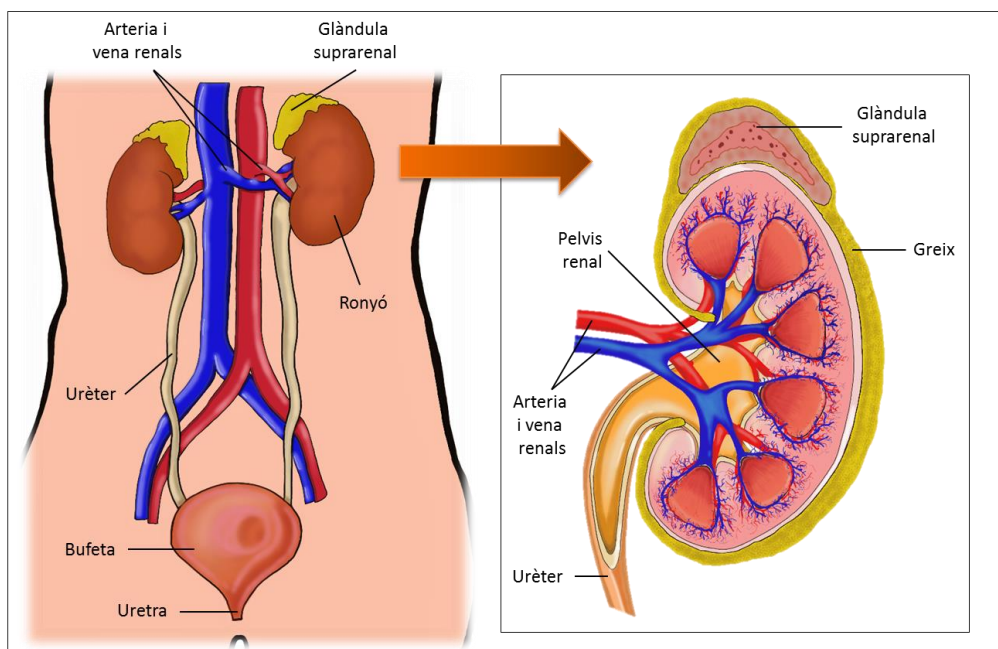


Figura 16. Morfologia renal general. (Realitzada per l'autor)

La mida renal i el creixement dels ronyons són paràmetres importants per avaluar i controlar diverses malalties renals en l'edat pediàtrica. Tot i que s'han establert alguns paràmetres per determinar la mida renal, l'ecografia és la tècnica estàndard per a la seva avaluació [104].

Per determinar la funció renal, l'estimació de la taxa de filtrat glomerular (TFGe) és el millor índex general. Aquesta taxa es calcula a partir d'equacions de predicció que tenen en compte la concentració sèrica de creatinina i algunes de les següents variables: edat, sexe, raça i la mida del cos [105]. La fórmula de Schwartz [$eGFR = 0.413 * (\text{talla (cm)} / \text{creatinina (mg/dL)})$] ofereix el màxim de precisió amb la mínima complexitat matemàtica per realitzar-la en l'entorn clínic pediàtric [106]. La presència d'una estreta correlació entre la mida i la funció renal ha propiciat l'estudi de la mida renal com a una nova eina per el diagnòstic de malalties renals [107, 108].

1.5.2. Mida renal i RCV

El ronyó té un paper central en la regulació de l'homeòstasi dels electròlits i la pressió arterial i la seva desregulació s'ha associat a diverses malalties cardiovasculars [109-111]. La mida renal pot ser un marcador de la pèrdua de massa i funció renal [112, 113]. Diversos autors han descrit associacions entre el volum renal, la massa de les nefrones i la malaltia renal [114-116]. A més del volum renal, la longitud renal també s'ha associat a la massa de la nefrona i amb la taxa de filtració glomerular estimada (TFGe) [117-119]. Els estudis en nens són escassos, però indiquen que la mida renal es correlaciona positivament amb la seva funcionalitat [108].

La mida i la funció renal també s'han associat amb diversos factors de RCV. Concretament, la funció renal s'ha associat amb el GIMc en pacients adults [120-123] i la mida renal s'ha associat amb un augment de la TA en diferents grups de pacients [124-127]. Tanmateix, hi ha una gran discrepància en els resultats derivats d'aquests estudis i no s'ha realitzat cap investigació en nens sans.

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

La hipòtesi d'aquest treball és que l'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal s'associen amb el GIMc i altres factors de RCV clàssics (obesitat, hipertensió, resistència a la insulina i dislipèmia) en l'edat pediàtrica i poden ser nous marcadors de fàcil determinació i aplicació per a la prevenció primerenca de la malaltia cardiovascular.

L'objectiu principal és estudiar la relació de l'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal amb el GIMc i factors de RCV clàssics en nens prepuberals sans amb diversos graus d'obesitat.

Els objectius concrets son:

1. Estudiar l'associació de l'àcid úric amb el GIMc i factors de RCV clàssics en nens prepubertals sans amb diversos graus d'obesitat.
 - 1.1. Estudiar les associacions de l'àcid úric amb paràmetres clínics, analítics i ecogràfics.
 - 1.2. Determinar l'efecte de l'IMC en aquestes associacions.
 - 1.3. Determinar l'efecte del greix preperitoneal en aquestes associacions.
2. Estudiar l'associació del greix perirenal i altres dipòsits de greix abdominal (greix preperitoneal, intraabdominal i subcutani) amb el GIMc i factors de RCV clàssics en nens prepubertals sans amb diversos graus d'obesitat.
 - 2.1. Estudiar les associacions del greix perirenal amb paràmetres clínics, analítics i ecogràfics.
 - 2.2. Estudiar l'associació del diversos dipòsits de greix abdominal amb el GIMc.
 - 2.3. Estudiar la relació entre el greix perirenal, GIMc i adiponectina d'APM.
3. Estudiar l'associació de la mida renal (longitud i volum) amb el GIMc i factors de RCV clàssics en nens prepubertals sans amb diversos graus d'obesitat.
 - 3.1. Estudiar les associacions de la mida renal amb paràmetres clínics, analítics i ecogràfics.
 - 3.2. Estudiar la relació entre la mida renal, el greix perirenal i el RCV.

3. MATERIAL I MÈTODES

3.1. Disseny de l'estudi

És un estudi observacional de disseny transversal realitzat sobre una mostra de població general de l'Alt Empordà i Girona de nens prepuberals d'edat escolar. Forma part d'un estudi prospectiu sobre factors de RCV en nens sans.

3.2. Individus subjectes a estudi

Els individus subjectes a estudi són 702 nens (374 nens i 328 nenes) de 8.3 ± 1.8 anys d'edat i ètnia caucàsica. Els subjectes han estat reclutats en els centres d'atenció primària de l'àrea de l'Alt Empordà (l'Escala, Vilafant, Llacà, Peralada, Figueres i Roses) i del Gironès (Montilivi, Can Gibert del Pla, Santa Clara i Taialà) coincidint amb la seva visita de rutina al pediatra. En la consulta pediàtrica es va donar informació tant oral com escrita a les famílies sobre la finalitat de l'estudi i les implicacions de les proves a realitzar. Els pares o el tutors legals van firmar el consentiment informat en la primera visita d'estudi.

El rang de participació va ser del 50 al 70%, depenent del centre d'atenció primària. Tots els nens eren aparentment sans.

3.2.1. Criteris d'inclusió

- 1) Nens de 5 a 12 anys d'edat de les àrees de referència.
- 2) Absència de pubertat, d'acord a estàndards de Marshall i Tanner.
- 3) Consentiment informat signat pels pares o tutors legals.

3.2.2. Criteris d'exclusió

- 1) Nens amb malalties cròniques greus o anomalies congènites.
- 2) Nens amb malalties cròniques de caràcter inflamatori o malalties agudes intercurrents en els últims 15 dies abans de la inclusió en l'estudi. En aquest últim cas, es va aplaçar la inclusió del nen fins haver passat 15 dies des del procés intercurrent.
- 3) Alteracions en el recompte sanguini, funció tiroïdal, hepàtica i/o renal.
- 4) Nens amb medicació crònica.
- 5) Nens d'ètnia no caucàsica.
- 6) Absència de consentiment informat signat pels pares o tutors legals.

3.3. Consideracions ètiques

El protocol d'estudi té l'aprovació del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de l'Hospital Dr. Josep Trueta de Girona. Es va recollir un consentiment informat firmat pels pares dels nens participants a l'estudi i es van respectar els principis fonamentals de la declaració de Hèlsinki, la

legislació vigent sobre la confidencialitat de dades personals i les normes ètiques sobre estudis clínics en pacients pediàtrics.

3.4. Variables clíniques

L'exploració clínica es va realitzar al matí per personal entrenat d'infermeria. El pes es va mesurar amb una bàscula calibrada i els nens vestits amb roba interior. L'alçada es va determinar amb un estadiòmetre de Harpenden. L'IMC es va calcular dividint el pes (en Kg) per l'alçada (en m²). Les mesures de pes, talla i IMC es donen amb desviació estàndard (SDS) ajustades pel sexe i edat utilitzant informació normativa regional [35]. La superfície corporal es va calcular segons l'equació de Mosteller com l'arrel quadrada d'alçada (en cm) * pes (en kg) / 3600. El perímetre de la cintura es va mesurar a la regió umbilical en posició supina. Es va quantificar la massa grassa mitjançant espectroscòpia d'impedància bioelèctrica (Hydra Bioimpedance Analyzer 4200, Xitron Technologies, San Diego, CA). La TAS i TAD van ser mesurades en posició supina en el braç dret després de 10 minuts de repòs amb un esfigmomanòmetre pediàtric electrònic (Dinamap Pro 100, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, United Kingdom). La mesura de la tensió es va realitzar diverses vegades en intervals de 5 minuts fins aconseguir dues mesures concordants, i el resultat registrat va ser la mitjana d'aquestes dues lectures.

3.5. Variables de laboratori

Després de l'exploració clínica es va realitzar una extracció de sang venosa. L'extracció es va realitzar en un ambient tranquil, en dejú i a primera hora del matí (entre 8 i 9 am). Una hora abans de l'extracció es va aplicar als nens crema anestèsica EMLA a la zona de la venopunció per evitar el possible dolor de la punxada. Les mostres de sang es van utilitzar per l'elaboració de plasmoteca i seroteca i la realització d'una analítica bàsica.

3.5.1. Elaboració d'una seroteca i una plasmoteca

Per obtenir el sèrum i el plasma es va recollir una mostra de sang venosa, en tubs vacuette amb separador de gel inert per al sèrum, i en tubs vacuette amb EDTA com anticoagulant per al plasma. Ambdós tubs es van centrifugar a 3500 rpm durant 15 minuts a una temperatura de 3-4°C. Un cop obtinguts el sèrum i el plasma es van fer alíquotes de 300-400µl en microtubs d'1.5 ml, es van etiquetar i guardar a -80°C en caixes preparades per l'emmagatzematge de llarga durada.

3.5.2. Analítica general

L'analítica bàsica es va realitzar al Laboratori Clínic de l'Hospital de referència (Figueres i Girona). El perfil analític inclou: hemograma, glucosa, insulina, triglicèrids, colesterol-HDL, colesterol-LDL, proteïna C-reactiva (PCR), creatinina, alanina amino transferasa (ALT), gama glutamil transferasa (GGT) i àcid úric.

La glucosa sèrica es va mesurar pel mètode de l'hexokinasa. La insulina es va mesurar per immunoquimioluminiscència (IMMULITE 2000, Siemens). El límit de detecció inferior era de 0.4 mIU/L i els CVs intra i interassaig del 10%. La resistència a la insulina es va calcular mitjançant el mètode *d'Homeostasis Model Assesment* [$HOMA-IR = (insulina \text{ en mU/L}) \times (glucosa \text{ en mM})/22.5$]. Els triglicèrids sèrics totals es va mesurar mitjançant el mètode glicerol-fosfat oxidasa i el colesterol-HDL mitjançant un mètode enzimàtic (ARCHITECT, Abbott Laboratoris). Els límits de detecció inferior eren 5.0 mg/dL i 2.5 mg/dL, respectivament; i els CVs intra i interassaig del 0.5%. Els nivells sèrics de proteïna C-reactiva d'alta sensibilitat (PCR) es van determinar per immunoassaig turbidimètric amb partícules de làtex (SENTINEL, Abbott Diagnostics). El límit de detecció inferior era 0.2 mg/L i el CV intra i interassaig <3%. La creatinina sèrica es va mesurar mitjançant el mètode millorat de Jaffé (ARCHITECT, Abbott Laboratoris). El límit de detecció inferior era de 4.5 $\mu\text{mol/L}$ i els CVs intra i interassaig <6%. L'ALT es va mesurar mitjançant la reacció α -cetoglutarat (ARCHITECT, Abbott Laboratoris). El límit de detecció inferior era 2.0 U/L i el CV intra i interassaig $\leq 5.2\%$. La GGT es va mesurar utilitzant el mètode de la ratio L-glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida (ARCHITECT, Abbott Laboratoris). El límit de detecció inferior era de 2.5 U/L i els CVs intra i interassaig <4,8%. L'àcid úric es va mesurar pel mètode d'uricasa (ARCHITECT, Abbott Laboratoris). El límit de detecció inferior era de 0.2 mg/dL i els CV intra i interassaig <4%. La TFGe es va estimar mitjançant la fórmula de Schwartz [$eGFR = 0.413 \times (talla \text{ (cm)}/creatinina \text{ (mg/dL)})$] [128]. L'adiponectina d'APM es va determinar al laboratori de recerca mitjançant ELISA (Linco). El límit de detecció va ser de 0.5 ng/mL i els CVs intra i interassaig van ser del 4%.

3.6. Ecografia d'alta resolució

En un segona visita, separada per un interval d'1 o 2 mesos des de l'anterior, es va realitzar una ecografia per mesurar el GIMc, la distribució de greix corporal i la mida renal. Es va utilitzar un ecògraf d'alta resolució (MyLabTM25, Firenze, Italy) amb transductor convex multifreqüència de 3.5-5 MHz i transductor lineal multifreqüència de 7.5-12 MHz. Per a totes les determinacions es va utilitzar la mitjana de tres mesures consecutives. Les mesures ecogràfiques es van realitzar a consultes externes de l'hospital de Figueres (població de l'Alt Empordà) i de l'hospital Dr. Josep

Trueta de Girona (població de Girona) per part del doctorand, que és tècnic forense i va realitzar un curs d'ecografia abdominal pediàtrica durant els seus estudis de màster. Els coeficients de variació intra i interobservacional per a les mesures ecogràfiques van ser inferiors al 6%.

Per mesurar el GIMc es van realitzar talls longitudinals de la caròtida. Les imatges es van prendre sobre la caròtida comuna dreta a 1-2 cm abans de la bifurcació, en el pla longitudinal (**Figura 17**). Es va mesurar el GIMc de la paret arterial posterior que és la distància entre la llum vascular i la unió mitjana-adventícia [129]. No es van observar signes ultrasonogràfics de plaques arterioscleròtiques en els nens d'estudi.

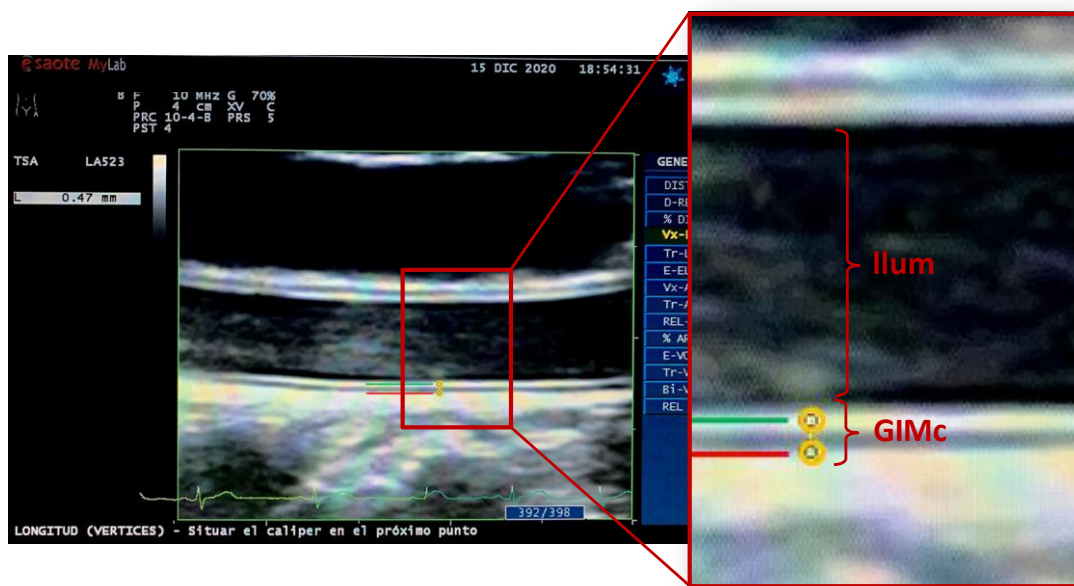


Figura 17. Determinació ecogràfica del GIMc. La línia verda mostra la capa íntima i la línia vermella la unió de les capes mitjana-adventícia. (Realitzada per l'autor)

Es va quantificar tant el greix subcutani (distància entre la interfase pell-línia alba) com el greix preperitoneal (distància entre la interfase línia alba-peritoneu parietal), mesurat en la línia mitjana immediatament per sota l'apèndix xifoide (**Figura 18**). El subjecte estava en dejú, havia buidat la bufeta urinària i en posició en decúbit supí. Les mesures es van realitzar al final de l'expiració amb la mínima pressió possible de la sonda. La tècnica no és invasiva, ha estat utilitzada i validada en nens i les mesures es correlacionen bé amb dades de la tomografia computada [130].



Figura 18. Determinació ecogràfica del greix greix subcutani (GS) i greix preperitoneal (GP) per sota l'apèndix xifoide. (Realitzada per l'autor)

Per mesurar el greix perirenal, la sonda es va moure lateralment per trobar la posició en què la superfície del ronyó estava gairebé paral·lela a la pell i es van realitzar imatges longitudinals. Es va mesurar el gruix des del costat interior de la musculatura abdominal fins a la superfície del ronyó [90] (**Figura 19**). Al treball es mostren les dades obtingudes al ronyó dret.

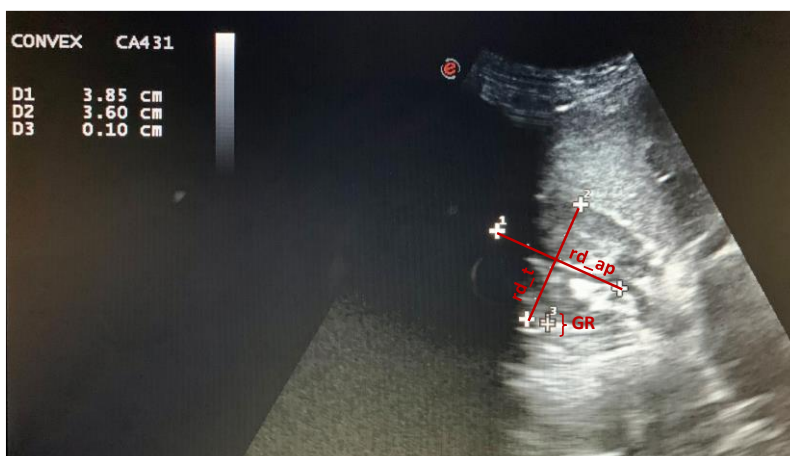


Figura 19. Determinació ecogràfica de la mida renal i el greix perirenal. Mesura de la profunditat [tall transvers (rd_t)] i amplada [tall anterior-posterior (rd_ap)] del ronyó dret i del greix perirenal (GR). (Realitzada per l'autor)

Per a la mesura del greix intraabdominal, la sonda es va col·locar just per sobre del nivell umbilical i es van realitzar imatges abdominals transversals [131]. Es va mesurar el gruix entre la cara interna de la paret abdominal i la paret posterior de l'aorta (**Figura 20**).

