

RELACIÓ DE LA PROTEÏNA C-REACTIVA, EL
QUOCIENT NEUTRÒFELS/LIMFÒCITS I
L'ADIPONECTINA D'ALT PES MOLECULAR AMB
PARÀMETRES D'OBESITAT I DE RISC
CARDIOMETABÒLIC EN NENS PREPUBERALS SANS.
EFECTE MODULADOR DELS ESTILS DE VIDA

Ferran Díaz Roldán

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.



TESI DOCTORAL

**RELACIÓ DE LA PROTEÏNA C-REACTIVA, EL QUOCIENT NEUTRÒFILS/LIMFÒCITS I
L'ADIPONECTINA D'ALT PES MOLECULAR AMB PARÀMETRES D'OBESITAT I DE
RISC CARDIOMETABÒLIC EN NENS PREPUBERALS SANS. EFECTE MODULADOR
DELS ESTILS DE VIDA**



Ferran Díaz Roldán

2023



TESI DOCTORAL

**RELACIÓ DE LA PROTEÏNA C-REACTIVA, EL QUOCIENT NEUTRÒFILS/LIMFÒCITS I
L'ADIPONECTINA D'ALT PES MOLECULAR AMB PARÀMETRES D'OBESITAT I DE
RISC CARDIOMETABÒLIC EN NENS PREPUBERALS SANS. EFECTE MODULADOR
DELS ESTILS DE VIDA**

Ferran Díaz Roldán

2023

PROGRAMA DE DOCTORAT

Biologia Molecular, Biomedicina i Salut

Dirigida per:

Dr. Abel López Bermejo

Dra. Judit Bassols Casadevall

Dra. Anna Prats Puig

Tutor/a: Elisabeth Pinart Nadal

Memòria presentada per optar al títol de doctor/a per la Universitat de Girona

LLISTAT D'ABREVIATURES

ABS	Àrea bàsica de salut
ACRP30	Proteïna relacionada amb el complement adipòcit de 30 kDa
Adiponectina d'APM	Adiponectina d'alt pes molecular
AHA	"American Heart Association"
CDC	"Centers For Disease Control"
CEIC	Comitè d'ètica d'investigació clínica
CV	Cardiovascular
DE	Desviació estàndard
DER	Despesa energètica en repòs
DLP	Dislipèmia
DM	Diabetis mellitus
DM II	Diabetis mellitus tipus 2
FN-kB	Factor nuclear kappa B
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
GIMc	Gruix íntima mitja carotídia
GOT	Transaminasa glutàmica-oxalacètica
GPT	Transaminasa glutàmica-pirúvica
GR	Greix renal
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HDL	Lipoproteïnes d'alta densitat
HOMA-IR	"Homeostasis model assessment of insulin resistance"
HTA	Hipertensió arterial
IDL	Lipoproteïnes de densitat intermitja

IGF-1	Factor de creixement insulínic 1
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índex de Massa Corporal
IMC valor-z	Índex de Massa Corporal valor-z
IOTF	"International Obesity Task Force"
LDL	Lipoproteïna de baixa densitat
METs	Equivalents metabòlics per activitats específiques
MPOC	Malaltia pulmonar obstructiva crònica
Me	Mediana
Quocient NL	Quocient neutròfils/limfòcits
OMS	Organització Mundial de la Salut
PA	Perímetre abdominal
PCR	Proteïna C-reactiva
PCRus	Proteïna C-reactiva ultrasensible
PN	Puntuació nutricional
PS	Promoció de la Salut
RAPP	Receptors de la proliferació peroxisomal
RCM	Risc cardiometabòlic
RCV	Risc cardiovascular
RI	Rang interquartílic
RVS	Resistència vascular sistèmica
SEEDO	"Sociedad Española de Estudio de la Obesidad"
SEH	Societat Europea d'Hipertensió
SM	Síndrome metabòlica
SNS	Sistema nerviós simpàtic