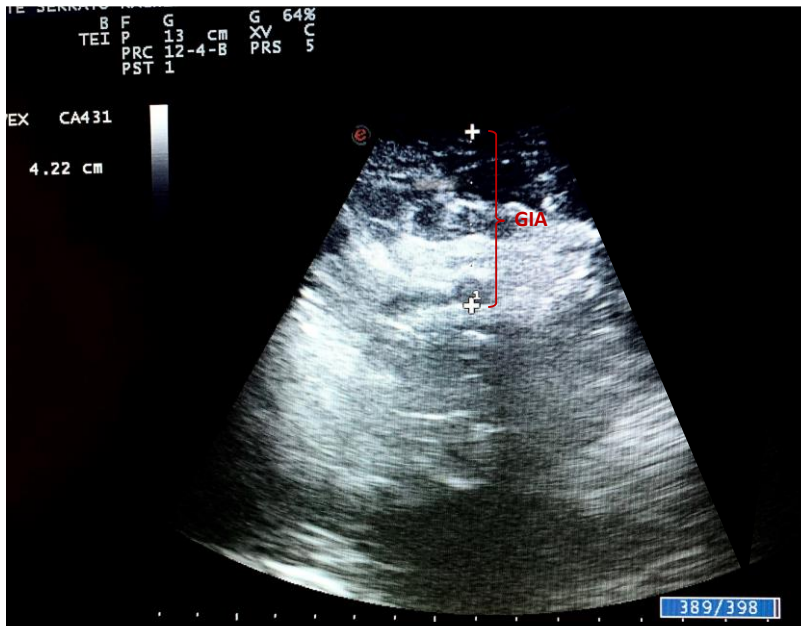


Figura 20. Determinació ecogràfica del greix intraabdominal. (GIA, greix intraabdominal). *(Realitzada per l'autor)*

També es va mesurar la mida del ronyó dret (longitud, profunditat i amplada) (**Figures 19 i 21**). El volum renal es va calcular mitjançant la següent fórmula [longitud * profunditat * amplada * 0,523] [132].

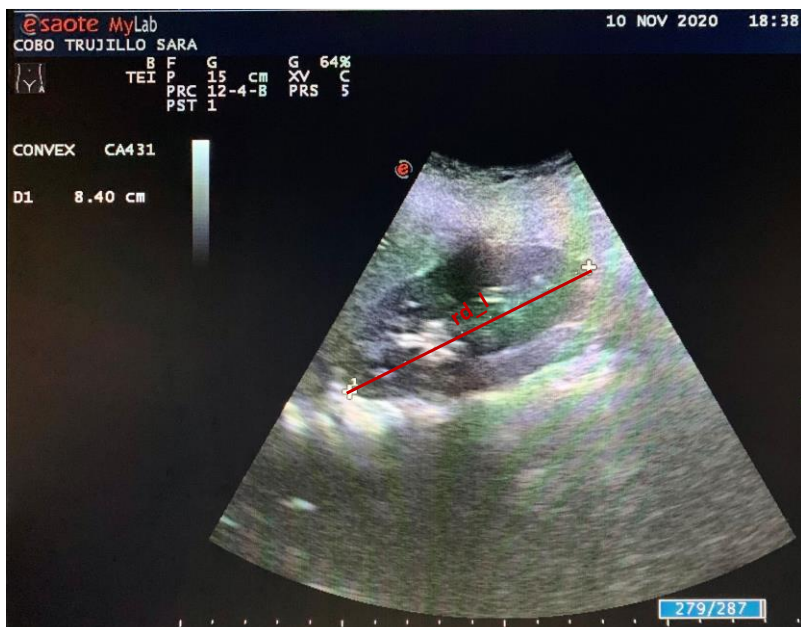


Figura 21. Determinació ecogràfica de la longitud renal. (rd_l, longitud ronyó dret). *(Realitzada per l'autor)*

3.7. Tractament i anàlisi estadística de les dades

Totes les dades esmentades de l'estudi s'han recollit en una única base de dades tipus *Microsoft Office Acces 2003*. L'anàlisi estadística de les dades s'ha realitzat amb el programa informàtic *SPSS* versió 22.0. En primer lloc s'ha fet un anàlisi exploratori de les dades per identificar valors atípics, valors perduts i comprovar que totes les variables seguien una distribució normal (prova de Kolmogorov-Smirnov). Les variables quantitatives que no seguien la distribució normal es van transformar logarítmicament (logaritme amb base 10). Amb la modificació totes es van normalitzar i van poder ser utilitzades per l'estudi. Els resultats es presenten com a mitjana \pm error estàndard de la mitjana (SEM) o percentatge (%) i la significació estadística es va definir a $p < 0.05$. La comparació entre grups s'ha realitzat mitjançant proves t de Student i ANOVA (variables quantitatives) o chi-quadrat (variables qualitatives). La relació entre les variables s'ha analitzat mitjançant correlacions de Pearson seguida d'anàlisi multivariant ajustant per possibles factors de confusió. Referent a l'anàlisi multivariant, s'ha realitzat el test de regressió lineal múltiple perquè l'associació entre les variables d'estudi es lineal. S'ha usat com a variable dependent la variable que es vol explicar i com a variables explicatives les diversos paràmetres associats a la variable dependent. S'ha realitzat un anàlisi de residus per comprovar la normalitat dels residus, la no autocorrelació, l'homoscedasticitat, la falta de linealitat i la no multicol-linealitat. La interacció entre dos variables s'ha determinat mitjançant anàlisi d'ANCOVA.

Per assolir l'**objectiu 1** la població d'estudi s'ha separat segons categories d'IMC (menor IMC i major IMC) i categories de greix preperitoneal (menor greix i major greix). Les diferències entre els variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels grups d'estudi s'ha determinat mitjançant la prova t de Student. S'ha estudiat l'associació de l'àcid úric amb els paràmetres clínics, analítics i ecogràfics mitjançant correlacions de Pearson. A continuació s'ha realitzat anàlisi multivariant amb el GIMc com a variable dependent i l'edat, sexe, PCR, greix preperitoneal, TAS, HOMA-IR, triglicèrids i creatinina com a variables explicatives per tal de determinar si l'àcid úric pot ser un predictor del GIMc de manera independent a altres factors de risc cardiovascular. Per tal de determinar l'efecte de l'IMC i el greix preperitoneal en aquestes associacions s'ha realitzat anàlisi d'ANCOVA i estudiat les interaccions: àcid úric*IMC i àcid úric*greix preperitoneal.

Per assolir l'**objectiu 2** la població d'estudi s'ha separat segons categories d'IMC (prim, sobrepès i obesitat). Les diferències entre els variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels grups d'estudi s'ha determinat mitjançant ANOVA i comparacions múltiples (proba de Bonferroni). S'ha estudiat l'associació del greix perirenal amb els paràmetres clínics, analítics i

ecogràfics mitjançant correlacions de Pearson. A continuació s'ha estudiat l'associació del diversos dipòsits de greix abdominal amb el GIMc mitjançant correlacions de Pearson i anàlisi multivariant amb el GIMc com a variable dependent i l'edat, sexe, TAS, HOMAR-IR, colesterol-HDL i els dipòsits de greix com a variables explicatives per tal de determinar quins dipòsits de greix poden ser predictors del GIMc. Finalment, per tal d'establir un possible mecanisme que expliqui l'associació observada entre el greix perirenal i el GIMc s'ha estudiat la seva relació amb l'adiponectina d'APM mitjançant correlacions de Pearson i anàlisi multivariant amb l'adiponectina d'APM com a variables dependent i l'edat, sexe, TAS, HOMA-IR, colesterol-HDL, IMC i greix perirenal com a variables explicatives.

Per assolir l'**objectiu 3** la població d'estudi s'ha separat segons categories d'IMC (prim, sobrepès i obesitat). Les diferències entre els variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels grups d'estudi s'ha determinat mitjançant ANOVA i comparacions múltiples (proba de Bonferroni). S'ha estudiat l'associació de la mida renal (longitud i volum) amb els paràmetres clínics, analítics i ecogràfics mitjançant correlacions de Pearson. A continuació s'ha realitzat anàlisi multivariant amb el GIMc i la TAS com a variables dependents i l'edat, sexe, lípids i longitud i volum renal com a variables explicatives per tal de determinar si la mida renal (longitud i/o volum) pot ser un predictor del GIMc i la TAS. Finalment, donada la importància del greix perirenal en el RCV observada en l'objectiu 2, s'ha estudiat si la longitud renal, volum renal i el greix perirenal eren capaços de predir de manera conjunta els paràmetres de RCV. Per a això, es van realitzar anàlisis multivariants addicionals del GIMc i la TAS com a variables dependents i l'edat, el sexe, la superfície corporal, els lípids sèrics, la longitud i volum renals i el greix perirenal com a variables explicatives.

4. RESULTATS

4.1. Resultats objectiu 1: Àcid úric i RCV en nens prepuberals sans

4.1.1. Variables clíniques i analítiques de la població d'estudi

Per a aquest primer estudi s'ha analitzat una mostra de 359 nens sans (189 nens i 170 nenes, d'edat 8.1 ± 1.6 anys) que disposaven de dades d'àcid úric i paràmetres ecogràfics. Les característiques d'aquests nens no difereixen de la mostra total dels 702 participants en l'estudi.

A la **taula 2** es mostren les característiques clíniques, analítiques i ecogràfiques de la població d'estudi. Tots els subjectes d'estudi tenien nivells d'àcid úric dins el rang establert de la normalitat i no presentaven síndrome metabòlica.

Per tal d'estudiar si l'obesitat i la distribució de greix modulen l'associació de l'àcid úric amb factors de RCV, els subjectes d'estudi s'han dividit en grups segons l'IMC (IMC-SDS < 0 i IMC-SDS \geq 0) i segons la mediana de greix preperitoneal (greix preperitoneal < percentil 50 i greix preperitoneal \geq percentil 50). Les característiques clíniques, analítiques i ecogràfiques d'aquests grups es mostren a les taules 2 i 3, respectivament. Les diferències entre els nens amb més o menys IMC-SDS i greix preperitoneal s'han estudiat mitjançant test t-student i es mostren els valors de *p* per les variables que presenten diferències significatives.

En separar la població segons IMC (**Taula 3**) i greix preperitoneal (**Taula 4**) s'observen les diferències esperades per la patologia: major pes, alçada, IMC, massa grassa, perímetres de cintura, TAS, insulina, HOMA-IR, PCR, triglicèrids, GIMc i greix subcutani i preperitoneal i menor HDL-colesterol en els grups amb major IMC i major greix preperitoneal. No existeixen diferències estadísticament significatives separant per sexe però els nens amb major IMC i major greix preperitoneal tendeixen a tenir major edat.

Els nens amb major IMC o major greix preperitoneal presenten nivells d'àcid úric significativament superiors que el nens amb menor IMC (**Taula 2**) o menor greix preperitoneal (**Taula 3**).

Taula 2. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats.

	Tots (n=359)
Dades clíniques	
Edat (anys)	8.3 ± 1.6
Sexe (%F)	47.5%
Pes (Kg)	35.2 ± 12.1
Alçada (cm)	132 ± 11
IMC (kg/m ²)	19.4 ± 4.2
IMC-SDS	0.5 ± 1.3
Massa grassa (Kg)	12.2 ± 6.8
Perímetre cintura (cm)	64 ± 12
TAS (mmHg)	106 ± 10
Dades analítiques	
Insulina (mIU/L)	5.0 ± 4.4
HOMA-IR	1.0 ± 1.0
PCR (mg/L)	1.4 ± 1.7
Triglicèrids (mg/dL)	62 ± 30
Colesterol-HDL (mg/dL)	56 ± 13
Creatinina (mmol/L)	51 ± 9
ALT (U/L)	18.4 ± 6.8
GGT (U/L)	13.2 ± 3.6
Àcid úric (mg/dL) ^a	3.6 ± 0.8
Dades ecogràfiques	
GIMc (cm)	0.040 ± 0.006
Greix subcutani (mm)	0.90 ± 0.51
Greix preperitoneal (mm)	0.70 ± 0.30

Les dades es presenten com mitjanes ± SEM. IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat). TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina. PCR: proteïna C-reactiva; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; ALT: alanina amino transferasa; GGT: gama glutamil transferasa; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia. ^a Valors de referència per a nens entre 6-12 anys: 3.1-5.1 mg/dl.

Taula 3. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats separats segons categories d'IMC.

	Menor IMC (IMC-SDS<0) (n=171)	Major IMC (IMC-SDS≥0) (n=188)	<i>p</i>
Dades clíniques			
Edat (anys)	8.0 ± 1.6	8.4 ± 1.6	0.004
Sexe (%F)	46%	48%	ns
Pes (Kg)	25.3 ± 6.1	40.7 ± 11.6	<0.0001
Alçada (cm)	126 ± 10	135 ± 10	<0.0001
IMC (kg/m ²)	15.5 ± 1.3	21.9 ± 3.5	<0.0001
IMC-SDS	-0.7 ± 0.4	1.4 ± 1.0	<0.0001
Massa grassa (Kg)	7.3 ± 4.3	14.9 ± 6.7	<0.0001
Perímetre cintura (cm)	53 ± 4.9	71 ± 10	<0.0001
TAS (mmHg)	103 ± 9	108 ± 10	<0.0001
Dades analítiques			
Insulina (mIU/L)	2.4 ± 2.4	5.9 ± 5.1	<0.0001
HOMA-IR	0.5 ± 0.5	1.3 ± 1.1	<0.0001
PCR (mg/L)	0.7 ± 1.1	1.9 ± 1.9	<0.0001
Triglicèrids (mg/dL)	51 ± 19	67 ± 35	<0.0001
Colesterol-HDL (mg/dL)	62 ± 14	54 ± 11	<0.0001
Creatinina (mmol/L)	51.3 ± 10.0	51.3 ± 8.1	ns
ALT (U/L)	16.9 ± 6.2	19.7 ± 7.1	<0.0001
GGT (U/L)	12.1 ± 2.4	14.2 ± 4.2	<0.0001
Àcid úric (mg/dL) ^a	3.3 ± 0.8	3.8 ± 0.9	<0.0001
Dades ecogràfiques			
GIMc (cm)	0.039 ± 0.005	0.043 ± 0.007	<0.0001
Greix subcutani (mm)	0.50 ± 0.21	1.17 ± 0.51	<0.0001
Greix preperitoneal (mm)	0.50 ± 0.22	0.95 ± 0.38	<0.0001

Les dades es presenten com mitjanes SEM. IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat). TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina. PCR: proteïna C-reactiva; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; ALT: alanina amino transferasa; GGT: gama glutamil transferasa; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia. ^a Valors de referència per nens entre 6-12 anys: 3.1-5.1 mg/dl.

Taula 4. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats separats segons categories de greix preperitoneal.

	Menor greix preperitoneal (<p50) (n=180)	Major greix preperitoneal (≥p50) (n=179)	<i>p</i>
Dades clíniques			
Edat (anys)	7.7 ± 1.3	8.6 ± 1.7	<0.0001
Sexe (%F)	47%	48%	ns
Pes (Kg)	26.3 ± 6.5	40.8 ± 12.1	<0.0001
Alçada (cm)	126 ± 9	135 ± 11	<0.0001
IMC (kg/m ²)	16.1 ± 2.2	21.6 ± 4.0	<0.0001
IMC-SDS	-0.4 ± 0.7	1.2 ± 1.2	<0.0001
Massa grassa (Kg)	7.8 ± 4.7	15.0 ± 6.6	<0.0001
Perímetre cintura (cm)	55 ± 7	70 ± 11	<0.0001
TAS (mmHg)	104 ± 9	107 ± 10	<0.0001
Dades analítiques			
Insulina (mIU/L)	2.5 ± 2.6	6.0 ± 5.1	<0.0001
HOMA-IR	0.5 ± 0.5	1.3 ± 1.1	<0.0001
PCR (mg/L)	0.8 ± 1.3	1.8 ± 1.9	<0.0001
Triglicèrids (mg/dL)	51 ± 19	67 ± 36	<0.0001
Colesterol-HDL (mg/dL)	61 ± 13	54 ± 12	<0.0001
Creatinina (mmol/L)	49.9 ± 8.4	52.7 ± 9.5	0.004
ALT (U/L)	17.1 ± 5.7	19.7 ± 7.6	<0.0001
GGT (U/L)	12.4 ± 2.7	14.0 ± 4.2	<0.0001
Àcid úric (mg/dL) ^a	3.3 ± 0.7	3.8 ± 0.9	<0.0001
Dades ecogràfiques			
GIMc (cm)	0.039 ± 0.005	0.044 ± 0.007	<0.0001
Greix subcutani (mm)	0.60 ± 0.38	1.12 ± 0.51	<0.0001
Greix preperitoneal (mm)	0.42 ± 0.13	1.05 ± 0.31	<0.0001

Les dades es presenten com mitjanes ± SEM. IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat). TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina. PCR: proteïna C-reactiva; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; ALT: alanina amino transferassa; GGT: gama glutamil transferasa; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia. ^a Valors de referència per nens entre 6-12 anys: 3.1-5.1 mg/dl.

4.1.2. Associacions de l'àcid úric amb paràmetres clínics, analítics i ecogràfics

S'ha examinat l'associació entre l'àcid úric i els paràmetres d'estudi mitjançant correlacions de Pearson en la població general. A la **taula 5** es mostren els coeficients de correlació entre l'àcid úric i les variables d'estudi en tots els subjectes.

Taula 5. Coeficients de correlació entre l'àcid úric i les variables d'estudi en tots els subjectes estudiats.

Ácid úric (mg/dL)	Tots (n=359)	
	r	p
Dades clíniques		
Edat (anys)	0.296	<0.0001
Pes-SDS (Kg)	0.478	<0.0001
Alçada-SDS (cm)	0.403	<0.0001
IMC-SDS (kg/m ²)	0.416	<0.0001
Massa grassa (Kg)	0.417	<0.0001
Perímetre cintura (cm)	0.472	<0.0001
TAS (mmHg)	0.263	<0.0001
Dades analítiques		
Insulina (mIU/L)	0.219	<0.0001
HOMA-IR	0.216	<0.0001
PCR (mg/L)	0.323	<0.0001
Triglicèrids (mg/dL)	0.179	<0.001
Colesterol-HDL (mg/dL)	-0.168	<0.001
Creatinina (mmol/L)	-0.020	ns
ALT (U/L)	0.189	<0.0001
GGT (U/L)	0.182	0.001
Dades ecogràfiques		
GIMc (cm)	0.218	<0.0001
Greix subcutani (mm)	0.348	<0.0001
Greix preperitoneal (mm)	0.383	<0.0001

Els valors de p i r s'han obtingut mitjançant anàlisi de correlació de Pearson. IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat); TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina. PCR: proteïna C-reactiva; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; ALT: alanina amino transferasa; GGT: gama glutamil transferasa; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia.

En la població general, els nivells d'àcid úric s'associen de manera significativa amb tots els paràmetres de RCV estudiats, tals com pes, alçada, IMC, massa grassa, perímetres de cintura, TAS, insulina, HOMA-IR, PCR, triglicèrids i el greix subcutani i preperitoneal, de manera positiva i colesterol-HDL de manera negativa (**Taula 5**). També s'associen positivament amb el GIMc (marcador subclínic d'aterosclerosi).

En anàlisi multivariant corregint per variables de confusió, s'observa que l'àcid úric ($\beta=0.102$, $p=0.04$) juntament amb el sexe ($\beta=-0.106$, $p=0.04$), la PCR ($\beta=0.195$, $p=0.001$) i el greix preperitoneal ($\beta=0.203$, $p=0.002$) s'associen amb el GIMc i expliquen el 18.7% de la seva variància (**Taula 6**). El greix preperitoneal, però no l'IMC, es va incloure en aquests models perquè les dues variables estaven altament correlacionades ($r = 0.778$, $p < 0.0001$).

Taula 6. Model lineal multivariant amb el GIMc com a variable dependent en tots els subjectes estudiats.

GIMc (cm)	Tots (n=359)	
	β	p
Edat (anys)	0.058	0.309
Sexe (%F)	-0.106	0.040
PCR (mg/L)	0.195	0.001
Àcid úric (mg/dL)	0.102	0.040
Greix preperitoneal (mm)	0.203	0.002
TAS (mmHg)	0.055	0.296
HOMA-IR	0.044	0.462
Triglicèrids (mg/dL)	0.002	0.966
Creatinina (mmol/L)	0.026	0.604
R ²		0.187

Els valors de β , p i R² s'han obtingut mitjançant anàlisi de regressió lineal multivariant. GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia; PCR: proteïna C-reactiva; TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina.

4.1.3. Modulació per l'IMC

A continuació s'ha estudiat si l'associació entre l'àcid úric i els factors de RCV estudiats està modulada per l'IMC. A la **taula 7** es mostren els coeficients de correlació entre l'àcid úric i les variables d'estudi en els subjectes estudiats separats segons categories de IMC-SDS.

Els resultats mostren que les associacions de l'àcid úric amb els factors de RCV clàssics (pes, alçada, IMC, massa grassa, perímetres de cintura, TAS, insulina, HOMA-IR, PCR i lípids) són més fortes i significatives en nens amb major IMC.

L'associació entre l'àcid úric i el GIMc és significativa en nens amb major IMC-SDS ($r=0.301$; $p < 0.0001$) i es perd en nens amb menor IMC-SDS ($r=-0.027$; $p=ns$). En la **Figura 22** es mostren els gràfics corresponents a aquestes associacions. L'anàlisi d'ANCOVA mostra que aquesta interacció és estadísticament significativa ($p=0.04$, **Taula 8**).

En anàlisis multivariants corregint per variables de confusió, s'observa que en nens amb major IMC-SDS l'àcid úric ($\beta=0.230$, $p=0.001$) juntament amb la PCR ($\beta=0.170$, $p=0.020$) s'associen amb el GIMc i expliquen el 19.2% de la seva variància (**Taula 9**). En nens amb menor IMC-SDS el GIMc s'associa amb el greix preperitoneal ($\beta=0.265$, $p=0.001$), la TAS ($\beta=0.211$, $p=0.009$) i la PCR ($\beta=0.173$, $p=0.021$), però no s'observen associacions significatives entre l'àcid úric i el GIMc.

Taula 7. Coeficients de correlació entre l'àcid úric i les variables d'estudi en els subjectes estudiats separats segons categories d'IMC-SDS.

Àcid úric (mg/dL)	Menor IMC (IMC-SDS<0) (n=171)		Major IMC (IMC-SDS≥0) (n=188)	
	r	p	r	p
Dades clíniques				
Edat (anys)	0.197	0.010	0.328	<0.0001
Pes-SDS (Kg)	0.209	0.006	0.535	<0.0001
Alçada-SDS (cm)	0.247	0.001	0.473	<0.0001
IMC-SDS (kg/m ²)	0.047	ns	0.487	<0.0001
Massa grassa (Kg)	0.125	ns	0.461	<0.0001
Perímetre cintura (cm)	0.278	0.000	0.517	<0.0001
TAS (mmHg)	0.268	0.000	0.189	<0.01
Dades analítiques				
Insulina (mIU/L)	0.070	ns	0.171	0.01
HOMA-IR	0.071	ns	0.169	0.02
PCR (mg/L)	0.024	ns	0.385	<0.0001
Triglicèrids (mg/dL)	-0.063	ns	0.159	0.03
Colesterol-HDL (mg/dL)	0.102	ns	-0.289	<0.0001
Creatinina (mmol/L)	-0.102	ns	0.060	ns
ALT (U/L)	0.044	ns	0.219	0.003
GGT (U/L)	0.068	ns	0.144	0.04
Dades ecogràfiques				
GIMc (cm)	-0.027	ns	0.301	<0.0001
Greix subcutani (mm)	0.132	ns	0.293	<0.0001
Greix preperitoneal (mm)	0.042	ns	0.397	<0.0001

Els valors de p i r s'han obtingut mitjançant anàlisis de correlació de Pearson. IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat); TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina. PCR: proteïna C-reactiva; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; ALT: alanina amino transferasa; GGT: gama glutamil transferasa; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia.

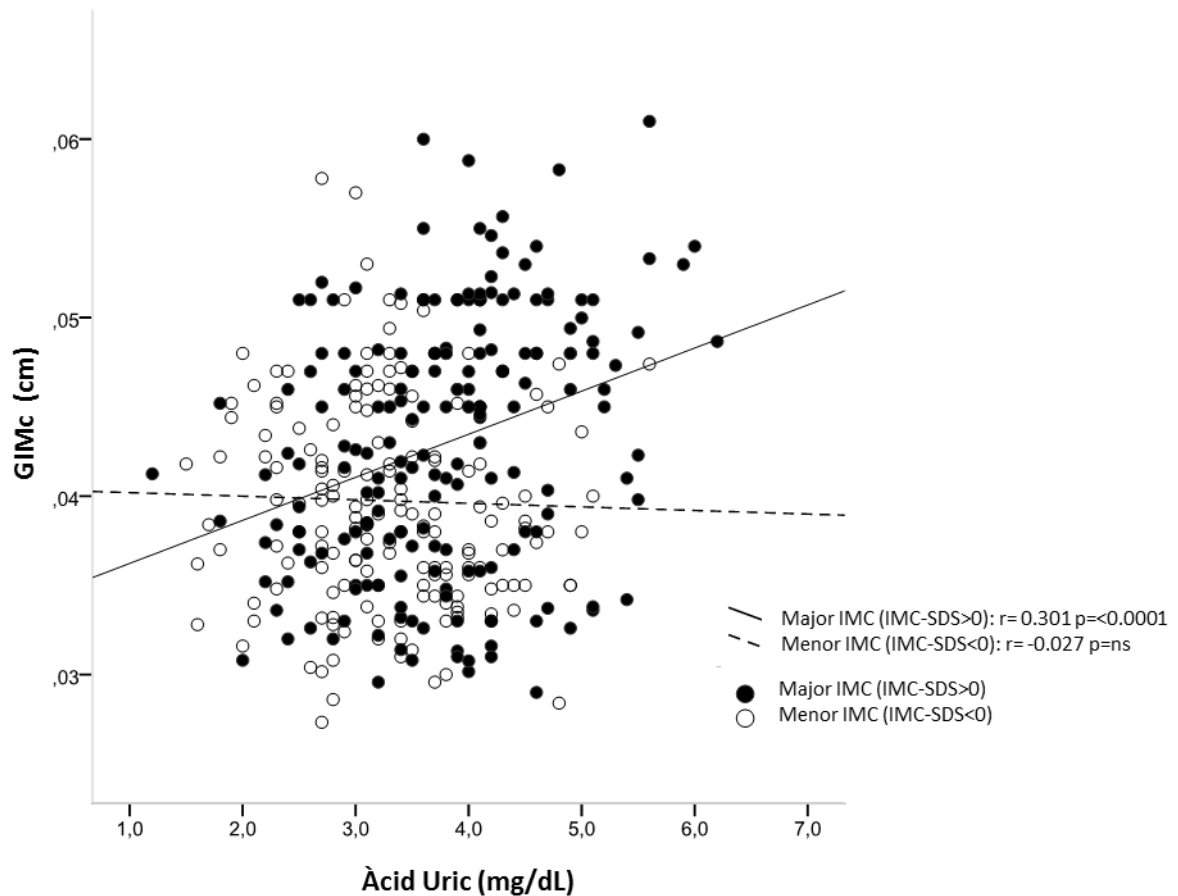


Figura 22. Associació entre l'àcid úric i el GIMc segons les categories d'IMC. Els punts blancs i les línies discontinúes fan referència a nens amb menor IMC (IMC-SDS <0) i els punts negres i les línies contínues a nens amb major IMC (IMC-SDS ≥0).

Taula 8. Interacció de l'IMC en l'associació entre l'àcid úric i el GIMc en els subjectes estudiats mitjançant un anàlisi d'ANCOVA.

GIMc (cm)	F	Sig.
Edat (anys)	8.019	0.005
Sexe (%F)	5.135	0.02
PCR (mg/L)	47.379	<0.0001
Àcid úric (mg/dL)	7.1113	0.008
Greix preperitoneal (mm)	--	--
IMC (kg/m ²)	17.088	<0.0001
Àcid úric*IMC	4.010	0.04

Els resultats s'han obtingut mitjançant anàlisi d'ANCOVA. GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia; PCR: proteïna C-reactiva; IMC: índex de massa corporal.

Taula 9. Model lineal multivariant amb el GIMc com a variable dependent en els subjectes estudiats separats segons categories d'IMC.

GIMc (cm)	Menor IMC (IMC-SDS<0) (n=171)		Major IMC (IMC-SDS≥0) (n=188)	
	Beta	Sig.	Beta	Sig.
Edat (anys)	-0.070	0.433	0.124	0.117
Sexe (%F)	-0.104	0.194	-0.081	0.247
PCR (mg/L)	0.173	0.021	0.173	0.020
Àcid úric (mg/dL)	-0.089	0.258	0.230	0.001
Greix preperitoneal (mm)	0.265	0.001	0.108	0.203
TAS (mmHg)	0.211	0.009	-0.021	0.771
HOMA-IR	-0.077	0.338	0.092	0.239
Triglicèrids (mg/dL)	-0.051	0.527	0.016	0.873
Creatinina (mmol/L)	0.079	0.327	-0.027	0.701
R ²		0.148		0.192

Els valors de β , p i R² s'han obtingut mitjançant anàlisis de regressió lineal multivariant. GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia; PCR: proteïna C-reactiva; TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina.

4.1.4. Modulació pel greix preperitoneal

De manera similar, s'ha estudiat si l'associació entre l'àcid úric i els factors de RCV està modulada per la quantitat de greix preperitoneal. A la **taula 10** es mostren els coeficients de correlació entre l'àcid úric i les variables d'estudi en els subjectes separats segons categories de greix preperitoneal.

Els resultats mostren que les associacions de l'àcid úric amb els factors de RCV clàssics (pes, alçada, IMC, massa grassa, perímetres de cintura, TAS, insulina, HOMA-IR, PCR i lípids) són més fortes i significatives en nens amb major greix preperitoneal.

L'associació entre l'àcid úric i el GIMc és significativa en nens amb major greix preperitoneal ($r=0.278$; $p<0.0001$) i es perd en nens amb menor IMC-SDS ($r=-0.065$; $p=ns$). En la **Figura 23** es mostren els gràfics corresponents a aquestes associacions. L'anàlisi d'ANCOVA mostra que aquesta interacció és estadísticament significativa ($p=0.009$, **Taula 11**).

En anàlisis multivariants corregint per variables de confusió, s'observa que en nens amb major greix preperitoneal, l'àcid úric ($\beta=0.252$, $p<0.001$) juntament amb la PCR ($\beta=0.242$, $p=0.004$) i

l'edat ($\beta=0.167$, $p=0.040$) s'associen amb el GIMc i expliquen el 17.2% de la seva variància (**Taula 12**). En nens amb menor greix preperitoneal el GIMc s'associa amb el greix preperitoneal ($\beta=0.202$, $p<0.011$) però no s'observen associacions significatives entre l'àcid úric i el GIMc.

Taula 10. Coeficients de correlació entre l'àcid úric i les variables d'estudi en els subjectes estudiats separats segons categories de greix preperitoneal.

Àcid úric (mg/dL)	Menor greix preperitoneal (<p50) (n=180)		Major greix preperitoneal (\geq p50) (n=179)	
	r	p	r	p
Dades clíniques				
Edat (anys)	0.209	0.005	0.256	0.001
Pes (Kg)	0.187	0.012	0.517	<0.0001
Alçada (cm)	0.242	0.001	0.394	<0.0001
IMC (kg/m ²)	0.069	ns	0.450	<0.0001
Massa grassa (Kg)	0.145	ns	0.445	<0.0001
Perímetre cintura (cm)	0.258	0.000	0.481	<0.0001
TAS (mmHg)	0.188	0.012	0.265	<0.0001
Dades analítiques				
Insulina (mIU/L)	0.045	ns	0.160	0.03
HOMA-IR	0.041	ns	0.157	0.03
PCR (mg/L)	0.050	ns	0.384	<0.0001
Triglicèrids (mg/dL)	-0.031	ns	0.137	0.06
Colesterol-HDL (mg/dL)	0.037	ns	-0.197	0.008
Creatinina (mmol/L)	-0.162	0.029	0.007	ns
ALT (U/L)	0.203	0.006	0.108	ns
GGT (U/L)	0.044	ns	0.178	0.01
Dades ecogràfiques				
GIMc (cm)	-0.065	ns	0.278	<0.0001
Greix subcutani (mm)	0.146	0.05	0.301	<0.0001
Greix preperitoneal (mm)	-0.144	ns	0.404	<0.0001

Els valors de p i r s'han obtingut mitjançant anàlisi de correlació de Pearson. IMC: índex de massa corporal; TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina; PCR: proteïna C-reactiva; Colesterol-HDL: colesterol d'elevada densitat; ALT: alanina amino transferasa; GGT: gama glutamil transferasa; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia.

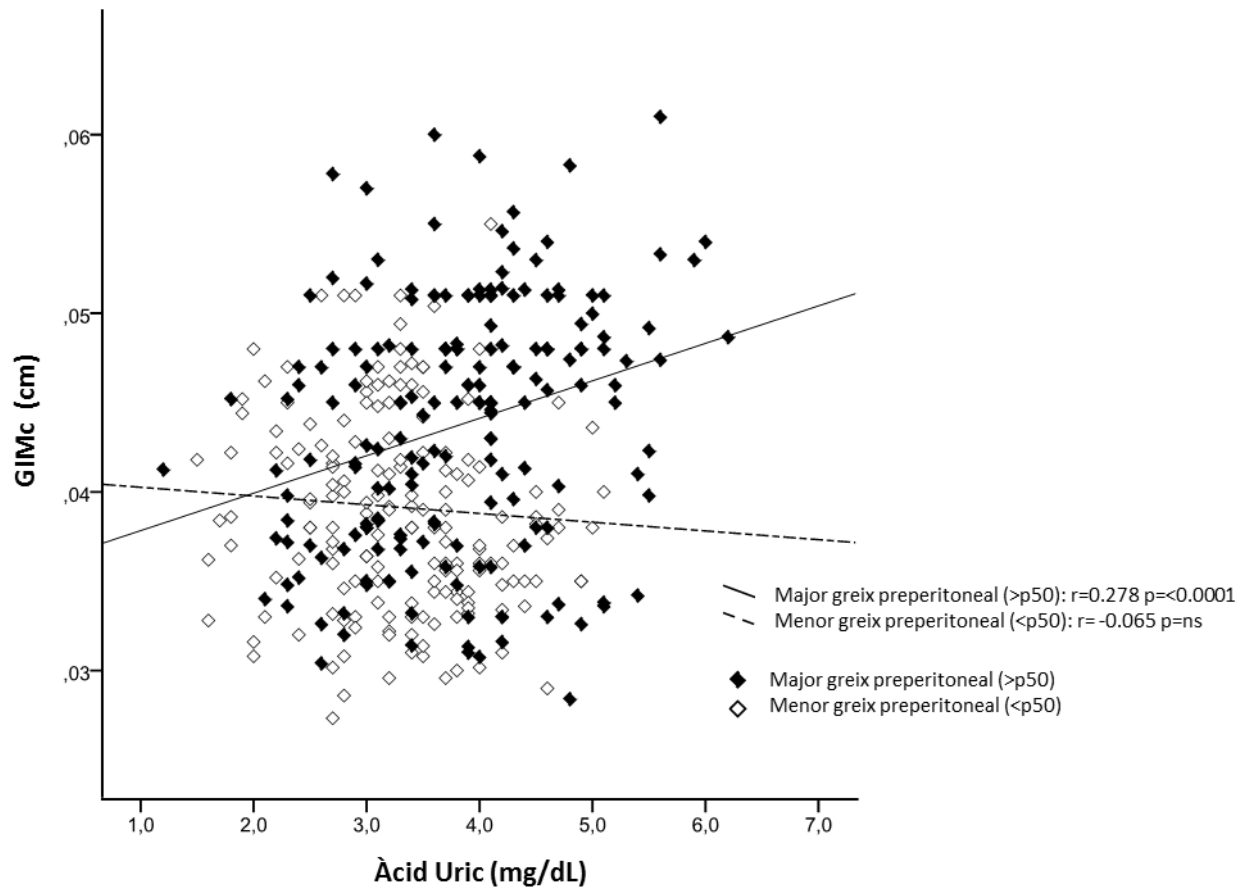


Figura 23. Associació entre l'àcid úric i el GIMc segons les categories de greix preperitoneal. Els diamants blancs i les línies discontinües fan referència a nens amb menor greix preperitoneal (<p50) i els diamants negres i les línies contínues a nens amb major greix preperitoneal (≥p50).

Taula 11. Interaccions de l'IMC i el greix preperitoneal en l'associació entre l'àcid úric i el GIMc en els subjectes estudiats mitjançant anàlisi d'ANCOVA.

GIMc (cm)	F	Sig.
Edat (anys)	8.059	0.005
Sexe (%F)	5.161	0.024
PCR (mg/L)	47.614	0.000
Àcid úric (mg/dL)	7.148	0.008
Greix preperitoneal (mm)	16.107	0.000
IMC (kg/m ²)	--	--
Àcid úric*greix preperitoneal	6.840	0.009

Els resultats s'han obtingut mitjançant anàlisi d'ANCOVA. GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia; PCR: proteïna C-reactiva; IMC: índex de massa corporal.

Taula 12. Model lineal multivariant amb el GIMc com a variable dependent en els subjectes estudiats separats segons categories de greix preperitoneal.

GIMc (cm)	Menor greix preperitoneal (<p50) (n=180)		Major greix preperitoneal (≥p50) (n=179)	
	Beta	Sig.	Beta	Sig.
Edat (anys)	-0.045	0.596	0.167	0.040
Sexe (%F)	-0.062	0.431	-0.095	0.217
PCR (mg/L)	0.155	0.068	0.242	0.004
Àcid úric (mg/dL)	-0.086	0.283	0.252	<0.001
Greix preperitoneal (mm)	0.202	0.011	-0.113	0.202
TAS (mmHg)	0.069	0.381	0.038	0.627
HOMA-IR	0.015	0.853	0.039	0.625
Triglicèrids (mg/dL)	0.002	0.981	0.036	0.651
Creatinina (mmol/L)	0.044	0.584	0.001	0.986
R ²		0.072		0.172

Els valors de β , p i R² s'han obtingut mitjançant anàlisi de regressió lineal multivariant. GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia; PCR: proteïna C-reactiva; TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina.

4.2. Resultats objectiu 2: Greix perirenal i RCV en nens prepuberals sans

4.2.1. Variables clíniques i analítiques de la població d'estudi

Per a aquest segon estudi s'ha analitzat la mostra total de 702 nens sans (374 nens i 328 nenes d'edat 8.3 ± 1.8 anys). A la **taula 13** es mostren les característiques clíniques, analítiques i ecogràfiques de la població d'estudi.

Taula 13. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats.

	Tots (n=702)
Dades clíniques	
Edat (anys)	8.3 ± 1.8
Sexe (%F)	46.7%
Pes (Kg)	36.4 ± 14.6
Pes-SDS	0.8 ± 1.4
Alçada (cm)	133 ± 13
Alçada-SDS	0.4 ± 1.1
IMC (kg/m^2)	19.8 ± 4.7
IMC-SDS	0.6 ± 1.4
Massa grassa (Kg)	11.8 ± 7.5
Perímetre cintura (cm)	65 ± 13
TAS (mmHg)	106 ± 10
Dades analítiques	
Insulina (mIU/L)	5.8 ± 5.6
HOMA-IR	1.2 ± 1.2
Adiponectina d'APM (ng/ml)	8377 ± 6989
Triglicèrids (mg/dL)	63 ± 32
Colesterol-HDL (mg/dL)	56 ± 13
Dades ecogràfiques	
Greix perirenal (cm)	0.21 ± 0.05
Greix preperitoneal (cm)	0.76 ± 0.42
Greix intraabdominal (cm)	5.90 ± 2.06
Greix subcutani (cm)	0.96 ± 0.57
GIMc (cm)	0.040 ± 0.006

Les dades es presenten com mitjanes \pm error estàndard de la mitjana (SEM). IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat). TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina. Adiponectina d'APM: adiponectina d'alt pes molecular; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia.

Per tal d'estudiar si la obesitat modula d'associació del greix perirenal amb factors de RCV, els subjectes d'estudi s'han dividit en grups segons el seu IMC-SDS: prims ($\text{IMC-SDS} < 1$), sobrepès ($1 \leq \text{IMC-SDS} < 2$) i obesitat ($\text{IMC-SDS} \geq 2$). Les característiques clíniques, analítiques i ecogràfiques d'aquests grups es mostren a la **taula 14**.

Com era d'esperar, els nens obesos presentaven nivells més alts en tots els dipòsits de greixos estudiats comparat amb els nens amb sobrepès i primos. Els nens amb sobrepès també presentaven major quantitat de greix preperitoneal, intraabdominal i subcutani que els nens primos, però nivells similars de greix perirenal (**Figura 24**).

Taula 14. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats separats segons categories d'IMC-SDS.