SRAA	Sistema regina-angiotensina-aldosterona
T3 lliure	Triiodotironina lliure
T4 lliure	Tiroxina lliure
TA	Tensió arterial
TAD	Tensió arterial diastòlica
O-APM	Octàmer d'alt pes molecular
TAS	Tensió arterial sistòlica
t-BPM	Trímer de baix pes molecular
TG	Triglicèrids
H-MPM	Hexàmer de pes molecular mitjà
TNF	Factor de necrosi tumoral
TNF- α	Factor de necrosi tumoral alfa
TSH	Hormona estimulant de la tiroides
UEG	"United European Gastroenterology"
VLDL	Lipoproteïna de molt baixa densitat
WHS	"Women's Health Study"

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1: Diagrama dels factors que defineixen l'obesitat	17
Figura 2: Factors d'influència en l'obesitat i efectes sobre la salut.....	19
Figura 3: Esquema de la contribució del teixit adipós en el risc cardiometabòlic (RCM).....	22
Figura 4: Diferents tipus de lipoproteïnes.	28
Figura 5: Cascada de processos que culminen en la resistència a la insulina i són desencadenants	32
Figura 6: Estructura molecular de la proteïna C reactiva (PCR).....	37
Figura 7: Esquema del multímer d'adiponectina d'APM	48
Figura 8: Relació entre els nivells d'adiponectina i el RCM en l'obesitat.....	52
Figura 9: Canvis en el pes corporal determinats per l'equilibri entre el consum d'energia i la despesa d'energia	63
Figura 10: Grossor de greix perirenal ecogràfic.....	81
Figura 11: Gràfiques de dispersió on es mostra la correlació entre la concentració sèrica de la PCRus basal amb el valor de l'IMC valor-z, TG i GR de seguiment en la mostra d'estudi segons grups d'activitat física.	106
Figura 12: Gràfiques de dispersió on es mostra la correlació entre la concentració del quocient NL basal amb el valor de PA (basal i de seguiment) i TAS de seguiment en la mostra d'estudi segons grups d'alimentació.....	115
Figura 13: Gràfiques de dispersió on es mostra la correlació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal amb la concentració sèrica d'HDL basal i de seguiment en la mostra d'estudi segons grups d'alimentació.....	127

Figura 14: Gràfiques de dispersió on es mostra la correlació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal amb el valor de TG, insulina i HOMA-IR de seguiment en la mostra d'estudi segons grups d'activitat física.	133
Figura 15: Model proposat d'associació de la concentració sèrica de PCRus amb paràmetres d'obesitat i de RCM, modulació de l'alimentació i l'activitat física.	144
Figura 16: Model proposat d'associació del valor del quocient NL amb paràmetres d'obesitat i de RCM, modulació de l'alimentació i l'activitat física.....	149
Figura 17: Model proposat d'associació de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM amb paràmetres d'obesitat i de RCM, modulació de l'alimentació i l'activitat física.....	155

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1: Variables demogràfiques de l'estudi.....	74
Taula 2: Variables clíniques de l'estudi.....	74
Taula 3: Variables analítiques de l'estudi.	75
Taula 4: Variables clíniques, analítiques, d'ultrasonografia i d'estils de vida dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment.....	92
Taula 5: Variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment, agrupades segons l'alimentació basal.	95
Taula 6: Variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment, agrupades segons l'activitat física basal	97
Taula 7: Correlació entre la concentració sèrica de la PCRus basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment.....	100
Taula 8: Correlacions entre la concentració sèrica de la PCRus basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment, agrupats segons l'alimentació basal.....	102
Taula 9: Correlacions entre la concentració sèrica de la PCRus basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment, agrupats segons l'activitat física basal	104
Taula 10: Coeficients d'interacció entre la concentració sèrica de la PCRus basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb els paràmetres d'obesitat i de RCM de seguiment, com a variables dependents.	105