	Prims (IMC-SDS<1) (n=418)	Sobrepès (1<IMC-SDS<2) (n=142)	Obesitat (IMC-SDS>2) (n=142)
Dades clíniques			
Edat (anys)	8.0 ± 1.7	8.9 ± 1.7**	8.9 ± 1.9**
Sexe (%F)	46.7%	48.6%	45.1%
Pes (Kg)	28.3 ± 8.5	43.9 ± 9.9**	53.0 ± 14.9***#
Pes-SDS	-0.2 ± 0.8	1.6 ± 0.6**	2.8 ± 0.9***#
Alçada (cm)	129 ± 12	138 ± 11**	140 ± 12**
Alçada-SDS	0.1 ± 1.1	0.7 ± 1.0**	1.0 ± 1.0***#
IMC (kg/m ²)	16.6 ± 2.3	22.6 ± 1.9**	26.3 ± 3.1***#
IMC-SDS	-0.3 ± 0.7	1.4 ± 0.2**	2.7 ± 0.7***#
Massa grassa (Kg)	7.9 ± 4.1	16.3 ± 5.5**	21.2 ± 8.0***#
Perímetre cintura (cm)	56 ± 8	73 ± 7**	82 ± 10***#
TAS (mmHg)	103 ± 9	108 ± 11**	112 ± 10***#
Dades analítiques			
Insulina (mIU/L)	3.6 ± 3.7	7.3 ± 5.1**	10.3 ± 7.0***#
HOMA-IR	0.7 ± 0.8	1.6 ± 1.1**	2.2 ± 1.5***#
Adiponectina d'APM (ng/ml)	9048 ± 6738	7303 ± 5674*	7202 ± 8384*
Triglicèrids (mg/dL)	54 ± 22	69 ± 36**	82 ± 40***#
Colesterol-HDL (mg/dL)	60 ± 13	52 ± 10**	48 ± 10***#
Dades ecogràfiques			
Greix perirenal (cm)	0.20 ± 0.05	0.21 ± 0.06	0.23 ± 0.05***#
Greix preperitoneal (cm)	0.52 ± 0.25	0.96 ± 0.32**	1.24 ± 0.38***#
Greix intraabdominal (cm)	4.45 ± 1.32	6.89 ± 1.51**	8.13 ± 1.94***#
Greix subcutani (cm)	0.63 ± 0.32	1.24 ± 0.42**	1.63 ± 0.55***#
GIMc (cm)	0.039 ± 0.006	0.041 ± 0.007**	0.043 ± 0.007***#

Les dades es presenten com mitjanes ± error estàndard de la mitjana (SEM). IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat). TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina. Adiponectina d'APM: adiponectina d'alt pes molecular; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia. *p<0.01 i **p<0.0001 vs primos; #p<0.01 i ###p<0.0001 vs sobrepès.

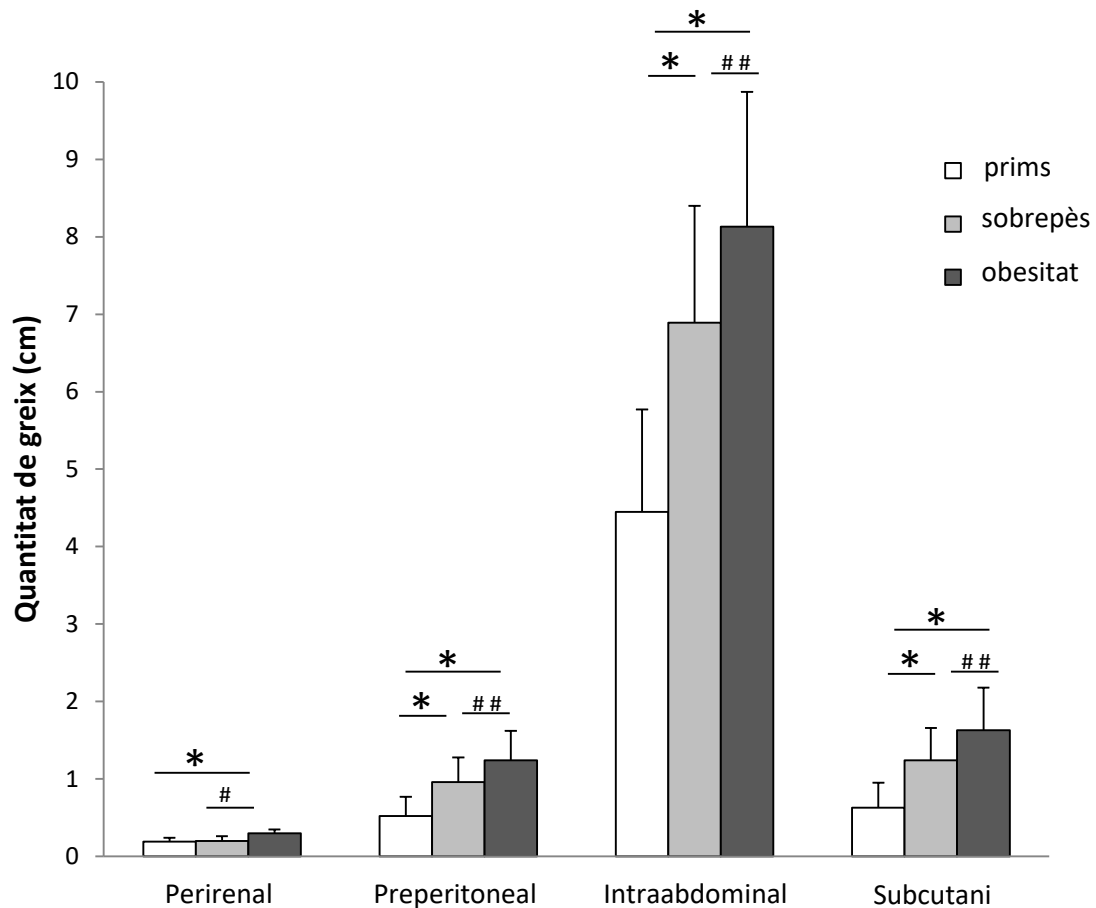


Figura 24. Quantitat de greix perirenal, preperitoneal, intraabdominal i subcutani en els diferents grups d'estudi segons categories de IMC-SDS. Les barres blanques representen nens prim (IMC-SDS<1), les barres de color gris clar representen nens amb sobrepès (1≤IMC-SDS<2) i les barres de color gris fosc representen nens amb obesitat (IMC-SDS≥2). *p<0.01 i **p<0.0001 vs prim; #p<0.01 i ##p<0.0001 vs sobrepès.

4.2.2. Associacions del greix perirenal amb paràmetres clínics, analítics i ecogràfics

S'ha examinat l'associació entre el greix perirenal i els paràmetres d'estudi mitjançant correlacions de Pearson. A la taula 14 es mostren els coeficients de correlació entre el greix perirenal i les variables d'estudi en tots els subjectes i en els diferents grups segons categories d'obesitat (prim, sobrepès i obesitat).

En la població general, el greix perirenal s'associa de manera significativa amb diversos paràmetres de RCV estudiats, tals com pes, alçada, IMC, massa grassa, perímetre de cintura, TAS, triglicèrids, greix preperitoneal, intraabdominal i subcutani, de manera positiva i adiponectina d'APM i colesterol-HDL de manera negativa (**Taula 15**).

Taula 15. Coeficients de correlació entre el greix perirenal i les variables d'estudi en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

Greix perirenal	Tots (n=702)		Prims (IMC-SDS<1) (n=418)		Sobrepès (1<IMC-SDS<2) (n=142)		Obesitat (IMC-SDS>2) (n=142)	
	r	p	r	p	R	p	r	p
Dades clíniques								
Edat (anys)	0.112	0.003	0.082	Ns	0.026	Ns	0.163	Ns
Pes-SDS (Kg)	0.216	0.000	0.176	0.000	0.084	Ns	0.079	Ns
Alçada-SDS (cm)	0.114	0.002	0.096	0.049	0.050	Ns	-0.012	Ns
IMC-SDS (kg/m ²)	0.221	0.000	0.194	0.000	0.044	Ns	0.125	Ns
Massa grassa (Kg)	0.308	0.000	0.213	0.000	0.107	Ns	0.164	Ns
Perímetre cintura (cm)	0.214	0.000	0.158	0.001	0.026	Ns	0.144	Ns
TAS (mmHg)	0.159	0.000	0.111	0.025	0.046	Ns	0.169	0.044
Dades analítiques								
Insulina (mIU/L)	0.053	Ns	-0.004	Ns	-0.144	Ns	0.050	Ns
HOMA-IR	0.061	Ns	-0.003	Ns	-0.131	Ns	0.065	Ns
Adiponectina d'APM (ng/ml)	-0.216	0.000	-0.133	0.014	-0.071	Ns	-0.348	0.001
Triglicèrids (mg/dL)	0.101	0.008	0.109	0.029	-0.002	Ns	-0.070	Ns
Colesterol-HDL (mg/dL)	-0.191	0.000	-0.152	0.002	-0.052	Ns	-0.199	0.018
Dades ecogràfiques								
Greix preperitoneal (cm)	0.295	0.000	0.346	0.000	0.112	Ns	0.208	0.013
Greix intraabdominal (cm)	0.167	0.000	0.119	0.022	0.029	Ns	0.098	Ns
Greix subcutani (cm)	0.188	0.000	0.105	0.032	0.041	Ns	0.137	Ns

Els valors de p i r s'han obtingut mitjançant anàlisi de correlació de Pearson. IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat). TAS: tensió arterial sistòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina; adiponectina d'APM: adiponectina d'alt pes molecular, Colesterol-HDL: colesterol d'elevada densitat.

4.2.3. Associació dels dipòsits de greix amb el GIMc

A continuació s'ha examinat l'associació entre els diversos dipòsits de greix i el GIMc mitjançant correlacions de Pearson. A la taula 15 es mostren els coeficients de correlació en tots els subjectes i en els diferents grups segons categories de IMC-SDS.

A la població general, el GIMc s'associa de manera significativa amb tots els dipòsits de greix estudiats. L'associació entre el greix perirenal i el GIMc és manté en totes les categories d'IMC (Taula 16 i Figura 25).

En anàlisi multivariants corregint per variables metabòliques, s'observa que el greix perirenal és un predictor independent del GIMc en tots subgrups d'estudi. En nens amb sobrepès i obesitat, el greix perirenal és l'únic dipòsit de greix relacionat amb el GIMc i juntament amb

l'edat són predictors independents del GIMc explicant el 13% i el 16% de la seva variància, respectivament (**Taula 16**). En nens primis, el greix perirenal juntament amb el greix preperitoneal, el greix subcutani i la TAS s'associen amb el GIMc explicant el 21.3% de la seva variància.

Taula 16. Coeficients de correlació entre el GIMc i els dipòsits de greix en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

GIMc	Tots (n=702)		Prims (IMC-SDS<1) (n=418)		Sobrepès (1<IMC-SDS<2) (n=142)		Obesitat (IMC-SDS>2) (n=142)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Greix perirenal	0.301	<0.0001	0.266	<0.0001	0.283	0.001	0.271	0.001
Greix preperitoneal	0.345	<0.0001	0.284	<0.0001	0.168	0.04	0.230	0.006
Greix intraabdominal	0.244	<0.0001	0.047	Ns	0.164	Ns	0.238	0.006
Greix subcutani	-0.161	<0.0001	-0.019	Ns	-0.044	Ns	-0.045	Ns

Els valors de p i r s'han obtingut mitjançant anàlisis de correlació de Pearson. IMC: índex de massa corporal; GIMc: greix íntima-mitjana carotídia.

Taula 17. Model lineal multivariant amb el GIMc com a variable dependent en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

GIMc	Tots (n=702)		Prims (IMC-SDS<1) (n=418)		Sobrepès (1<IMC-SDS<2) (n=142)		Obesitat (IMC-SDS>2) (n=142)	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Greix perirenal	0.230	<0.0001	0.235	<0.0001	0.250	0.003	0.254	0.002
Greix preperitoneal	0.252	<0.0001	0.239	<0.0001	--	--	--	--
Greix intraabdominal	0.150	0.01	--	--	--	--	--	--
Greix subcutani	-0.300	<0.0001	-0.219	0.006	--	--	--	--
Edat	0.105	0.02	--	--	0.312	0.01	0.329	0.01
TAS	--	--	0.116	0.03	--	--	--	--
R ²	0.217		0.213		0.128		0.155	

Els valors de β , p i R² s'han obtingut mitjançant anàlisis de regressió lineal multivariant. GIMc: greix íntima-mitjana carotídia; TAS: tensió arterial sistòlica. Variables no predictores: sexe, HOMA-IR i colesterol-HDL.

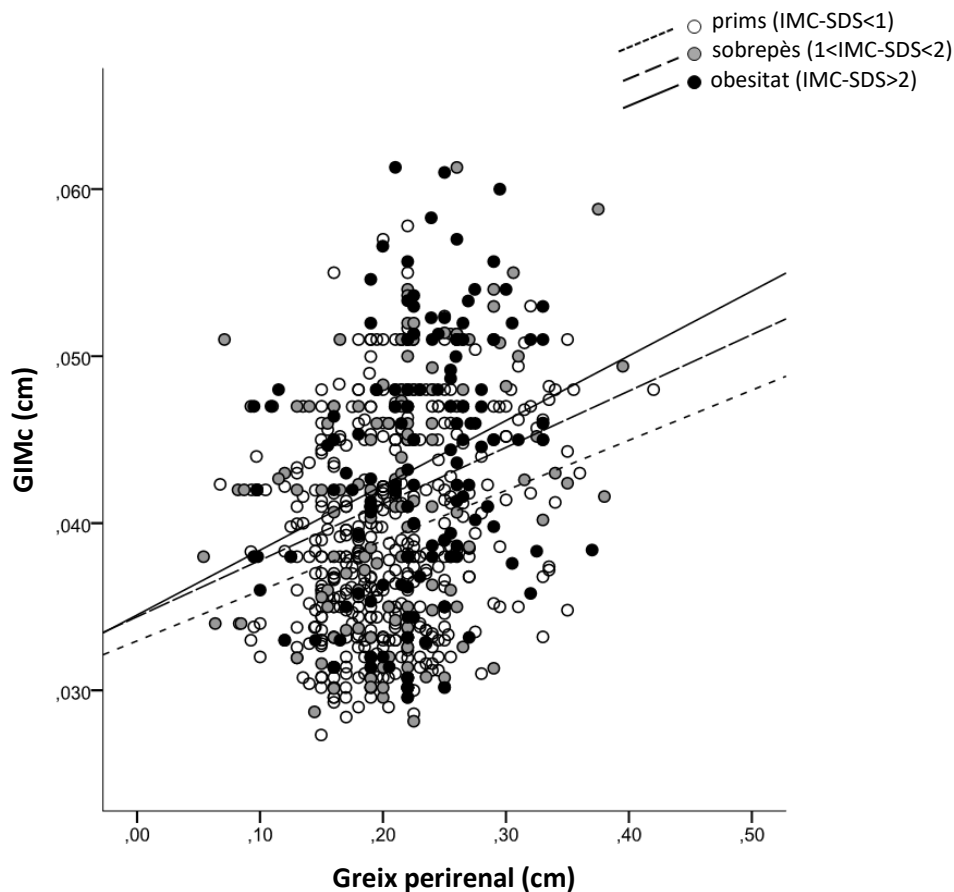


Figura 25. Associació entre el greix perirenal i el GIMc segons les categories d'IMC-SDS. Els punts blancs i les línies discontinúes fan referència a nens primers (IMC-SDS <1), els punts grisos i les línies semidiscontinúes fan referència a nens amb sobrepès (1<IMC-SDS<2) i els punts negres i les línies contínues a nens amb obesitat (IMC-SDS≥2).

4.2.4. Relació entre greix perirenal, GIMc i adiponectina d'APM

Per tal d'establir un possible mecanisme que expliqui l'associació observada entre el greix perirenal i el GIMc hem estudiat la seva relació amb l'adiponectina d'APM.

Ens nens obesos, l'adiponectina d'APM s'associa negativament amb el greix perirenal ($r=-0.348$, $p=0.001$; **Taula 15** i **Figura 26**). En anàlisis multivariants corregint per variables metabòliques, el greix perirenal és l'únic dipòsit de greix que mostra associacions independents amb l'adiponectina d'APM ($\beta=-0.263$, $p=0.006$) i explica el 22.8% de la seva variància (**Taula 18**).

Taula 18. Model lineal multivariant amb l'adiponectina d'APM com a variable dependent en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

Adiponectina d'APM	Tots (n=702)		Prims (IMC-SDS<1) (n=418)		Sobrepès (1<IMC-SDS<2) (n=142)		Obesitat (IMC-SDS>2) (n=142)	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Sexe (%F)	--	--	0.130	0.014	--	--	--	--
IMC (kg/m ²)	-0.274	<0.0001	-0.189	0.005	--	--	--	--
Greix perirenal (mm)	-0.121	0.004	--	--	--	--	-0.263	0.006
TAS (mmHg)	--	--	--	--	-0.239	0.04	--	--
R ²		0.147		0.105		0.108		0.228

Els valors de β , p i R² s'han obtingut mitjançant anàlisi de regressió lineal multivariant. Adiponectina d'APM: adiponectina d'alt pes molecular; IMC: índex de massa corporal; TAS: tensió arterial sistòlica. Variables no predictores: edat, HOMA-IR i colesterol-HDL.

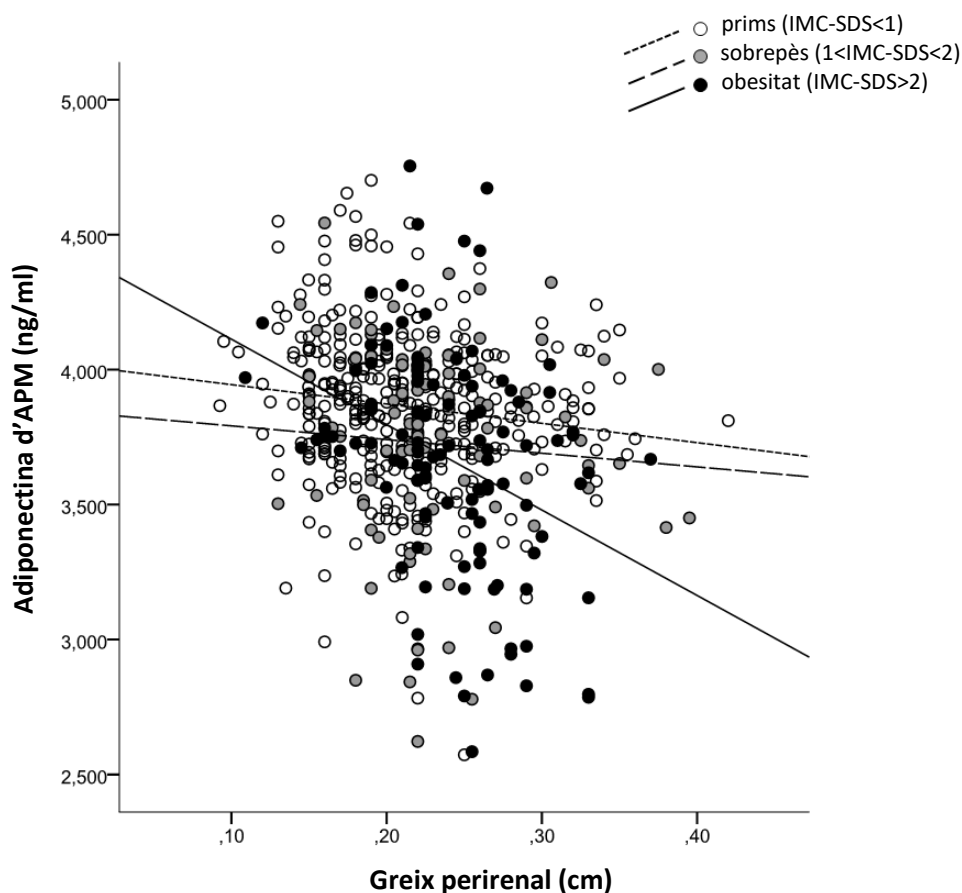


Figura 26. Associació entre el greix perirenal i l'adiponectina d'APM segons les categories d'IMC-SDS. Els punts blancs i les línies discontinües fan referència a nens prims (IMC-SDS <1), els punts grisos i les línies semidiscontinües fan referència a nens amb sobrepès (1 < IMC-SDS < 2) i els punts negres i les línies contínues a nens amb obesitat (IMC-SDS ≥ 2).

4.3. Resultats objectiu 3: Mida renal i RCV en nens prepuberals sans

4.3.1. Variables clíniques i analítiques de la població d'estudi

Per a aquest tercer estudi s'ha analitzat una mostra de 515 nens sans (283 nens i 232 nenes d'edat 8.7 ± 1.0 anys) que disposaven de mesures de greix perirenal. Les característiques d'aquests nens no difereixen de la mostra total dels 702 participants en l'estudi. A la **taula 19** es mostren les característiques clíniques, analítiques i ecogràfiques de la població d'estudi. Tots els subjectes d'estudi tenien una mida renal (longitud i volum) dins el rang establert de la normalitat.

Per tal d'estudiar si la obesitat modula d'associació entre la mida renal i els factors de RCV, els subjectes d'estudi s'han dividit en grups segons el seu IMC-SDS: prims ($IMC-SDS < 1$), sobrepès ($1 \leq IMC-SDS < 2$) i obesitat ($IMC-SDS \geq 2$). Les característiques clíniques, analítiques i ecogràfiques d'aquests grups es mostren a la **taula 20**.