Taula 11: Models lineals multivariants, agrupats segons l'alimentació basal, amb la concentració sèrica de la PCRus basal com a variable independent i els paràmetres d'obesitat i de RCM de seguiment, com a variables dependents.	108
Taula 12: Correlació entre el quocient NL basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment	111
Taula 13: Correlacions entre el quocient NL basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment, agrupats segons l'alimentació basal	113
Taula 14: Coeficients d'interacció entre la concentració del quocient NL basal i l'alimentació basal, com a variables independents, amb els paràmetres d'obesitat i de RCM basals i de seguiment, com a variables dependents.	114
Taula 15: Models lineals multivariants, agrupats segons l'alimentació basal , amb el quocient NL basal com a variable independent i el PA basal, com a variable dependent.....	116
Taula 16: Models lineals multivariants, agrupats segons l'alimentació basal, amb el quocient NL basal com a variable independent i els paràmetres d'obesitat i de RCM de seguiment, com a variables dependents.....	117
Taula 17: Correlacions entre el quocient NL basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment, agrupats segons l'activitat física basal	118
Taula 18: Coeficients d'interacció entre la concentració del quocient NL basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb els paràmetres d'obesitat i de RCM basals, com a variables dependents.....	120
Taula 19: Coeficients d'interacció entre la concentració del quocient NL basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb els paràmetres d'obesitat de seguiment, com a variables dependents.....	120

Taula 20: Correlació entre la concentració sèrica de l'adiponectina d'APM i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment.....	123
Taula 21: Correlacions entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment, agrupats segons l'alimentació basal.	125
Taula 22: Coeficients d'interacció entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i l'alimentació basal, com a variables independents, amb paràmetres d'obesitat i de RCM basals i de seguiment, com a variables dependents.	126
Taula 23: Models lineals multivariants, agrupats segons l'alimentació basal, amb la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal com a variable independent i l'HDL basal, com a variable dependent.....	128
Taula 24: Models lineals multivariants, agrupats segons l'alimentació, amb la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal com a variable independent i l'HDL de seguiment, com a variable dependent.....	129
Taula 25: Correlacions entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial i els inclosos en la visita de seguiment, agrupats segons l'activitat física basal.	130
Taula 26: Coeficients d'interacció de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb paràmetres d'obesitat i de RCM basals, com a variables dependents.	132
Taula 27: Coeficients d'interacció de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb paràmetres de RCM de seguiment, com a variables dependents.	132

Taula 28: Models lineals multivariants, agrupats segons l'activitat física basal, amb la concentració sèrica de d'adiponectina d'APM basal com a variable independent i els paràmetres de RCM de seguiment, com a variables dependents..... 134

ÍNDEX DE CONTINGUTS

LLISTAT D'ABREVIATURES	I
ÍNDEX DE FIGURES	IV
ÍNDEX DE TAULES	VI
ÍNDEX DE CONTINGUTS.....	1
AGRAÏMENTS	7
RESUM	9
RESUMEN.....	11
ABSTRACT	13
1. INTRODUCCIÓ.....	15
1.1 L'OBESITAT.....	17
1.1.1 El teixit adipós	20
1.1.2 Indicadors d'obesitat.....	23
1.2 EL RISC CARDIOMETABÒLIC EN L'EDAT PEDIÀTRICA.....	25
1.2.1 La hipertensió arterial	25
1.2.2 La dislipèmia	27
1.2.3 La resistència a la insulina	30
1.2.4 La inflamació de baix grau.....	34
1.3 LA PROTEÏNA C-REACTIVA.....	36
1.3.1 Estructura	36
1.3.2 Síntesi	37

1.3.3	Funció	38
1.3.4	Associació amb els marcadors de risc cardiometabòlic	39
1.4	EL QUOCIENT NEUTRÒFILS/LIMFÒCITS	41
1.4.1	Neutròfils.....	42
1.4.1.1	Estructura	42
1.4.1.2	Síntesi	42
1.4.1.3	Funció	43
1.4.2	Limfòcits	43
1.4.2.1	Estructura	43
1.4.2.2	Síntesi	44
1.4.2.3	Funció	44
1.4.3	El quocient Neutròfils/Limfòcits.....	45
1.4.3.1	Associació amb els marcadors de risc cardiometabòlic.....	46
1.5	L'ADIPONECTINA D'ALT PES MOLECULAR	47
1.5.1	Estructura	47
1.5.2	Síntesi	48
1.5.3	Funció	50
1.5.4	Associació amb els marcadors de risc cardiometabòlic.....	51
1.6	ELS ESTILS DE VIDA	55
1.6.1	Els hàbits alimentaris.....	56
1.6.1.1	Avaluació	57
1.6.2	L'activitat física	59