Els paràmetres renals (longitud, volum i greix perirenal) eren més elevats en nens amb sobrepès i obesitat, en comparació amb els nens prims (tots $p < 0.0001$), i en els nens amb obesitat en comparació amb els nens amb sobrepès (tots $p < 0.0001$).

4.3.2. Associacions de la mida renal amb paràmetres clínics, analítics i ecogràfics

S'ha examinat l'associació entre la mida renal (longitud i volum) i els paràmetres d'estudi mitjançant correlacions de Pearson. A la **taula 21** es mostren els coeficients de correlació entre la longitud i el volum renal i les variables d'estudi en tots els subjectes.

En la població general, la longitud i el volum renal s'associen de manera significativa amb diversos paràmetres de RCV estudiats, tals com pes, alçada, IMC, superfície corporal, massa grassa, perímetre de cintura, TAS, TAD, insulina, HOMA-IR, triglicèrids, de manera positiva i colesterol-HDL de manera negativa (**Taula 21**). També s'observen associacions positives amb el GIMc.

Quan dividim la població segons categories de IMC-SDS, les associacions de la longitud i el volum renal amb el GIMc i la TAS es mantenen significatives en tots els subgrups estudiats, encara que les associacions són més fortes (coeficients de correlació més alts) en nens amb obesitat (**Taula 22 i Figura 27**).

En anàlisis multivariants corregint per variables de confusió, s'observa que la longitud renal s'associa de manera independent amb GIMc en tots els subgrups estudiats i amb la TAS en nens amb obesitat, mentre que el volum renal s'associa de manera independent amb el GIMc i la TAS només en nens amb obesitat (tots $p < 0.05$, **Taula 23**). L'anàlisi d'ANCOVA, per avaluar l'efecte de l'obesitat en aquestes associacions, mostren una interacció significativa ($p = 0.03$).

Taula 19. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats.

	Tots (n=515)
Dades clíniques	
Edat (anys)	8.7 ± 0.1
Sexe (%F)	45.0
Pes naixement (kg)	3.1 ± 0.1
Pes-SDS naixement	0.09 ± 0.07
Pes (Kg)	39.7 ± 0.7
Pes-SDS	0.95 ± 0.07
Alçada (cm)	135.6 ± 0.6
Alçada-SDS	0.53 ± 0.05
IMC (kg/m ²)	20.75 ± 0.21
IMC-SDS	0.85 ± 0.06
Superfície corporal (m ²)	1.2 ± 0.01
Massa grassa (Kg)	9.8 ± 0.4
Perímetre cintura (cm)	68.2 ± 0.7
TAS (mmHg)	108.5 ± 0.5
TAD (mmHg)	62.4 ± 0.4
Dades analítiques	
Insulina (mIU/L)	6.9 ± 0.3
HOMA-IR	1.5 ± 0.1
Triglicèrids (mg/dL)	66.2 ± 1.6
Colesterol-HDL (mg/dL)	42.5 ± 0.3
Urea (mg/dL)	30 ± 0.3
TFGe (mL/min per 1.73 m ²)	150.2 ± 1
ALT (U/L)	19.4 ± 0.4
GGT (U/L)	13.8 ± 0.2
Dades ecogràfiques	
Longitud renal (cm) ^a	8.9 ± 0.05
Volum renal (cm ³) ^b	81.2 ± 1.2
Greix perirenal (cm)	0.20 ± 0.002
GIMc (cm)	0.040 ± 0.000

Les dades es presenten com mitjanes ± error estàndard de la mitjana (SEM). IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat). TAS: tensió arterial sistòlica; TAD: tensió arterial diastòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; TFGe: Taxa de filtrat glomerular estimada; ALT: alanina amino transferasa; GGT: gama glutamil transferasa; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia. Valors de referència per nens entre 6-12 anys: ^alongitud renal 8.2-9.7 cm; ^bvolum renal 75.8-110.5 cm³

Taula 20. Variables clíniques, analítiques i ecogràfiques dels subjectes estudiats separats segons categories d'IMC-SDS.

	Prims (IMC-SDS<1) (n=176)	Sobrepès (1<IMC-SDS<2) (n=208)	Obesitat (IMC-SDS>2) (n=131)
Dades clíniques			
Edat (anys)	8.1 ± 0.2	8.9 ± 0.1**	9.3 ± 0.2**
Sexe (%F)	46.0	45.7	42.7
Pes naixement (kg)	2.9 ± 0.1	3.1 ± 0.1*	3.3 ± 0.1**
Pes-SDS naixement	-0.41 ± 0.1	0.27 ± 0.1**	0.54 ± 0.2**
Pes (Kg)	26.0 ± 0.6	41.8 ± 0.8**	54.9 ± 1.3**##
Pes-SDS	-0.62 ± 0.05	1.16 ± 0.05**	2.74 ± 0.08**##
Alçada (cm)	128.3 ± 1.1	137.7 ± 0.9**	142.1 ± 1.1**##
Alçada-SDS	-0.03 ± 0.09	0.68 ± 0.08**	1.05 ± 0.1**#
IMC (kg/m ²)	15.4 ± 0.1	21.5 ± 0.2**	26.7 ± 0.3**##
IMC-SDS	-0.8 ± 0.03	1.1 ± 0.04**	2.7 ± 0.06**##
Superfície corporal (m ²)	0.9 ± 0.01	1.3 ± 0.02**	1.5 ± 0.02**##
Massa grassa (Kg)	4.7 ± 0.3	10.9 ± 0.6**	14.9 ± 1.1**#
Perímetre cintura (cm)	54.4 ± 0.4	71.2 ± 0.7**	82.2 ± 1.2**##
TAS (mmHg)	103.7 ± 0.6	109.7 ± 0.7**	113.1 ± 0.9**##
TAD (mmHg)	60.1 ± 0.5	61.9 ± 0.5*	66.5 ± 0.8**##
Dades analítiques			
Insulina (mIU/L)	3.2 ± 0.2	6.9 ± 0.4**	11.5 ± 0.7**##
HOMA-IR	0.7 ± 0.05	1.5 ± 0.08**	2.5 ± 0.2**##
Triglicèrids (mg/dL)	48.9 ± 1.4	68.4 ± 2.6**	85.2 ± 3.7**##
Colesterol-HDL (mg/dL)	40.7 ± 0.6	43.3 ± 0.5*	43.7 ± 0.6*
Urea (mg/dL)	30.9 ± 0.5	29.7 ± 0.5	29.4 ± 0.6*
TFGe (mL/min per 1.73 m ²)	148.7 ± 1.7	149.7 ± 1.6	152.9 ± 2.1
ALT (U/L)	16.1 ± 0.3	19.2 ± 0.5*	24.3 ± 1.1**##
GGT (U/L)	11.5 ± 0.2	13.8 ± 0.3**	16.9 ± 0.5**##
Dades ecogràfiques			
Longitud renal (cm)	8.2 ± 0.07	9.0 ± 0.06**	9.5 ± 0.09**##
Volum renal (cm ³)	67.2 ± 1.5	83.1 ± 1.7**	97.2 ± 2.5**##
Greix perirenal (cm)	0.18 ± 0.004	0.20 ± 0.004*	0.23 ± 0.005**##
GIMc (cm)	0.038 ± 0.000	0.040 ± 0.000*	0.043 ± 0.000**##

Les dades es presenten com mitjanes ± error estàndard de la mitjana (SEM). IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat). TAS: tensió arterial sistòlica; TAD: tensió arterial diastòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; TFGe: Taxa de filtrat glomerular estimada; ALT: alanina amino transferasa; GGT: gama glutamil transferasa; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia. **p<0.0001 vs prims, *p<0.05 vs prims, ##p<0.0001 vs sobrepès, #p<0.05 vs sobrepès.

Taula 21. Coeficients de correlació entre la mida renal (longitud i volum) i les variables d'estudi en tots els subjectes estudiats.

	Longitud renal		Volum renal	
	r	p	r	p
Dades clíniques				
Edat (anys)	0.619	<0.0001	0.641	<0.0001
Pes naixement-SDS	0.235	<0.0001	0.216	<0.0001
Talla naixement-SDS	0.262	<0.0001	0.229	<0.0001
Pes-SDS	0.520	<0.0001	0.503	<0.0001
Alçada-SDS	0.370	<0.0001	0.337	<0.0001
IMC-SDS	0.483	<0.0001	0.470	<0.0001
Superfície corporal (m ²)	0.740	<0.0001	0.762	<0.0001
Massa grassa (Kg)	0.615	<0.0001	0.604	<0.0001
Perímetre cintura (cm)	0.426	<0.0001	0.471	<0.0001
TAS (mmHg)	0.458	<0.0001	0.450	<0.0001
TAD (mmHg)	0.217	<0.0001	0.213	<0.0001
Dades analítiques				
Insulina (mIU/L)	0.410	<0.0001	0.451	<0.0001
HOMA-IR	0.409	<0.0001	0.447	<0.0001
Triglicèrids (mg/dL)	0.233	<0.0001	0.243	<0.0001
Colesterol-HDL (mg/dL)	-0.297	<0.0001	-0.263	<0.0001
Urea (mg/dL)	-0.088	0.04	-0.051	Ns
TFGe (mL/min per 1.73 m ²)	0.123	0.005	0.123	0.005
ALT (U/L)	0.285	<0.0001	0.321	<0.0001
GGT (U/L)	0.361	<0.0001	0.390	<0.0001
Dades ecogràfiques				
Longitud renal (cm)	--	--	0.758	<0.0001
Volum renal (cm ³)	0.758	<0.0001	--	--
Greix perirenal (cm)	0.422	<0.0001	0.397	<0.0001
GIMc (cm)	0.408	<0.0001	0.311	<0.0001

Els valors de p i r s'han obtingut mitjançant anàlisis de correlació de Pearson. IMC: índex de massa corporal; SDS: *standard deviation score* (ajustat per sexe i edat). TAS: tensió arterial sistòlica; TAD: tensió arterial diastòlica; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina; Colesterol-HDL: colesterol d'alta densitat; TFGe: Taxa de filtrat glomerular estimada; ALT: alanina amino transferasa; GGT: gama glutamil transferasa; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia.

Taula 22. Coeficients de correlació entre factors de RCV (GIMc i TAS) i la mida renal (longitud i volum) en els tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

	Tots (n=515)		Prims (IMC-SDS<1) (n=176)		Sobrepès (1<IMC-SDS<2) (n=208)		Obesitat (IMC-SDS>2) (n=131)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
GIMc								
Longitud renal	0.408	<0.0001	0.336	<0.0001	0.353	0.001	0.291	0.001
Volum renal	0.311	<0.0001	0.152	0.04	0.214	0.002	0.268	0.002
TAS								
Longitud renal	0.458	<0.0001	0.293	<0.0001	0.287	<0.0001	0.468	<0.0001
Volum renal	0.450	<0.0001	0.301	<0.0001	0.274	<0.0001	0.459	<0.0001

Els valors de p i r s'han obtingut mitjançant anàlisi de correlació de Pearson. IMC: índex de massa corporal; GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia; TAS: tensió arterial sistòlica.

Taula 23. Model lineal multivariant amb el GIMc i la TAS com a variables dependents en tots els subjectes estudiats i separats segons categories d'IMC-SDS.

	Tots (n=515)		Prims (IMC-SDS<1) (n=176)		Sobrepès (1<IMC-SDS<2) (n=208)		Obesitat (IMC-SDS>2) (n=131)	
	β	P	β	p	β	p	β	p
GIMc								
Longitud renal	0.376	<0.0001	0.347	<0.0001	0.410	<0.0001	0.309	0.008
Volum renal	0.154	0.01	--	--	--	--	0.269	0.03
TAS								
Longitud renal	0.120	0.02	--	--	--	--	0.277	0.008
Volum renal	--	--	--	--	--	--	0.235	0.04

Els valors de β i p s'han obtingut mitjançant anàlisi de regressió lineal multivariant. GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia; TAS: tensió arterial sistòlica. Variables no predictores: edat, sexe i lípids.

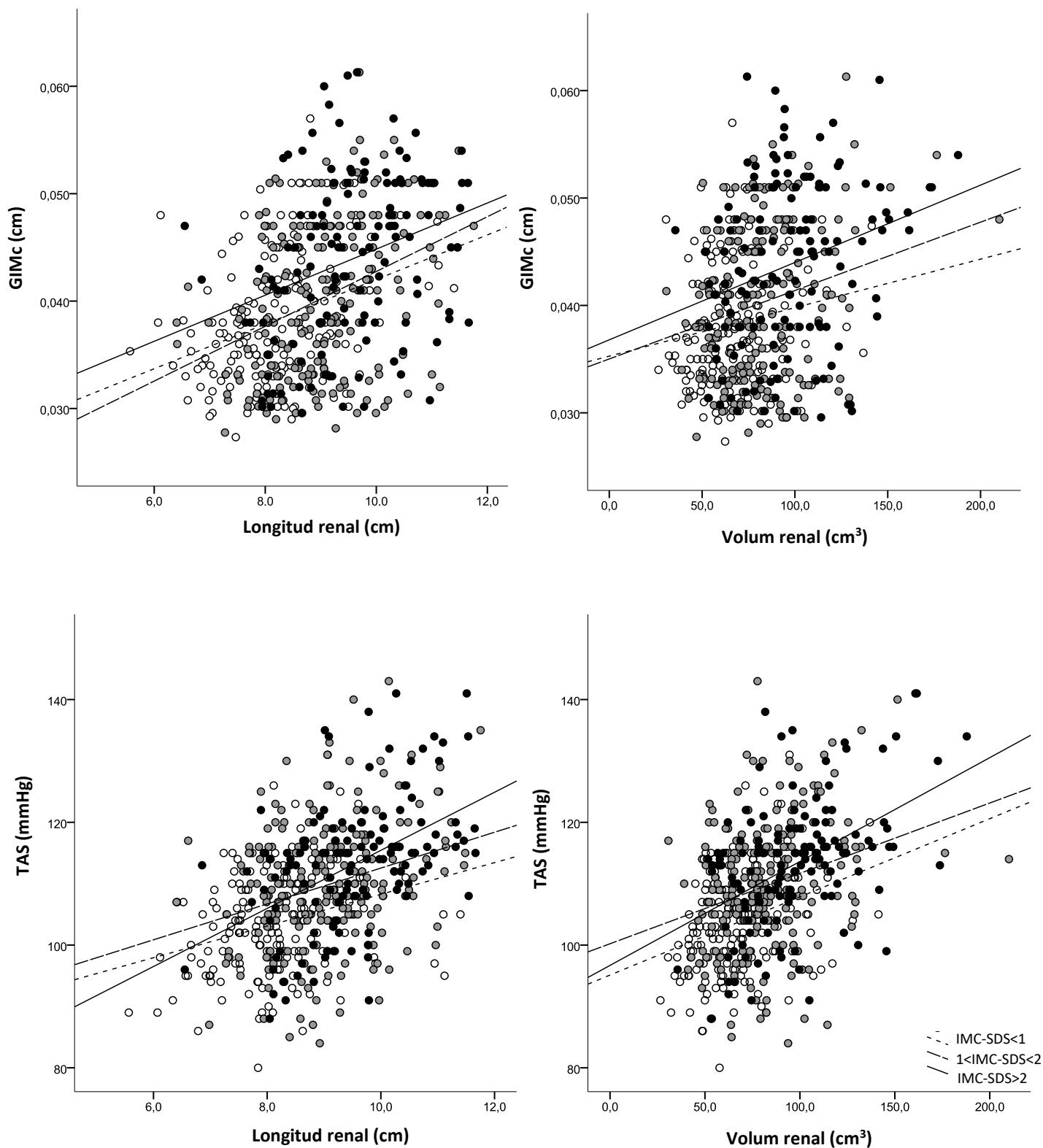


Figura 27. Associació de la longitud i volum renal amb GIMc i TAS segons les categories d'IMC-SDS. Els punts blancs i les línies discontinues fan referència a nens prims ($IMC-SDS < 1$), els punts grisos i les línies semidiscontinues fan referència a nens amb sobrepès ($1 \leq IMC-SDS < 2$) i els punts negres i les línies contínues a nens amb obesitat ($IMC-SDS \geq 2$).

4.3.3. Relació entre mida renal, greix perirenal i RCV.

Donada la importància del greix perirenal en el RCV observada en l'estudi anterior, hem estudiat si la longitud renal, volum renal i el greix perirenal eren capaços de predir de manera conjunta els paràmetres de RCV. Per a això, es van realitzar anàlisis multivariants addicionals del GIMc i la TAS com a variables dependents en el total de nens estudiats. En aquests models, es van utilitzar la longitud i el greix perirenal com a variables independents, juntament amb variables de confusió com l'edat, el sexe, la superfície corporal i els lípids sèrics. En el model de regressió del GIMc, els resultats mostren que la longitud renal ($\beta=0.310$, $p<0.0001$) i el greix perirenal ($\beta=0.233$, $p<0.0001$) són predictors independents del GIMc i expliquen el 21.1% de la seva variació. El model de regressió de la TAS, els resultats mostren que la longitud renal ($\beta=0.116$, $p=0.03$) i la superfície corporal ($\beta=0.463$, $p<0.0001$) són predictors independents de la TAS i expliquen el 30.7% de la seva variació (**Taula 24**).

Taula 24. Model lineal multivariant amb el GIMc i la TAS com a variables dependents i els paràmetres renals (longitud renal, volum renal i greix perirenal) com a variables independents en els tots els subjectes estudiats.

Tots (n=702)		
	β	p
GIMc		
Longitud renal	0.310	<0.0001
Greix perirenal	0.233	<0.0001
Volum renal	--	--
R^2	0.211	
TAS		
Longitud renal	0.116	0.03
Superfície corporal	0.463	<0.0001
Volum renal	--	--
R^2	0.307	

Els valors de β i p s'han obtingut mitjançant anàlisis de regressió lineal multivariant. GIMc: gruix íntima-mitjana carotídia; TAS: tensió arterial sistòlica. Variables no predictores: edat, sexe, volum renal i lípids.

5. DISCUSSIÓ

Les malalties cardiovasculars són la principal causa de mort en dones i homes a tot el món. Els factors de RCV clàssics, i els models de predicció del risc basats en aquests factors, tenen un bon rendiment però no prediuen perfectament el risc futur de malaltia cardiovascular. Per tant, hi ha hagut un interès recent entre els investigadors en la identificació de nous biomarcadors que puguin ajudar a millorar l'habilitat per predir el RCV global, especialment en pacients de risc, com aquells que presenten sobrepès i obesitat [133]. La detecció precoç d'aquests pacients implicaria un control més intens dels factors de risc establerts i, per tant, una disminució en l'aparició de les manifestacions clíniques de la malaltia cardiovascular.

L'evidència científica demostra que l'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal, podrien ser nous marcadors de RCV en l'edat adulta. En aquest treball s'ha estudiat la relació d'aquests marcadors amb el GIMc i amb factors de RCV clàssics en nens prepuberals sans amb diversos graus d'obesitat.

5.1. Discussió objectiu 1: Àcid úric i RCV en nens prepuberals sans

Els nostres resultats demostren que en nens prepuberals sans els nivells d'àcid úric s'associen amb diversos factors de RCV i aquestes associacions estan modulades per l'IMC i el greix preperitoneal. Els nens amb major IMC o major greix preperitoneal presenten una associació positiva entre els nivells d'àcid úric i la GIMc. Segons el nostre coneixement, aquest és el primer treball que estudia les associacions entre l'àcid úric i la distribució del greix corporal, i demostra que l'àcid úric en nens prepuberals és un factor predictor del GIMc independentment d'altres factors de RCV clàssics.

Estudis previs han descrit associacions significatives entre els nivells d'àcid úric i els factors de RCV clàssics com resistència a la insulina, hipertensió, dislipèmia, obesitat i adipositat central en nens i adolescents amb obesitat [28, 70, 72, 75, 134-136]. La resistència a la insulina augmenta la reabsorció de sodi i àcid úric en els túbuls renals, disminuint d'aquesta manera l'excreció urinària d'àcid úric [137, 138]. La hipertensió provoca disminució del flux sanguini renal i s'estimula la reabsorció renal d'àcid úric [64]. La dislipèmia (augment de triglicèrids i/o colesterol-LDL i disminució de colesterol-HDL) provoca un increment d'àcids grassos en els teixits perifèrics, el qual incrementa la formació d'AMP i per tant de l'àcid úric [74, 139]. L'associació entre l'àcid úric i la obesitat es pot explicar per dos mecanismes, tant per l'increment de la seva síntesi després de la ingesta en gran proporció de determinats aliments, com per la disminució de la excreció renal, afavorida per la insulina, que està augmentada en la obesitat [61]. En el present treball, encara que tots els subjectes d'estudi tenien nivells d'uricèmia dins el rang

establert de la normalitat i no presentaven síndrome metabòlica, s'obtenen resultats similars als anteriors i indiquen que les associacions entre l'àcid úric i els factors de RCV es poden detectar en etapes primerenques de la vida com la prepubertat.