1.6.2.1	Avaluació	60
1.6.3	Associació dels estils de vida amb els marcadors de risc cardiometabòlic.....	61
2.	HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....	65
2.1	HIPÒTESIS	67
2.2	OBJECTIUS.....	68
3.	MATERIALS I MÈTODES	69
3.1	DISSENY DE L'ESTUDI	71
3.2	POBLACIÓ D'ESTUDI	71
3.3	CRITERIS D'INCLUSIÓ I EXCLUSIÓ DELS SUBJECTES	72
3.3.1	Criteris d'inclusió	72
3.3.2	Criteris d'exclusió	72
3.4	VARIABLES D'ESTUDI	74
3.5	INSTRUMENTS DE RECOLLIDA DE DADES.....	76
3.5.1	Dades d'estil de vida.....	76
3.5.1.1	Registre de dades sobre els hàbits alimentaris dels nens i nenes	76
3.5.1.2	Registre de dades d'activitat física dels nens i nenes	76
3.5.2	Dades clíniques.....	77
3.5.2.1	Mètode de mesura paràmetres antropomètrics	77
3.5.2.2	Mètode de mesura de paràmetres d'obesitat	78
3.5.2.3	Mètode de mesura de paràmetres de RCM.....	78
3.5.3	Dades analítiques	79
3.5.3.1	Mètode de determinació de variables analítiques:	79

3.5.3.1.1	Variables principals analitzades en el laboratori clínic	79
3.5.3.1.2	Variables de RCM analitzades en el laboratori clínic	80
3.5.4	Dades ultrasonogràfiques	81
3.5.4.1	Mètode de determinació de variables ultrasonogràfiques.....	81
3.5.4.1.1	Variables de RCM mesurades per ultrasonografia	81
3.6	DESCRIPCIÓ DEL PROCEDIMENT	83
3.6.1	Visites d'estudi	83
3.6.1.1	Visita basal.....	83
3.6.1.2	Visita de seguiment	84
3.6.2	Examen clínic.....	84
3.6.3	Extracció de sang.....	84
3.6.4	Realització d'una seroteca.....	85
3.7	TRACTAMENT I ANÀLISI DE DADES	86
3.8	CONSIDERACIONS ÈTIQUES.....	88
4.	RESULTATS.....	89
4.1	ESTUDI DESCRIPTIU DE LA MOSTRA I LES VARIABLES ANALITZADES.	91
4.2	ESTUDI DESCRIPTIU EN FUNCIÓ DE L'ESTIL DE VIDA	94
4.2.1	Subgrups d'alimentació	94
4.2.2	Subgrups d'activitat física.....	96
4.3	CORRELACIÓ ENTRE LA CONCENTRACIÓ SÈRICA DE PCRus I ELS FACTORS D'OBESITAT I DE RISC CARDIOMETABÒLIC.	99
4.3.1.	Correlació entre PCRus basal i factors de risc basals i seguiment.....	99

4.3.2 Estils de vida com a moduladors de les correlacions entre la PCRus i els factors d'obesitat i de risc cardiometabòlic.....	101
4.3.1.1 Modulació de l'alimentació.....	101
4.3.1.2 Modulació de l'activitat física.....	103
4.4 CORRELACIÓ ENTRE EL QUOCIENT NL I ELS FACTORS D'OBESITAT I DE RISC CARDIOMETABÒLIC	110
4.4.1 Correlació entre el quocient NL basal i factors de risc basals i de seguiment	110
4.4.2 Estils de vida com a moduladors de les correlacions entre el quocient NL i els factors d'obesitat i de risc cardiometabòlic.....	112
4.4.1.1 Modulació de l'alimentació.....	112
4.4.1.2 Modulació de l'activitat física.....	118
4.5 CORRELACIÓ ENTRE LA CONCENTRACIÓ SÈRICA D'ADIPONECTINA D'APM I ELS FACTORS D'OBESITAT I DE RISC CARDIOMETABÒLIC.....	122
4.5.1 Correlació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i factors de risc basals i seguiment.....	122
4.5.2 Modulació dels estils de vida amb l'associació entre l'adiponectina d'APM i els factors d'obesitat i de risc cardiometabòlic.....	124
4.5.1.1 Modulació de l'alimentació.....	124
4.5.1.2 Modulació de l'activitat física.....	130
5. DISCUSSIÓ	136
5.1 RELACIÓ ENTRE LA PCRus I ELS PARÀMETRES D'OBESITAT, RCM, EFECTE DE L'ALIMENTACIÓ I L'ACTIVITAT FÍSICA.....	139

5.2 RELACIÓ ENTRE EL QUOCIENT NL I ELS PARÀMETRES D'OBESITAT, RCM, EFECTE DE L'ALIMENTACIÓ I L'ACTIVITAT FÍSICA.	146
5.3 RELACIÓ ENTRE L'ADIPONECTINA D'APM I ELS PARÀMETRES D'OBESITAT, RCM, EFECTE DE L'ALIMENTACIÓ I L'ACTIVITAT FÍSICA.	151
5.4 DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS	157
5.5 APLICABILITAT	159
6. LIMITACIONS	162
7. CONCLUSIONS.....	165
8. BIBLIOGRAFIA	169
9. ANNEXES	206
9.1 ANNEX 1: Qüestionari d'alimentació (Kidmed)	208
9.2 ANNEX 2: Diari / Qüestionari d'activitat física.....	209

AGRAÏMENTS

Em trobo redactant l'última part de la tesi, i com no podria ser d'una altra manera ho faig per agrair a totes les persones que m'han recolzat durant aquesta etapa.

En primer lloc voldria agrair el recolzament, l'aprenentatge, els consells i el temps compartit als meus Directors, que m'han acompanyat des del primer dia, el Dr. Abel López, la Dra. Judit Bassols i la Dra. Anna Prats. Recordo l'inici d'aquesta aventura, més enllà d'aquesta tesi, quan vaig començar formant part del grup de recerca, l'antic grup d'Ontogènia i Síndrome metabòlica, fa més de 10 anys, ubicat en un despatx de la planta 9a de l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta de Girona. En aquell moment l'Abel –com a investigador principal del grup–, la Judit, l'Anna i la Gemma em van fer sentir un més del grup i em van mostrar un camí que poc a poc ha format part de la meva vida i m'ha permès gaudir de la meva professió com és la infermeria, tant en l'àmbit assistencial com en el de la recerca.

En tot aquest temps, gràcies als estudis, visites i tantes altres activitats realitzades, he tingut el privilegi de conèixer a persones amb les quals hem compartit molts moments. Recordo tants dies de consulta amb l'Esti, les converses al laboratori amb els companys, els grans professionals que han anat formant part del grup i que en algun moment o altre hem compartit estones fins al dia d'avui com la Inés, en Chema, l'Ariadna, la Berta i tots i cadascun dels membres del grup d'Obesitat i Risc Cardiovascular en Pediatria i el grup d'Investigació Metabòlica i Maternofetal de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta.

També voldria agrair a totes aquelles persones que han format part d'aquests anys de feina que ha comportat la tesi. Totes aquelles persones que s'han interessat per com anava, que han preguntat, que m'han recolzat en aquells moments que he estat immers en hores i hores de feina. Agrair a la Susana, la meva estimada companya de Formació i Docència del Trueta per insistir tantes vegades, estar pendent i ajudar-me en tot allò que podia.

Voldria fer una menció especial amb meu estimat grup de “_____” (Xevi, Joan, Isaac, Albert, Enric i Lluís) per fer-me evadir de les meves responsabilitats en múltiples ocasions, fer-me mantenir una rialla en tot moment i recolzar-me com només els amics poden fer.

A dues persones d'aquelles que et trobes sense esperar-ho i que acaben formant part de la teva família, el tiet Joan, aquell noi entremaliat que va aparèixer un dia i que ha esdevingut un amic de veritat. El tiet Xevi, que no sé ben bé si és un amic o un germà, entre nosaltres queda clar ;), el padrí del meu fill, un company d'experiències, confidències i estones especials. Voldria agrair als dos tot l'interès i recolzament en aquest treball, gràcies a vosaltres per estar sempre, per l'amistat, per les estones viscudes, per les converses i els consells.