Estudis en adolescents amb obesitat també han descrit l'associació entre àcid úric i el GIMc, independent d'altres factors de risc [75]. El nostre estudi, però, utilitza un enfocament diferencial basat en les característiques dels subjectes. A diferència d'aquests estudis que fan un anàlisi comparatiu entre d'adolescents control i amb obesitat, nosaltres hem estudiat una cohort no seleccionada de nens de la població general i analitzat els resultats en relació amb les medianes d'IMC i greix preperitoneal. A més, la mitjana d'edat del nostre estudi és inferior a la dels treballs referits.

Es desconeix si existeix una associació independent entre l'àcid úric i la malaltia arterioscleròtica vascular o si aquesta relació és atribuïble a l'estreta associació entre l'àcid úric i els factors de RCV clàssics [140]. Com que el GIMc és un marcador preclínic d'aterosclerosi [11], en el nostre estudi hem investigat si és l'àcid úric s'associa amb el GIMc independentment dels factors de RCV clàssics. Els nostres resultats demostren que concentracions creixents d'àcid úric s'associen independentment amb el GIMc principalment en nens amb major IMC. S'ha demostrat que l'àcid úric exerceix diverses activitats proaterogèniques, com l'activació de les cèl·lules endotelials i de les plaquetes [65] i l'augment de l'adhesió plaquetària [61]. L'àcid úric fomenta la proliferació vascular del múscul llis i regula l'expressió del factor de creixement de plaquetari [141] i de la proteïna quimioattractant-1 de monòcits (MCP-1) [142]. També s'ha demostrat que l'àcid úric estimula la producció d'interleucina-1 β , interleucina-6 i TNF- α en cèl·lules mononuclears humanes i de la proteïna C-reactiva en cultius de cèl·lules vasculares humanes [65]. Aquests factors poden provocar una disminució de la llum del vas i augmentar el risc d'aterosclerosi.

Estudis recents han mostrat que la distribució del greix pot contribuir més que l'IMC al risc de patir malaltia metabòlica i cardiovascular [143]. La distribució del greix visceral s'ha relacionat amb l'aterosclerosi [144]. Els possibles mecanismes responsables de la relació entre el greix visceral i l'aterosclerosi carotídia són l'augment de la resistència a la insulina i la hiperactivitat del sistema renina-angiotensina-aldosterona induïts per l'acumulació de greix visceral. L'acumulació de greix visceral afavoreix també l'alliberament d'alts nivells d'àcids grassos lliures a la circulació portal. L'excés d'àcids grassos lliures regula la síntesi de lípids i la gluconeogènesi i provoca resistència a la insulina, hiperlipèmia, intolerància a la glucosa i hipertensió, tot ells factors que augmenten el risc d'aterosclerosi [145]. Estudis anteriors en adults demostren que

el nivell d'àcid úric s'associa amb l'acumulació de greix visceral mesurat per tomografia computeritzada o impedància bioelèctrica [146, 147] i que el greix visceral està més estretament relacionat amb la sobreproducció d'àcid úric que el greix subcutani [146].

En nens, aquesta associació de l'àcid úric amb la distribució regional de teixit adipós abdominal és poc coneguda. Un estudi va demostrar que l'àcid úric és el millor paràmetre per predir els nens amb obesitat no saludable, és a dir, els que es caracteritzen per un contingut de greix visceral més elevat [148]. Els nostres resultats demostren que els nens prepuberals amb major greix preperitoneal (utilitzat com a marcador de greix visceral [149]) presenten majors concentracions sèriques d'àcid úric. A més, s'observen associacions significatives entre l'àcid úric i el GIMc específicament en nens prepuberals amb major greix preperitoneal.

En conclusió, els nivells d'àcid úric sèrics s'associen amb el GIMc en nens prepuberals sans. Tant l'IMC com el greix preperitoneal modulen aquesta associació i agreugen el risc potencial de malaltia arterioscleròtica deguda a les altes concentracions d'àcid úric.

5.2. Discussió objectiu 2: Greix renal i RCV en nens prepuberals sans

Els nostres resultats proporcionen mesures ecogràfiques de diversos dipòsits de greix abdominal (perirenal, preperitoneal, intraabdominal i subcutani) en 702 nens prepuberals sans de la població general, que s'han classificat en categories segons l'IMC-SDS i demostren, per primera vegada, segons el nostre coneixement, que el greix perirenal és el dipòsit de greix abdominal que més s'associa amb el GIMc, especialment en nens amb sobrepès i obesitat.

El GIMc és un marcador molt conegut d'aterosclerosi subclínica [13, 97]. El GIMc es considera el determinant principal de l'augment del risc de malaltia cardiovascular i està associat a múltiples factors com l'edat, la TA, l'acumulació de greix, la sensibilitat a la insulina i els lípids plasmàtics [150]. Els nostres resultats mostren que, en la cohort d'estudi, el GIMc s'associa a tots els dipòsits de greix abdominals estudiats; tanmateix, en els nens amb sobrepès i obesitat, el greix perirenal és l'únic dipòsit de greix que mostra associacions significatives amb el GIMc independents d'altres factors de RCV clàssics.

L'acumulació de greix abdominal és un factor important associat amb malalties cardiovasculars i metabòliques [95]. Diversos estudis han descrit associacions positives entre les mesures d'adipositat (IMC, circumferència de cintura, massa grassa del cos i del tronc, índex ponderal i plecs cutanis) i el GIMc en nens i adolescents [94]. Entre ells, Geerts et al. va determinar el greix

subcutani i intraabdominal i va demostrar que en etapes primerenques de la vida, com els 5 anys d'edat, la massa grassa corporal i particularment el greix intraabdominal s'associaven amb el gruix i la rigidesa de les artèries [96]. Epifanio et al. va valorar el greix subcutani, preperitoneal i intraabdominal i va observar que el greix preperitoneal i l'HOMA-IR eren predictors del GIMc [97]. Cap d'aquests treballs va estudiar el greix perirenal.

A més, en el nostre estudi, el greix perirenal s'associa amb un perfil metabòlic desfavorable, ja que presenta correlacions positives amb l'IMC, la massa grassa, perímetre de cintura, TAS, triglicèrids, greix preperitoneal, intraabdominal i subcutani i correlacions negatives amb l'adiponectina d'alt pes molecular i colesterol-HDL. Aquests resultats coincideixen amb altres estudis en adults, on el greix perirenal s'ha associat amb diversos factors de risc metabòlic en homes i dones de la població general [98], hipertensió arterial en subjectes amb sobrepès i obesitat [90] i aterosclerosi en pacients amb VIH [91]. De fet, el greix perirenal ha estat validat com un marcador d'obesitat visceral en la població adulta [99].

Diversos estudis han demostrat que la distribució del greix corporal és diferent en homes i dones [151-153]. En general, les dones presenten major quantitat de greix subcutani i els homes major quantitat de greix perirenal [153]. A més, amb l'edat els homes presenten una major resistència a la insulina que les dones [152]. En el nostre estudi amb 328 nenes i 374 nens, no s'han observat diferències de sexe en dipòsits de greix ni en les associacions del greix perirenal amb el GIMc i paràmetres de risc metabòlic. La diferent distribució del greix corporal entre sexes pot estar relacionada amb diferències en el metabolisme de les cèl·lules del teixit adipós de la regió abdominal, en particular degut a efectes d'estrògens, testosterona, catecolamines i altres hormones [154], que no són del tot presents en l'edat pediàtrica.

Els nostres resultats suggereixen que la mesura del greix perirenal per ecografia d'alta resolució pot reflectir els riscos associats amb l'acumulació de greix visceral i especialment els associats amb l'aparició d'aterosclerosi.

El teixit adipós perirenal se situa entre els límits interiors i exteriors del ronyó i la fàscia renal i conté el sinus renal i l'hili. El subministrament de sang al ronyó prové de ramificacions de l'artèria aorta abdominal que també proporciona sang al còrtex renal. El teixit adipós perirenal es compon principalment de cèl·lules de greix blanc que emmagatzemen lípids i sintetitzen adipoquines. S'ha demostrat que el greix perirenal de ratolins amb obesitat induïda per la dieta conté un major nombre de macròfags inflamatoris i, juntament amb altres dipòsits de greix

visceral participen en la síntesi d'adipoquines [100]. El possible impacte nociu del greix perirenal es pot relacionar amb la síntesi local d'adipoquines que poden actuar directament sobre el ronyó [89]. La proximitat i vascularització comuna entre el greix perirenal i el còrtex renal reforça la idea que les adipoquines derivades del greix perirenal poden afectar immediatament la funció renal, més directament que altres dipòsits de greix que es troben situats mes lluny del ronyó. A més, cal destacar que el greix perirenal s'ha associat negativament amb la funció renal en pacients diabètics [101] i amb hipertensió arterial [102]. En conseqüència, podríem suggerir que el teixit adipós perirenal pot produir adipoquines que causen disfunció metabòlica i esdeveniments cardiovasculars adversos.

Per tal de descriure possibles mecanismes que puguin explicar l'associació entre el greix perirenal i l'aterosclerosi preclínica, els nostres resultats mostren que el greix perirenal és l'únic dipòsit de greix que mostra associacions independents amb l'adiponectina d'APM en nens amb obesitat. D'acord amb aquests resultats podríem suggerir que l'excés de greix perirenal pot regular negativament la secreció d'adipoquines com l'adiponectina d'APM. Se sap que les adipoquines derivades de teixit adipós afecten el desenvolupament de l'aterosclerosi, ja sigui directament alterant la homeòstasi vascular, la funció endotelial i l'aterogènesi o indirectament causant resistència a la insulina [155, 156]. Un estudi recent demostra que el teixit adipós perirenal de porcs amb trastorn metabòlic i obesitat actua directament sobre l'artèria renal provocant alteracions en la funció endotelial i que aquest efecte és degut, en part, a citoquines derivades del teixit adipós [88]. A més, estudis experimentals indiquen que l'adiponectina pot tenir propietats protectores de l'aterosclerosi. En ratolins amb deficiència de la proteïna apolipoproteïna E, s'ha demostrat que l'adiponectina redueix la progressió de les lesions arterioscleròtiques [157]. En humans, baixos nivells d'adiponectina s'han associat amb un augment del risc d'infart de miocardi [158, 159]. El gruix del greix perirenal podria servir per identificar les persones que tenen majors probabilitats de desenvolupar la malaltia arterioscleròtica.

Per tant, els nostres resultats mostren que el GIMc no només està associat amb el pes i l'IMC, sinó també amb dipòsits de greix visceral, concretament amb el greix perirenal. Per estudiar la distribució dels dipòsits de greix corporal és necessari utilitzar un ecògraf. Diversos treballs anteriors han demostrat que l'ecografia és una eina valuosa per a la realització d'aquests tipus d'estudis i a més és una eina lliure de radiació, reproduïble i de baix cost, cosa que recolza el seu ús en estudis clínics [160].

En conclusió, els nostres resultats demostren que el greix perirenal és el principal dipòsit de greix abdominal associats amb el GIMc, sobretot en nens amb sobrepès i obesitat i, per tant, pot ser un paràmetre útil per avaluar el RCV en la població pediàtrica.

5.3. Discussió objectiu 3: Mida renal i RCV en nens prepuberals sans

El nostre estudi demostra que la mida renal s'associa amb el GIMc i la TAS, independentment d'altres factors de RCV clàssics en nens prepuberals sans.

La mida del ronyó varia principalment per l'edat, sexe, alçada i IMC i proporciona una estimació aproximada de la funció renal [107]. Diversos estudis han suggerit que la mida renal està relacionada amb factors de RCVs com la pressió arterial; tanmateix, els resultats obtinguts fins al moment són controvertits. Per exemple, el volum renal ajustat per sexe, edat i superfície corporal està inversament associat amb la TAS en un estudi de nens i adults aborígens australians [126]. Aquests resultats, però, poden ser atribuïbles al baix pes al naixement que presenten els subjectes estudiats, una característica comuna (fins al 60%) entre les persones autòctones d'aquesta illa. Es creu que el baix nombre de nefrones i l'elevada TA d'aquests subjectes podrien ser mecanismes d'adaptació del fetus en situacions de restricció de creixement fetal [161]. Tot i això, Gurusinghe et al. [125] van mostrar que el volum total del ronyó estava associat positivament amb índexs de tensió arterial en menors de 21 anys diagnosticats d'hipertensió primària. Aquests resultats són contraris al que s'esperava ja que els pacients hipertensos tenen menys glomèruls que els pacients amb tensió arterial normal [162]. Aquests autors afirmen que el baix pes al naixement pot tenir un impacte més gran en la tensió arterial a mesura que augmenta l'edat [163]. Per altre banda, altres estudis revelen que no hi ha cap correlació significativa entre la pressió arterial i la mida renal en adults sans, després de corregir per edat, sexe i IMC [164]. De la mateixa manera, el volum renal es relaciona amb la funció renal, però no amb pressió arterial en un estudi de cohorts poblacional en nens [165]. En un estudi amb pacients adults amb hipertensió i controls, van trobar una correlacions significatives entre l'IMC, el pes al naixement, el volum renal i la TA només en el grup amb hipertensió [166]. Els nostres resultats en nens prepuberals sans mostren que la longitud i el volum renal s'associen amb la TAS principalment en nens amb obesitat. Se sap que els subjectes amb sobrepès i obesitat tenen major diàmetre carotidi, adipositat i TAS [167], de totes maneres en el nostre estudi, aquestes associacions són independents de la superfície corporal. Tal i com han suggerit altres autors, nosaltres descartem que aquestes relacions puguin estar influenciades pel pes al naixement perquè tots els nens de l'estudi tenen un pes adequat per

l'edat gestacional i, segons els nostres coneixements cap presentava restricció de creixement fetal.

En el nostre estudi també hem observat associacions entre la longitud i volum renal i el GIMc. Segons el nostre coneixement, aquesta és la primera vegada que es descriu una associació independent entre la mida renal i el GIMc en nens sans. De fet, la majoria de treballs anteriors s'han centrat en estudiar l'associació entre diversos marcadors de RCV i el deteriorament de la funció renal en pacients adults. En pacients amb hipertensió, el GIMc es correlaciona amb un augment de la concentració de cistatina C (un marcador de funció renal) [168] i, en un altre estudi, el GIMc es correlaciona amb una TFGe baixa [122]. Altres estudis han demostrat que l'aterosclerosi és un predictor de la mida i funció renal en pacients amb malaltia arterioscleròtica [121]. Per contra, no es van trobar associacions independents entre la funció renal i l'aterosclerosi en subjectes amb funció renal normal [122, 123]. En la nostra cohort de nens prepuberals sans vam observar resultats similars ja que la TFGe mostra associacions simples amb el GIMc però es perden en anàlisi multivariant incloent la superfície corporal i altres variables confusores.

Els nostres anàlisis multivariants mostren que la longitud renal juntament amb el greix perirenal són predictors independents del GIMc. De fet, els nostres resultats previs mostren una forta associació entre el greix perirenal i el GIMc, i suggereixen que el greix perirenal pot ser un potenciador del RCV. Tal com hem comentat abans, l'impacte nociu del greix perirenal podria estar relacionat amb la síntesi local d'adipoquines que poden afectar la funció renal. La mida renal pot tenir un paper en l'estimació de la funció renal en nens sans [108]. Per tant, els nostres resultats indiquen que el greix perirenal i la mida renal podrien modular la funció vascular i, per tant, associar-se amb RCV. En aquest sentit, un estudi en porcs amb síndrome metabòlica demostra que una major mida renal i major taxa de filtració glomerular s'associa amb la proliferació microvascular i l'augment de vacuoles al tub proximal, així com amb l'increment de l'adipositat intrarrenal i perirenal [169].

En aquest estudi hem utilitzat la longitud i el volum renal per valorar la mida renal. Ambdues mesures es correlacionen amb el GIMc i la TAS; tanmateix, en l'anàlisi multivariant, la longitud renal, però no el volum renal, és un predictor independent del GIMc i la TAS. Aquesta discrepància es podria explicar a causa de la millor repetibilitat i precisió de les mesures de longitud renal en comparació amb les del volum renal. Diversos autors suggereixen que la longitud renal és un millor marcador que el volum renal perquè la seva mesura és més fàcilment

reproduïble i requereix d'una tècnica de mesura menys exigent que el volum renal, que requereix diverses mesures en diferents plans i l'aplicació posterior d'una fórmula matemàtica per a la seva determinació [126, 170] i per tant és una variable indirecta o de càlcul.

En conclusió, els nostres resultats demostren que la mida renal s'associa amb el GIMc i la TAS independentment d'altres factors de RCV. La longitud renal i el greix perirenal són predictors independents del GIMc, mentre que la longitud renal i la superfície corporal són predictors independents de la TAS. Proposem que aquests paràmetres renals poden tenir un paper important en la regulació de la funció vascular i poden ser nous marcadors útils per a la prevenció precoç del RCV en els nens.

5.4. Discussió general

L'avaluació del RCV i la prevenció primària són estratègies importants per millorar la morbiditat i la mortalitat de la població general i especialment de la població pediàtrica. A més dels factors de risc clàssics, s'han descrit nous factors de risc cardiovascular que podrien contribuir a millorar l'habilitat per predir el RCV de la població. Aquest treball aporta dades rellevants sobre la relació de l'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal amb el GIMc i amb factors de RCV clàssics en nens prepuberals sans amb diversos graus d'obesitat.

Els nostres resultats mostren evidències que **l'àcid úric** és un factor de risc per la malaltia arterioscleròtica en nens prepuberals sans, ja que l'anàlisi multivariant indica que els nivells d'àcid úric s'associen de manera positiva amb el GIMc i amb independència dels altres factors de RCV clàssics estudiats. En anàlisis multivariants similars, aquestes associacions es mantenen significatives en els nens amb major IMC o major greix preperitoneal, suggerint que tant l'IMC com el greix preperitoneal modulen aquesta associació i agreugen el risc potencial de malaltia arterioscleròtica deguda a les altes concentracions d'àcid úric.

De totes maneres, el paper de l'àcid úric en l'aterosclerosi i la malaltia cardiovascular encara no està clar. Diversos estudis han suggerit que l'augment de l'àcid úric sèric, per la ingesta de dieta rica en fructosa o purines i/o factors ambientals s'associa amb un augment de l'estrès oxidatiu, de l'activitat del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) i de la inflamació. A la circulació sistèmica, aquests factors promouen el desenvolupament de disfunció endotelial i rigidesa vascular que afavoreixen l'aparició d'aterosclerosi i provoquen la disminució de la captació de glucosa muscular. Els canvis estructurals promouen, a més, fibrosi cardíaca i disfunció diastòlica cardíaca. Al ronyó, aquests mecanismes indueixen glomerulosclerosi i fibrosi intersticial amb l'aparició posterior de proteïnúria i la disminució de la TFGe i del flux sanguini

renal que afavoreix l'aparició d'hipertensió arterial i la disminució de la sensibilitat a la insulina. Aquests mecanismes, actuen també sobre el teixit adipós promovent la infiltració de macròfags i creant un estat inflamatori de baix grau que provoca obesitat i resistència a la insulina (**Figura 28**) [171]. Al contrari, altres estudis han descrit que l'àcid úric és un potent antioxidant i pot tenir un paper protector sobre l'aterosclerosi, i l'augment dels nivells d'àcid úric podria reflectir la presència d'estrès oxidatiu, de disfunció endotelial i el flux lent de l'artèria coronària [172]. Si l'àcid úric té un efecte patogènic en el desenvolupament de l'aterosclerosi o només és un marcador d'aterosclerosi durant un procés protector, és encara desconegut. Cal fer assajos clínics controlats i aleatoritzats a gran escala per avaluar l'efecte beneficiós de la reducció de l'àcid úric sèric en pacients amb malalties cardiometabòliques.