Agraeixo el recolzament constant de la meva família, als meus pares, que han estat en tot moment pendents de l'evolució de la tesi, fent-me saber que podia comptar amb ells, ajudant-me a arribar fins aquí i aportant consells quan els he necessitat.

Finalment voldria agrair l'amor, el recolzament incondicional, la sinceritat i la paciència a les tres persones que donen sentit a tot el que pugui fer, Jenny la meva companya de vida, la meva confident, la persona que es fa seus els meu problemes i que sempre m'esperona a continuar, a en Ferran i la Paula, els meus fills, que han estat sempre allà esperant a que sortís del despatx per jugar, que han entès que el papa tenia molta feina i que a partir d'ara podré retornar totes les estones que els hi dec. Gràcies per estimar-me, per estar amb mi en tots els moments i per compartir el camí conjuntament, us estimo.

Moltes gràcies a tots els que, d'una manera o una altre, heu participat en aquesta etapa de la meva vida.

RESUM

L'obesitat en l'edat pediàtrica constitueix un dels problemes més importants de salut pública i s'associa a factors de risc cardiometabòlic (RCM). La inflamació de baix grau juga un paper destacat en el desenvolupament d'alteracions cardiometabòliques associades a l'obesitat, intervenint en el procés aterogènic. El teixit adipós en el pacient obès actua com una font d'inflamació i adopta un paper destacat en la patogènesi d'alteracions cardiometabòliques. Diversos marcadors de RCM, com la proteïna C-reactiva ultrasensible (PCRus), el quocient neutròfils/limfòcits (NL) i l'adiponectina d'alt pes molecular (APM), formen part del procés inflamatori relacionat amb l'activitat adipocítica. D'altra banda l'obesitat i les alteracions metabòliques associades depenen en gran mesura de les circumstàncies ambientals, com els estils de vida. Una millora de l'alimentació i l'activitat física pot millorar la salut comunitària i prevenir, en la població pediàtrica, alteracions cardiometabòliques en un futur.

Per aquest motiu, l'objectiu d'aquest treball ha estat determinar l'associació entre el valor de la PCRus, del quocient NL i de l'adiponectina d'APM amb factors d'obesitat i RCM, en nens i nenes d'edat escolar en una primera visita basal i després de 4 anys de seguiment; i determinar si els estils de vida modulen aquestes associacions.

Es tracta d'un estudi clínic observacional, descriptiu i amb un disseny longitudinal. La mostra està formada per una cohort prepuberal sana, de nens i nenes de 8 anys d'edat, procedents de les àrees d'atenció primària de referència de Girona. En les visites de l'estudi (basal i al seguiment 4 anys més tard) es van valorar variables demogràfiques, clíniques, analítiques i d'ultrasonografia.

Els resultats mostren que la concentració de PCRus s'associa de manera significativa amb paràmetres d'obesitat i RCM a la visita basal i de seguiment. En infants que realitzen una activitat

física menys favorable, la PCRus és un factor predictor de diversos paràmetres d'obesitat i RCM, major índex de massa corporal (IMC), perímetre abdominal (PA), tensió arterial diastòlica (TAD), triglicèrids (TG) i greix renal (GR) als 4 anys de seguiment. S'observa una interacció significativa entre l'activitat física, la concentració sèrica de PCRus i paràmetres de RCM (TAD, TG i GR). Totes aquestes associacions es mantenen significatives en anàlisis de regressió lineal múltiple corregint per variables de confusió. Per una altra banda, el valor del quocient NL s'associa de manera significativa amb paràmetres d'obesitat i RCM en la visita basal. En infants que tenen una alimentació menys favorable, el quocient NL és un factor predictor de diversos paràmetres d'obesitat i RCM, major PA i tensió arterial diastòlica (TAS) al seguiment. Aquestes associacions es mantenen significatives en anàlisis de regressió lineal múltiple corregint per variables de confusió. Finalment, la concentració sèrica d'adiponectina d'APM s'associa de manera significativa amb paràmetres d'obesitat i RCM en les visites basal i de seguiment. En infants que tenen una alimentació menys favorable l'adiponectina d'APM és un factor predictor del RCM, major colesterol HDL al seguiment. En els que realitzen una activitat física menys favorable, l'adiponectina d'APM també és un factor predictor del RCM (major TG, insulina i HOMA-IR) al seguiment. Totes aquestes associacions es mantenen significatives en anàlisis de regressió lineal múltiple corregint per variables de confusió.

Podem concloure que la concentració sèrica de PCRus, el valor del quocient NL i la concentració sèrica d'adiponectina d'APM s'associen amb paràmetres d'obesitat i de RCM en infants d'edat escolar i són predictors d'aquests paràmetres als 4 anys de seguiment. A més l'alimentació i l'activitat física modulen aquestes associacions.

RESUMEN

La obesidad en la edad pediátrica constituye uno de los mayores problemas de salud pública y se asocia a factores de riesgo cardiometabólico (RCM). La inflamación de bajo grado juega un papel destacado en el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas asociadas a la obesidad, interviniendo en el proceso aterogénico. El tejido adiposo en el paciente obeso actúa como una fuente de inflamación y adopta un papel destacado en la patogénesis de alteraciones cardiometabólicas. Varios marcadores de RCM, como la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), el cociente neutrófilos/linfocitos (NL) y la adiponectina de alto peso molecular (APM), forman parte del proceso inflamatorio relacionado con la actividad adipocítica. Por otra parte, la obesidad y las alteraciones metabólicas asociadas dependen en gran medida de las circunstancias ambientales, como los estilos de vida. Una mejora de la alimentación y la actividad física puede mejorar la salud comunitaria y prevenir, en la población pediátrica, alteraciones cardiometabólicas en el futuro.

Por este motivo, el objetivo de este trabajo ha sido determinar la asociación entre el valor de la PCRus, del cociente NL y de la adiponectina de APM con factores de obesidad y RCM, en niños y niñas de edad escolar en una primera visita basal y después de 4 años de seguimiento; y determinar si los estilos de vida modulan estas asociaciones.

Se trata de un estudio clínico observacional, descriptivo y con diseño longitudinal. La muestra está formada por una cohorte prepuberal sana, de niños y niñas de 8 años de edad, procedentes de las áreas de atención primaria de referencia de Girona. En las visitas del estudio (basal y al seguimiento 4 años más tarde) se valoraron variables demográficas, clínicas, analíticas y de ultrasonografía.

Los resultados muestran que la concentración de PCRus se asocia de forma significativa con parámetros de obesidad y RCM a la visita basal y de seguimiento. En niños y niñas que realizan una actividad física menos favorable, la PCRus es un factor predictor de varios parámetros de obesidad y RCM, mayor índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal (PA), tensión arterial diastólica (TAD), triglicéridos (TG) y grasa renal (GR) a los 4 años de seguimiento. Se observa una interacción significativa entre la actividad física, la concentración sérica de PCRus y parámetros de RCM (TAD, TG y GR). Todas estas asociaciones se mantienen significativas en análisis de regresión lineal múltiple corrigiendo por variables de confusión. Por lo que se refiere al valor del cociente NL, se asocia de forma significativa con parámetros de obesidad y de RCM en la visita basal. En niños y niñas que presentan una alimentación menos favorable, el cociente NL es un factor predictor de varios parámetros de obesidad y RCM, mayor PA y tensión arterial diastólica (TAS) en el seguimiento. Estas asociaciones se mantienen significativas en un análisis de regresión lineal múltiple corrigiendo por variables de confusión. Por último, la concentración sérica de adiponectina de APM se asocia de manera significativa con parámetros de obesidad y RCM en las visitas basal y de seguimiento. En niños y niñas que tienen una alimentación menos favorable la adiponectina de APM es un factor predictor del RCM, mayor colesterol HDL en el seguimiento. En los que realizan una actividad física menos favorable, la adiponectina de APM también es un factor predictor del RCM (mayor TG, insulina y HOMA-IR) en el seguimiento. Todas estas asociaciones se mantienen significativas en análisis de regresión lineal múltiple corrigiendo por variables de confusión.