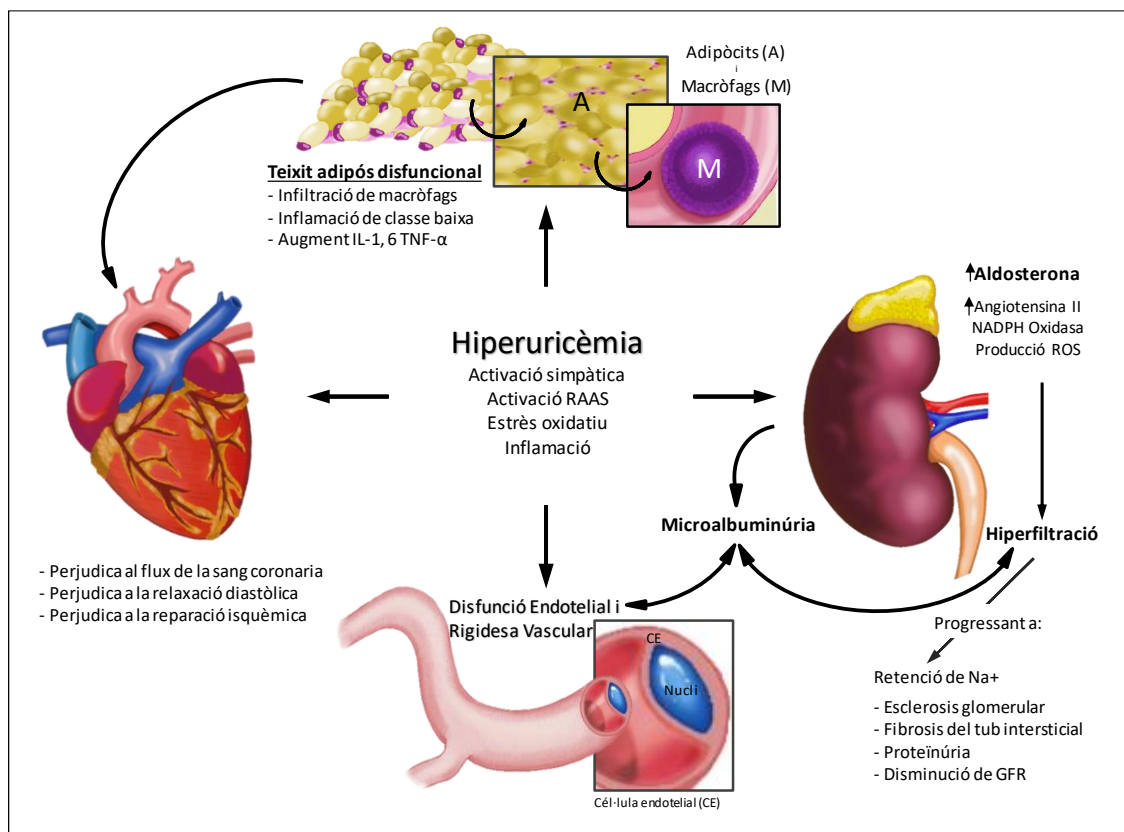


Figura 28: Mecanisme d'actuació de l'àcid úric sobre la regulació dels components de la malaltia cardiovascular. (Realitzada per l'autor)

Els nostres resultats també mostren evidències que el **greix perirenal** és un factor de risc per la malaltia arterioscleròtica en nens prepuberals sans, ja que l'anàlisi multivariant indica que el greix perirenal s'associa de manera positiva amb el GIMc i independent dels altres factors de RCV clàssics estudiats. A més, les anàlisis multivariants en nens amb sobrepès i obesitat mostren que el greix perirenal és l'únic dipòsit de greix estudiat que es relaciona amb el GIMc, suggerint

que tant l'IMC com el greix perirenal agreugen el risc potencial de malaltia arterioscleròtica en nens prepuberals sans.

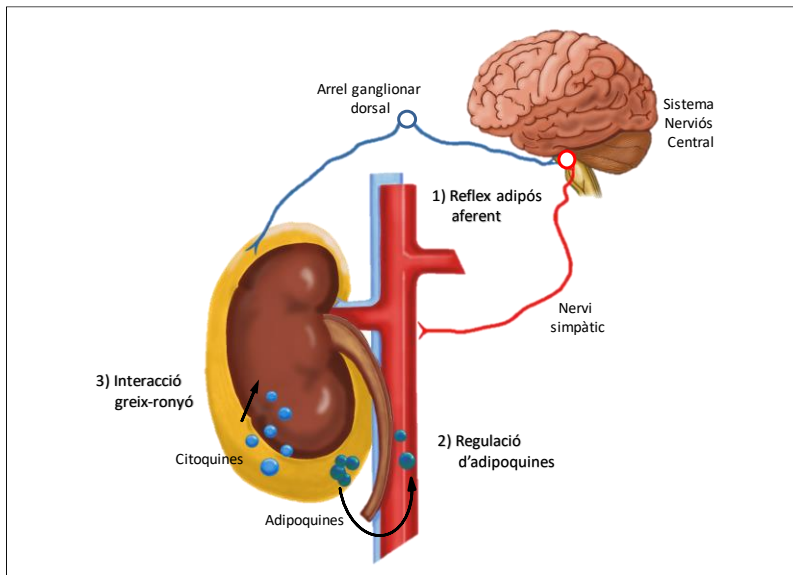


Figura 29: Mecanisme d'actuació del greix perirenal sobre la regulació del sistema cardiovascular. Es descriuen 3 possibles rutes 1) ruta neuronal (reflex adipós aferent), 2) ruta humoral (secreció d'adipoquines) i 3) regulació indirecta mitjançant la interacció greix-ronyó. (Realitzada per l'autor)

El paper del greix perirenal en l'aterosclerosi i la malaltia cardiovascular es podria atribuir a la seva exclusiva anatomia i fisiologia. Com ja hem comentat prèviament el greix perirenal està separat del peritoneu per la fàscia renal, mentre que el greix visceral típic és intraperitoneal; el greix perirenal és altament actiu en el metabolisme i la secreció d'adipoquines i, a més, el greix perirenal té un sistema complet de subministrament de sang, drenatge limfàtic i innervació [92]. Fins al moment, s'han proposat 3 possibles mecanismes d'actuació. Un primer mecanisme suggerit es la via neuronal, mitjançant un reflex aferent adipós que inhibiria les activitats del nervi simpàtic i produiria hipertensió arterial i altres comorbiditats associades a la malaltia cardiovascular [173]. Un altre mecanisme seria la via humoral, mitjançant la secreció vasoactiva d'adipoquines pel greix perirenal que podrien actuar localment, via senyalització intercel·lular, o per vies paracrines en òrgans adjacents com els ronyons. Les adipoquines alliberades a la circulació sistèmica actuarien com a substàncies vasoactives o mediadors indirectes de la regulació del sistema cardiovascular [174]. En aquest sentit, els nostres resultats demostren que l'adiponectina d'APM mostra associacions independents amb el greix perirenal i el GIMc, i per tant podria ser una d'aquestes adipoquines implicades. Un altre mecanisme seria la regulació indirecta mitjançant la interacció greix-ronyó a través de proteïnes bioactives secretades per

cèl·lules immunes residents al greix perirenal, que poden desencadenar una resposta inflamatòria i regular la funció renal [88] (**Figura 29**).

Els nostres resultats també mostren evidències que la **mida renal** (longitud i volum) s'associa independentment amb el GIMc i la TAS en la nostra població d'estudi, i és més evident en els nens amb sobrepès. En anàlisis multivariants afegint també el greix perirenal s'observa que la longitud renal i el greix perirenal són predictors independents del GIMc i la longitud renal i la superfície corporal són predictors independents de la TAS.

La mida i la funció renal són paràmetres fàcilment mesurables que reflecteixen la salut del ronyó i s'associen a l'edat i el gènere i també a la presència de malalties com obesitat, diabetis i hipertensió [124, 175]. En adults, s'ha vist que l'aterosclerosi pot tenir efectes directes sobre el ronyó, i provocar alteracions micro i macrovasculars i modificacions estructurals dels teixits, afavorits per altres factors de RCV tradicionals i no tradicionals. Els mecanismes fisiopatològics que hi intervenen són bàsicament l'estrès oxidatiu i la inflamació, que activen factors de transcripció que condueixen a la lesió vascular, tubulointersticial i glomerular [176]. Els nostres resultats en nens indiquen que el greix perirenal i la mida renal podrien modular la funció vascular i, per tant, associar-se amb RCV. En aquest sentit, hipotetitzem que una major mida renal i l'increment de l'adipositat perirenal pot causar alteracions en la TA i el GIMc, possiblement a través de la regulació de la proliferació microvascular (**Figura 30**).

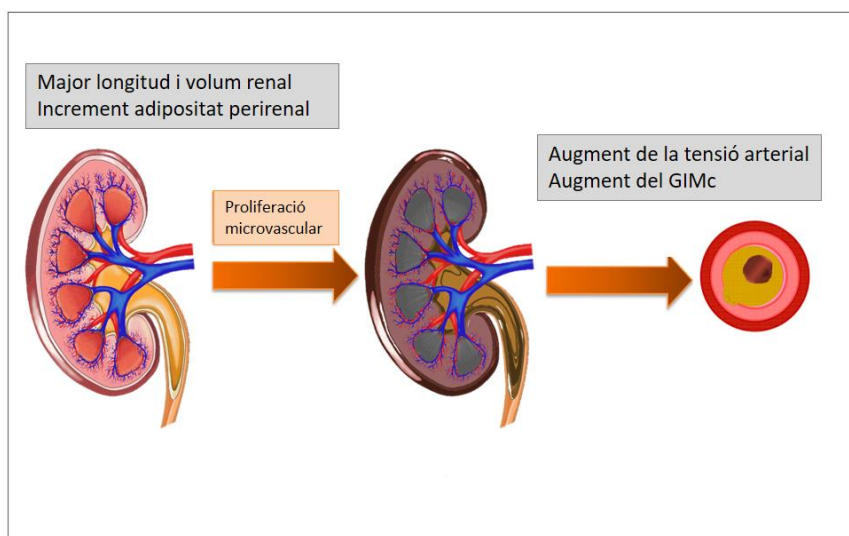


Figura 30. Mecanisme d'actuació de la mida renal sobre la regulació del risc cardiovascular. (Realitzada per l'autor)

Podem concloure que els nivells d'àcid úric, el greix perirenal i la mida renal s'associen amb diversos factors de RCV, especialment en nens amb sobrepès i obesitat, i per tant suggerim que aquests paràmetres podrien ser nous biomarcadors, de fàcil determinació i aplicació, per avaluar el RCV i l'aparició de malaltia arterioscleròtica en la població pediàtrica sana. L'àmbit d'aplicació inicial seria l'atenció primària, durant la visita del nen sa (6 anys d'edat), en la qual es fa una revisió general i es determinen diversos paràmetres antropomètrics com pes, talla, IMC i TAS. Actualment, els nens que tenen un IMC-SDS>2 se'ls demana una analítica per determinar els nivells de glucosa i insulina i en cas que surti alterada es deriva a l'especialista en Endocrinologia Pediàtrica per fer control de possibles problemes metabòlics com la diabetis. Nosaltres proposem que aquesta prevenció es faci en els nens amb IMC-SDS>1, amb l'analítica de sang es determini també els nivells d'àcid úric i es citi el nen per fer una ecografia abdominal (per determinar el greix perirenal i la mida renal). En cas que aquests paràmetres (àcid úric, greix perirenal i mida renal) sortissin elevats (per sobre del percentil 50) es proposaria fer un seguiment més exhaustiu del pacient per prevenir problemes metabòlics associats amb l'obesitat i el RCV. La detecció precoç de població pediàtrica amb risc de patir problemes cardiovasculars i obesitat és necessària per tal de poder dissenyar intervencions personalitzades i prevenir aquestes afectacions, el que es traduiria en una reducció d'obesitat i els problemes metabòlics associats a l'edat adulta.

Limitacions i fortalezes de l'estudi:

La limitació més important del nostre estudi és que el seu disseny transversal no permet determinar una relació causal entre les variables principals de l'estudi (àcid úric, el greix perirenal i la mida renal) i la malaltia cardiovascular (GIMc i TAS). Caldrien futures investigacions per confirmar el vincle entre els paràmetres estudiats i el RCV. S'han observat associacions de les variables principals d'estudi amb la TAS, però no amb la TAD; tanmateix, es considera que la TAS es un millor marcador de RCV que la TAD [177, 178]. Pel que fa a la metodologia, tot i que es van prendre mesures als dos ronyons, només es mostren les dades del ronyó dret. Les mesures del ronyó esquerre son menys reproduïbles degut a la posició del pacient en el moment de fer l'ecografia. Les mesures de la TA i el GIMc només s'han mesurat al costat dret, tot i així, aquest paràmetre s'ha utilitzat en nombroses ocasions com a marcador de RCV [129, 179]. No s'han realitzat validacions externes per a les mesures ecogràfiques; tanmateix, nombrosos estudis han demostrat que tant el GIMc, com la mida renal i les mesures de greix corporal són fàcilment mesurables i reproduïbles per ultrasons [180, 181].

La fortalesa més important d'aquest treball és la població d'estudi. Com que l'aterosclerosi sovint comença en la infància [7], els estudis en aquesta franja d'edat són molt importants. A més, estudiar aquestes variables en el període infantil disminueix els factors de confusió en comparació amb l'estudi en adults que presenten o pateixen altres complicacions de salut paral·leles. A més, la validació de nous biomarcadors i el reconeixement de subjectes amb un elevat risc de patir problemes cardiometabòlics és de gran importància per la salut pública i clínica i a més aporta informació rellevant per comprendre millor del paper dels factors de RCV no tradicionals en l'edat pediàtrica [182, 183].

Perspectives de futur:

Actualment s'està realitzant el seguiment longitudinal dels nens d'estudi. Les dades que s'obtenen seran d'utilitat per a la validació d'aquests nous biomarcadors identificats i s'estudiarà si es mantenen les associacions amb diversos factors de risc cardiovascular al llarg del temps.

En els seguiments que s'estan realitzant actualment també s'ha incorporat un test de cognició i es recullen mostres de femta per a l'estudi de la microbiota intestinal. Aquestes dades permetran estudiar la relació entre el sistema nerviós central i el tracte gastrointestinal, per tal d'identificar nous biomarcadors de RCV i poder dissenyar intervencions personalitzades per reduir l'obesitat i els problemes metabòlics associats a l'edat adulta.

L'obesitat és una malaltia multifactorial causada per la complexa interacció de molts factors. Així mateix, una altre perspectiva de futur és la utilització de tècniques d'intel·ligència artificial que permeten desenvolupar models predictius que tenen la capacitat analitzar moltes variables alhora i modelar reaccions complexes i no lineals entre elles.

6. CONCLUSIONS

1. Els nivells d'àcid úric sèrics s'associen amb el GIMc, independentment d'altres factors de risc cardiovascular clàssics, en nens prepuberals sans. Tant l'IMC com el greix preperitoneal modulen aquesta associació.

1.1. En la població general, els nivells d'àcid úric s'associen de manera significativa amb diversos factors de risc cardiovascular estudiats (pes, alçada, IMC, massa grassa, perímetre de cintura, TAS, insulina, HOMA-IR, PCR, triglicèrids i el greix subcutani i preperitoneal, de manera positiva i colesterol-HDL de manera negativa) i amb el GIMc (marcador subclínic d'aterosclerosi).

1.2. L'associació de l'àcid úric i els factors de risc cardiovascular i el GIMc és més intensa en nens amb major IMC i nens amb major greix preperitoneal.

1.3 L'àcid úric és un factor associat de manera independent amb el GIMc en nens de la població general i sobretot en aquells nens amb major IMC i major greix preperitoneal.

2. El greix perirenal és el principal dipòsit de greix abdominal (en comparació amb greix preperitoneal, intraabdominal i subcutani) associat amb el GIMc, independentment d'altres factors de risc cardiovascular clàssics, en nens prepuberals sans. El sobrepès i la obesitat modulen aquesta associació.

2.1. En la població general, el greix perirenal s'associa de manera significativa amb diversos paràmetres de risc cardiovascular estudiats (pes, alçada, IMC, massa grassa, perímetre de cintura, TAS i triglicèrids, de manera positiva i adiponectina d'APM i HDL-colesterol de manera negativa), amb tots els dipòsits de greix estudiats (greix preperitoneal, intraabdominal i subcutani) i amb el GIMc.

2.2. L'associació del greix perirenal i els factors de risc cardiovascular i el GIMc és més intensa en nens amb sobrepès i obesitat.

2.3. El greix perirenal és un factor associat de manera independent amb el GIMc en nens de la població general i sobretot en aquells nens amb sobrepès i obesitat.

2.4. El greix perirenal és un factor associat de manera independent amb l'adiponectina d'APM en nens de la població general i sobretot en aquells nens amb obesitat.

3. La mida renal (longitud i volum renal) s'associa amb el GIMc i la TAS, independentment d'altres factors de risc cardiovascular clàssics en nens prepuberals sans. Aquestes associacions estan modulades per la obesitat.

3.1. En la població general, la longitud i el volum renal s'associen de manera significativa amb diversos factors de risc cardiovascular estudiats (pes, alçada, IMC, superfície corporal, massa grassa, perímetre de cintura, TAS, TAD, insulina, HOMA-IR, triglicèrids, de manera positiva i HDL-colesterol de manera negativa) i amb el GIMc.

3.2. L'associació de la mida renal (longitud i volum renal) i els factors de risc cardiovascular i el GIMc és més intensa en nens amb obesitat.

3.3. La longitud i el volum renals són factors associats de manera independent amb el GIMc i la TAS en nens de la població general i sobretot en aquells nens amb obesitat.

3.4. La mida renal i el greix perirenal s'associen, de manera conjunta, amb el GIMc.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A: The epidemiology of coronary heart disease--the Framingham enquiry. *Proc R Soc Med* 1962, 55:265-271.
2. Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006, 3:e442.
3. Cohen Tervaert JW: Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013, 27:33-44.
4. Bybee KA, Stevens TL: Matters of the heart: cardiovascular disease in U.S. women. *Mo Med* 2013, 110:65-70.
5. Packard RR, Lichtman AH, Libby P: Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 2009, 31:5-22.
6. Betriu-Bars A, Fernandez-Giraldez E: Carotid ultrasound for the early diagnosis of atherosclerosis in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2012, 32:7-11.
7. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998, 338:1650-1656.
8. Skilton MR, Celermajer DS: Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2006, 30:1041-1049.
9. Clark JM, Glagov S: Structural integration of the arterial wall. I. Relationships and attachments of medial smooth muscle cells in normally distended and hyperdistended aortas. *Lab Invest* 1979, 40:587-602.
10. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986, 74:1399-1406.
11. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ: Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004, 109:III33-38.
12. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Ronnema T, et al: Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003, 290:2277-2283.
13. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007, 115:459-467.
14. Martyn CN, Greenwald SE: A hypothesis about a mechanism for the programming of blood pressure and vascular disease in early life. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001, 28:948-951.
15. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, et al: Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000, 101:E16-22.
16. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, et al: Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007, 115:e69-171.
17. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, Ducimetiere P: Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA study. *Stroke* 1999, 30:550-555.
18. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk JP, Grenda R, Mehls O, Troger J, Schaefer F: Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005, 23:1707-1715.

19. Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, Chen W, Berenson GS, Stein JH: Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke* 2007, 38:900-905.
20. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM: Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001, 104:2815-2819.
21. Berenson GS: Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002, 90:3L-7L.
22. Dawber TR MG, Moore FE, Jr.: Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951, 41:279-286.
23. Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM: AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation* 2000, 101:111-116.
24. Greenland P, Smith SC, Jr., Grundy SM: Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001, 104:1863-1867.
25. Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR: Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth. *Circulation* 2005, 111:1970-1977.
26. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998, 15:539-553.
27. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR: Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005, 115:e290-296.
28. Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, Sartorio A, Morabito F, Viberti GC: Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2006, 30:627-633.
29. Niswender KD, Beech BM: Obesity: increasing awareness of novel environmental factors. *Diabetes* 2008, 57:1786-1787.
30. Bueno M: Endocrinología pediátrica en el siglo XXI. El modelo de la obesidad: pasado, presente y futuro. *Annales en Pediatria* 2004, 60:26-29.
31. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984, 288:1401-1404.
32. Bras J: Obesidad en la infancia y adolescencia. *Revista pediatria de Atención Primaria* 2005, VII:33-54
33. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH: Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002, 75:978-985.
34. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB: Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 1998, 132:204-210.
35. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, Sobradillo Ruiz B, Yeste Fernández D; Grupo Colaborador Español. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores

- de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Jun;68(6):552-69.
36. 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, 108:712-718.
 37. Garrido-Miguel M, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Rodriguez-Artalejo F, Moreno LA, Ruiz JR, Ahrens W, Martinez-Vizcaino V: Prevalence and Trends of Overweight and Obesity in European Children From 1999 to 2016: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019:e192430.
 38. Rao G: Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children. *Pediatrics* 2016, 138.
 39. Grimm RH, Jr., Cohen JD, Smith WM, Falvo-Gerard L, Neaton JD: Hypertension management in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Six-year intervention results for men in special intervention and usual care groups. *Arch Intern Med* 1985, 145:1191-1199.
 40. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS: Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995, 8:657-665.
 41. Chen X, Wang Y: Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008, 117:3171-3180.
 42. Li Z, Snieder H, Harshfield GA, Treiber FA, Wang X: A 15-year longitudinal study on ambulatory blood pressure tracking from childhood to early adulthood. *Hypertens Res* 2009, 32:404-410.
 43. Kupper N, Ge D, Treiber FA, Snieder H: Emergence of novel genetic effects on blood pressure and hemodynamics in adolescence: the Georgia Cardiovascular Twin Study. *Hypertension* 2006, 47:948-954.
 44. Bucher BS, Ferrarini A, Weber N, Bullo M, Bianchetti MG, Simonetti GD: Primary Hypertension in Childhood. *Curr Hypertens Rep* 2013.
 45. Valverde AM, Benito M, Lorenzo M: The brown adipose cell: a model for understanding the molecular mechanisms of insulin resistance. *Acta Physiol Scand* 2005, 183:59-73.
 46. Maffei C, Morandi A: Body composition and insulin resistance in children. *Eur J Clin Nutr* 2018, 72:1239-1245.
 47. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28:412-419.
 48. Ighbariya A, Weiss R: Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017, 9:49-57.
 49. Raab J, Haupt F, Kordonouri O, Scholz M, Wosch A, Ried C, Aschemeier B, Danne T, Ziegler AG, Winkler C: Continuous rise of insulin resistance before and after the onset of puberty in children at increased risk for type 1 diabetes - a cross-sectional analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013.
 50. Aggoun Y: Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr Res* 2007, 61:653-659.
 51. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, et al: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004, 350:2362-2374.
 52. Plaza I, Mariscal RP, Ros-Jellici J, Munoz MT, Otero J, Madero R, Baeza J, Cenal MJ, Ruiz-Jarabo C, Parra MI, et al.: [The Fuenlabrada study: lipids and lipoproteins in children and adolescents]. *Rev Esp Cardiol* 1989, 42:444-458.
 53. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, 3rd, Herderick EE, Cornhill JF: Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults:

- implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999, 281:727-735.
54. Daniels SR, Greer FR: Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008, 122:198-208.
 55. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR: Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM* 2000, 93:707-713.
 56. Emmerson BT: The management of gout. *N Engl J Med* 1996, 334:445-451.
 57. Steele TH: Hyperuricemic nephropathies. *Nephron* 1999, 81 Suppl 1:45-49.
 58. Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000, 283:2404-2410.
 59. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM: Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006, 37:1503-1507.
 60. Strasak A, Ruttmann E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concin H, Diem G, Pfeiffer K, Ulmer H: Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem* 2008, 54:273-284.
 61. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G: The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2008, 392:1-7.
 62. Nagahama K, Iseki K, Inoue T, Touma T, Ikemiya Y, Takishita S: Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004, 27:227-233.
 63. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M: Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003, 26:1251-1257.
 64. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003, 41:1183-1190.
 65. Kanellis J, Kang DH: Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005, 25:39-42.
 66. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M: Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:1038-1044.
 67. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M: Higher serum uric acid is associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2007, 192:131-137.
 68. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Ohtsuka N: Relationship between serum uric acid concentration, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2006, 45:605-614.
 69. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ: Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Ann Epidemiol* 1996, 6:331-340.
 70. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK: Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007, 115:2526-2532.
 71. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G: Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003, 26:118-124.
 72. Denzer C, Muche R, Mayer H, Heinze E, Debatin KM, Wabitsch M: Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003, 16:1225-1232.

73. Schiel R, Beltschikow W, Radon S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G: Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res* 2007, 12:503-508.
74. Gil-Campos M, Aguilera CM, Canete R, Gil A: Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp* 2009, 24:607-613.
75. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, Chiesa C: Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol* 2009, 160:45-52.
76. Sethi JK, Vidal-Puig AJ: Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* 2007, 48:1253-1262.
77. Kennedy A, Martinez K, Chuang CC, LaPoint K, McIntosh M: Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. *J Nutr* 2009, 139:1-4.
78. Britton KA, Fox CS: Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011, 124:e837-841.
79. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S: A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983, 7:437-445.
80. Despres JP: Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012, 126:1301-1313.
81. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, et al: Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007, 116:39-48.
82. Matsuzawa Y: Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010, 86:131-141.
83. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W: Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2714-2718.
84. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K: Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003, 14:561-566.
85. Murphy MJ, Hosking J, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Sattar N, Williams R, Jeffery J, Wilkin TJ: Distribution of adiponectin, leptin, and metabolic correlates of insulin resistance: a longitudinal study in British children; 1: Prepuberty (EarlyBird 15). *Clin Chem* 2008, 54:1298-1306.
86. Prats-Puig A, Sitjar C, Ribot R, Calvo M, Clausell-Pomes N, Soler-Roca M, Soriano-Rodriguez P, Osiniri I, Ros-Miquel M, Bassols J, et al: Relative hypoadiponectinemia, insulin resistance, and increased visceral fat in euthyroid prepubertal girls with low-normal serum free thyroxine. *Obesity (Silver Spring)* 2012, 20:1455-1461.
87. Gray SL, Vidal-Puig AJ: Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev* 2007, 65:S7-12.
88. Ma S, Zhu XY, Eirin A, Woollard JR, Jordan KL, Tang H, Lerman A, Lerman LO: Perirenal Fat Promotes Renal Arterial Endothelial Dysfunction in Obese Swine through Tumor Necrosis Factor- α . *J Urol* 2016, 195:1152-1159.
89. Favre G, Grangeon-Chapon C, Raffaelli C, Francois-Chalmin F, Iannelli A, Esnault V: Perirenal fat thickness measured with computed tomography is a reliable estimate of perirenal fat mass. *PLoS One* 2017, 12:e0175561.
90. De Pergola G, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Caccavo D, Gesualdo L, Silvestris F, Manno C: Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects. *BMC Cardiovasc Disord* 2015, 15:108.

91. Grima P, Guido M, Zizza A, Chiavaroli R: Sonographically measured perirenal fat thickness: an early predictor of atherosclerosis in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy? *J Clin Ultrasound* 2010, 38:190-195.
92. Liu BX, Sun W, Kong XQ: Perirenal Fat: A Unique Fat Pad and Potential Target for Cardiovascular Disease. *Angiology* 2019, 70:584-593.
93. Czernichow S, Bertrais S, Oppert JM, Galan P, Blacher J, Ducimetiere P, Hercberg S, Zureik M: Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study). *Int J Obes (Lond)* 2005, 29:826-832.
94. Park MH, Skow A, De Matteis S, Kessel AS, Saxena S, Viner RM, Kinra S: Adiposity and carotid-intima media thickness in children and adolescents: a systematic review. *BMC Pediatr* 2015, 15:161.
95. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, Keaney JF, Jr., Meigs JB, Lipinska I, Kathiresan S, et al: Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007, 116:1234-1241.
96. Geerts CC, Evelein AM, Bots ML, van der Ent CK, Grobbee DE, Uiterwaal CS: Body fat distribution and early arterial changes in healthy 5-year-old children. *Ann Med* 2012, 44:350-359.
97. Epifanio M, Baldisserotto M, Sarria EE, Lazaretti A, Mattiello R: Ultrasound Evaluation of Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Atheroscler Thromb* 2015, 22:1141-1147.
98. Roever L, Resende ES, Veloso FC, Diniz AL, Penha-Silva N, Casella-Filho A, Dourado PM, Chagas AC: Perirenal Fat and Association With Metabolic Risk Factors: The Uberlandia Heart Study. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94:e1105.
99. Jung M, Volonte F, Buchs NC, Gayet-Ageron A, Pugin F, Gervaz P, Ris F, Morel P: Perirenal fat surface area as a risk factor for morbidity after elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2014, 57:201-209.
100. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003, 112:1796-1808.
101. Lamacchia O, Nicastro V, Camarchio D, Valente U, Grisorio R, Gesualdo L, Cignarelli M: Para- and perirenal fat thickness is an independent predictor of chronic kidney disease, increased renal resistance index and hyperuricaemia in type-2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26:892-898.
102. Chughtai HL, Morgan TM, Rocco M, Stacey B, Brinkley TE, Ding J, Nicklas B, Hamilton C, Hundley WG: Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension* 2010, 56:901-906.
103. Sakai T: Recent topics in kidney research: morphology and molecular cell biology. *Anat Sci Int* 2017, 92:159-160.
104. Ezeofor SN, Anyanwu GE, Obikili EN. Reference indices for evaluating kidney dimensions in children using anthropometric measurements. *SA J Radiol* 2020,24(1):1882.
105. Eknoyan G, Levin N: NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines: Update 2000. Foreword. *Am J Kidney Dis* 2001, 37:S5-6.
106. Mattman A, Eintracht S, Mock T, Schick G, Seccombe DW, Hurley RM, White CT: Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17:487-496.
107. Oswald J, Schwentner C, Lunacek A, Deibl M, Bartsch G, Radmayr C: Age and lean body weight related growth curves of kidneys using real-time 3-dimensional ultrasound in pediatric urology. *J Urol* 2004, 172:1991-1994.
108. Adibi A, Adibi I, Khosravi P: Do kidney sizes in ultrasonography correlate to glomerular filtration rate in healthy children? *Australas Radiol* 2007, 51:555-559.

109. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004, 351:1296-1305.
110. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ: Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004, 13:73-81.
111. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003, 108:2154-2169.
112. Shcherbak A: [Angiographic criteria in the determination of indications for organ-preserving surgery in renal artery occlusion]. *Klin Khir* 1989:15-17.
113. Guzman RP, Zierler RE, Isaacson JA, Bergelin RO, Strandness DE, Jr.: Renal atrophy and arterial stenosis. A prospective study with duplex ultrasound. *Hypertension* 1994, 23:346-350.
114. Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Cass A, Johnson K, Bertram JF: A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int Suppl* 2003:S31-37.
115. Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, Zimanyi M, Samuel T, Hughson MD: Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008, 17:258-265.
116. Hoy WE, Hughson MD, Diouf B, Zimanyi M, Samuel T, McNamara BJ, Douglas-Denton RN, Holden L, Mott SA, Bertram JF: Distribution of volumes of individual glomeruli in kidneys at autopsy: association with physical and clinical characteristics and with ethnic group. *Am J Nephrol* 2011, 33 Suppl 1:15-20.
117. Paleologo G, Abdelkawy H, Barsotti M, Basha A, Bernabini G, Bianchi A, Caprio F, Emad A, Grassi G, Nerucci B, et al: Kidney dimensions at sonography are correlated with glomerular filtration rate in renal transplant recipients and in kidney donors. *Transplant Proc* 2007, 39:1779-1781.
118. Akpınar IN, Altun E, Avcu S, Tuney D, Ekinci G, Biren T: Sonographic measurement of kidney size in geriatric patients. *J Clin Ultrasound* 2003, 31:315-318.
119. Kariyanna SS, Light RP, Agarwal R: A longitudinal study of kidney structure and function in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:1120-1126.
120. Bobbert T, Mai K, Fischer-Rosinsky A, Osterhoff M, Pfeiffer AF, Spranger J: Relation between physiological variation of renal function and carotid intima media thickness in non-diabetic individuals. *J Atheroscler Thromb* 2010, 17:242-248.
121. Bax L, van der Graaf Y, Rabelink AJ, Algra A, Beutler JJ, Mali WP, Group SS: Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. *Eur J Clin Invest* 2003, 33:34-40.
122. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M: Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertens Res* 2007, 30:1035-1041.
123. Han L, Bai X, Lin H, Sun X, Chen XM: Lack of independent relationship between age-related kidney function decline and carotid intima-media thickness in a healthy Chinese population. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:1859-1865.
124. Paivansalo MJ, Merikanto J, Savolainen MJ, Lilja M, Rantala AO, Kauma H, Reunanen A, Kesaniemi YA, Suramo I: Effect of hypertension, diabetes and other cardiovascular risk factors on kidney size in middle-aged adults. *Clin Nephrol* 1998, 50:161-168.
125. Gurusinghe S, Palvanov A, Bittman ME, Singer P, Frank R, Chorny N, Infante L, Sethna CB: Kidney volume and ambulatory blood pressure in children. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017, 19:498-503.
126. Singh GR, Hoy WE: Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. *Am J Kidney Dis* 2004, 43:254-259.

127. Zumrutdal AO, Turan C, Cetin F, Adanali S: Relationship between renal size and hypertension in patients with chronic renal failure. *Nephron* 2002, 90:145-147.
128. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20:629-637.
129. Osiniri I, Sitjar C, Soriano-Rodriguez P, Prats-Puig A, Casas-Satre C, Mayol L, de Zegher F, Ibanez L, Bassols J, Lopez-Bermejo A: Carotid intima-media thickness at 7 years of age: relationship to C-reactive protein rather than adiposity. *J Pediatr* 2012, 160:276-280 e271.
130. Vogelezang S, Gishti O, Felix JF, van der Beek EM, Abrahamse-Berkeveld M, Hofman A, Gaillard R, Jaddoe VW: Tracking of abdominal subcutaneous and preperitoneal fat mass during childhood. The Generation R Study. *Int J Obes (Lond)* 2016, 40:595-600.
131. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matsuura B, Horiike N, Onji M: A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med* 2005, 44:794-799.
132. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H: Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol* 1985, 15:38-43.
133. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, Venge P, Arnlov J: Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008, 358:2107-2116.
134. Kong AP, Choi KC, Ho CS, Chan MH, Ozaki R, Chan CW, Chan JC: Associations of uric acid and gamma-glutamyltransferase (GGT) with obesity and components of metabolic syndrome in children and adolescents. *Pediatr Obes* 2013, 8:351-357.
135. Park B, Lee HA, Lee SH, Park BM, Park EA, Kim HS, Cho SJ, Park H: Association Between Serum Levels of Uric Acid and Blood Pressure Tracking in Childhood. *Am J Hypertens* 2017, 30:713-718.
136. Scheepers LE, Boonen A, Pijnenburg W, Bierau J, Staessen JA, Stehouwer CD, Thijs C, Arts IC: Associations of plasma uric acid and purine metabolites with blood pressure in children: the KOALA Birth Cohort Study. *J Hypertens* 2017, 35:982-993.
137. Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, Ferrannini E: Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995, 268:E1-5.
138. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, Ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO: Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1997, 92:51-58.
139. Bakker SJ, Gans RO, ter Maaten JC, Teerlink T, Westerhoff HV, Heine RJ: The potential role of adenosine in the pathophysiology of the insulin resistance syndrome. *Atherosclerosis* 2001, 155:283-290.
140. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, Travia D, Zenti MG, Branzi P, Santi L, Muggeo M: Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996, 20:975-980.
141. Rao GN, Corson MA, Berk BC: Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991, 266:8604-8608.
142. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ: Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003, 41:1287-1293.

143. Tershakovec AM, Kuppler KM, Zemel BS, Katz L, Weinzimer S, Harty MP, Stallings VA: Body composition and metabolic factors in obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27:19-24.
144. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, et al.: Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994, 107:239-246.
145. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K: Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* 1995, 3 Suppl 2:187S-194S.
146. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998, 47:929-933.
147. Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, Fujita K, Ryo M, Kihara S, Iwahashi H, et al: Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. *Intern Med* 2008, 47:1175-1180.
148. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT, Weghuber D: Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013, 21:E71-77.
149. Mook-Kanamori DO, Holzhauer S, Hollestein LM, Durmus B, Manniesing R, Koek M, Boehm G, van der Beek EM, Hofman A, Witteman JC, et al: Abdominal fat in children measured by ultrasound and computed tomography. *Ultrasound Med Biol* 2009, 35:1938-1946.
150. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T: Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. *Prev Cardiol* 2010, 13:186-197.
151. Anderson KM, Lindler TU, Lamberton GR, Baron PW, Ojogho OK, Baldwin DD: Laparoscopic donor nephrectomy: effect of perirenal fat upon donor operative time. *J Endourol* 2008, 22:2269-2274.
152. Ferrara CM, Goldberg AP, Nicklas BJ, Sorkin JD, Ryan AS: Sex differences in insulin action and body fat distribution in overweight and obese middle-aged and older men and women. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008, 33:784-790.
153. Eisner BH, Zargooshi J, Berger AD, Cooperberg MR, Doyle SM, Sheth S, Stoller ML: Gender differences in subcutaneous and perirenal fat distribution. *Surg Radiol Anat* 2010, 32:879-882.
154. Lonnqvist F, Thorne A, Large V, Arner P: Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:1472-1480.
155. Carbone F, Mach F, Montecucco F: The role of adipocytokines in atherogenesis and atheroprogession. *Curr Drug Targets* 2015, 16:295-320.
156. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN: Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013, 227:216-221.
157. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, et al: Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002, 106:2767-2770.
158. Persson J, Lindberg K, Gustafsson TP, Eriksson P, Paulsson-Berne G, Lundman P: Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals. *J Intern Med* 2010, 268:194-205.
159. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004, 291:1730-1737.
160. Bazzocchi A, Diano D, Ponti F, Salizzoni E, Albisinni U, Marchesini G, Battista G: A 360-degree overview of body composition in healthy people: relationships among

- anthropometry, ultrasonography, and dual-energy x-ray absorptiometry. *Nutrition* 2014, 30:696-701.
161. Spencer J, Wang Z, Hoy W: Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. *Am J Kidney Dis* 2001, 37:915-920.
 162. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K: Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003, 348:101-108.
 163. Moore VM, Cockington RA, Ryan P, Robinson JS: The relationship between birth weight and blood pressure amplifies from childhood to adulthood. *J Hypertens* 1999, 17:883-888.
 164. Raman GV, Clark A, Campbell S, Watkins L, Osmond C: Is blood pressure related to kidney size and shape? *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:728-730.
 165. Bakker H, Kooijman MN, van der Heijden AJ, Hofman A, Franco OH, Taal HR, Jaddoe VW: Kidney size and function in a multi-ethnic population-based cohort of school-age children. *Pediatr Nephrol* 2014, 29:1589-1598.
 166. Laganovic M, Kuzmanic D, Zeljkovic-Vrkic T, Pecin I, Dika Z, Jelakovic B: Kidney volume and albuminuria as markers of birth weight-blood pressure relationship in essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2009, 32:399-404.
 167. Scuteri A, Orru M, Morrell CH, Tarasov K, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG: Associations of large artery structure and function with adiposity: effects of age, gender, and hypertension. The SardiNIA Study. *Atherosclerosis* 2012, 221:189-197.
 168. Skalska A, Klimek E, Wizner B, Gasowski J, Grodzicki T: Kidney function and thickness of carotid intima-media complex in patients with treated arterial hypertension. *Blood Press* 2007, 16:367-374.
 169. Li Z, Woollard JR, Wang S, Korsmo MJ, Ebrahimi B, Grande JP, Textor SC, Lerman A, Lerman LO: Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011, 301:F1078-1087.
 170. Bakker J, Olree M, Kaatee R, de Lange EE, Moons KG, Beutler JJ, Beek FJ: Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology* 1999, 211:623-628.
 171. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A: Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med* 2013, 3:208-220.
 172. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG: Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000, 148:131-139.
 173. Xiong XQ, Chen WW, Han Y, Zhou YB, Zhang F, Gao XY, Zhu GQ: Enhanced adipose afferent reflex contributes to sympathetic activation in diet-induced obesity hypertension. *Hypertension* 2012, 60:1280-1286.
 174. Mattu HS, Randeve HS: Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 2013, 216:T17-36.
 175. Correia-Costa L, Azevedo A, Caldas Afonso A: Childhood Obesity and Impact on the Kidney. *Nephron* 2019, 143:8-11.
 176. Chade AR, Lerman A, Lerman LO: Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005, 45:1042-1049.
 177. Black HR: The paradigm has shifted to systolic blood pressure. *J Hum Hypertens* 2004, 18 Suppl 2:S3-7.
 178. Stabouli S, Papakatsika S, Kotronis G, Papadopoulou-Legbelou K, Rizos Z, Kotsis V: Arterial stiffness and SBP variability in children and adolescents. *J Hypertens* 2015, 33:88-95.
 179. Prats-Puig A, Osiniri I, Soriano-Rodriguez P, Carreras-Badosa G, Bunuel-Alvarez JC, Vila-Pablos C, de Zegher F, Ibanez L, Bassols J, Lopez-Bermejo A: Undercarboxylated osteocalcin relates to cardiovascular risk markers in offspring of families with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2014, 233:272-277.

180. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R, Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular P: Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015, 238:380-387.
181. Geelhoed JJ, Kleyburg-Linkers VE, Snijders SP, Lequin M, Nauta J, Steegers EA, van der Heijden AJ, Jaddoe VW: Reliability of renal ultrasound measurements in children. *Pediatr Nephrol* 2009, 24:1345-1353.
182. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, McCrindle BW, Mietus-Snyder ML, Steinberger J, American Heart Association Committee on Atherosclerosis H, et al: Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011, 123:2749-2769.
183. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, Go AS, Harrell FE, Jr., Hong Y, Howard BV, et al: Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009, 119:2408-2416.