Podemos concluir que la concentración sérica de PCRus, el valor del cociente NL y la concentración sérica de adiponectina de APM se asocian con parámetros de obesidad y de RCM en niños y niñas de edad escolar y son predictores de estos parámetros a los 4 años de seguimiento. Asimismo, la alimentación y la actividad física modulan estas asociaciones.

ABSTRACT

Childhood obesity is one of the most important public health problems and is associated with cardiometabolic risk factors (CMR). Low-grade inflammation plays a prominent role in the development of cardiometabolic alterations associated with obesity, being involved in the atherogenic process. Adipose tissue in the obese patient acts as a source of inflammation and takes on a prominent role in the pathogenesis of cardiometabolic alterations. Several markers of RCM, such as ultrasensitive C-reactive protein (PCRus), neutrophil/lymphocyte ratio (NL) and high molecular weight adiponectin (APM), are part of the inflammatory process related to adipocyte activity. On the other hand, obesity and associated metabolic alterations depend largely on environmental circumstances, such as lifestyle. An improvement in nutrition and physical activity can improve community health and prevent, in the paediatric population, cardiometabolic alterations in the future.

For this reason, the aim of this work has been to determine the association between the value of the PCRus, the NL quotient and the APM adiponectin with factors of obesity and CMR, in children of school age in a first baseline visit and after 4 years of follow-up; and determine whether lifestyle modulate these associations.

This is an observational, descriptive clinical study with a longitudinal design. The sample consist of a healthy prepubertal cohort of 8-year-old boys and girls from the primary care areas of Girona. Demographic, clinical, analytical and ultrasound variables were assessed in the study visits (baseline and follow-up 4 years later).

The results show that PCRus concentration is significantly associated with parameters of obesity and RCM at the baseline and follow-up visit. In children who carry out a less favourable physical activity, PCRus is a predictor of several parameters of obesity and CMR, higher body mass index

(BMI), abdominal circumference (AC), diastolic blood pressure (DBP), triglycerides (TG) and renal fat (GR) at 4 years of follow-up. A significant interaction is observed between physical activity, serum PCRus concentration and CMR parameters (DBP, TG and GR). All these associations remained significant in multiple linear regression analyses adjusting for confounding variables. On the other hand, the value of the NL quotient is significantly associated with parameters of obesity and CMR at the baseline visit. In children who have a less favourable diet, the NL quotient is a predictor of several parameters of obesity and CMR, higher AC and systolic blood pressure (SBP) at follow-up. These associations remained significant in multiple linear regression analyses adjusting for confounding variables. Finally, the serum adiponectin concentration of APM is significantly associated with parameters of obesity and CMR at baseline and follow-up visits. In children who have a less favourable diet, APM adiponectin is a predictive factor of CMR, higher HDL cholesterol at follow-up. In children who perform less favourable physical activity, APM adiponectin is also a predictor of CMR (higher TG, insulin and HOMA-IR) at follow-up. All these associations remained significant in multiple linear regression analyses adjusting for confounding variables.

We can conclude that the serum concentration of PCRus, the value of the NL quotient and the serum concentration of APM adiponectin are associated with obesity and RCM parameters in school-aged children and are predictors of these parameters at 4 years of follow-up. In addition, diet and physical activity modulate these associations.

1. INTRODUCCIÓ

1.1 L'OBESITAT

L'obesitat és una malaltia multifactorial de proporcions epidèmiques. És el resultat de la relació entre estils de vida, comportaments adquirits socialment o autodeterminats i variants genètiques que influeixen en la resposta de l'organisme als canvis ambientals (1).

La descripció de l'obesitat i el sobrepès ha estat limitada al llarg del temps pel concepte que va utilitzar la terminologia centrada en el pes i no en el greix, en l'actualitat l'evidència contempla el greix i la seva distribució. El diccionari Merriam-Webster defineix l'obesitat com una condició caracteritzada per l'excés d'acumulació i emmagatzematge de greix al cos. Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) el sobrepès i l'obesitat es defineixen com una acumulació anormal o excessiva de greix que pot ser perjudicial per a la salut. Es tracta d'un desequilibri energètic entre la ingesta d'energia excessiva i la despesa energètica reduïda (Figura 1). Per tant l'obesitat no només afecta l'aparença sinó també al procés de malaltia (2).

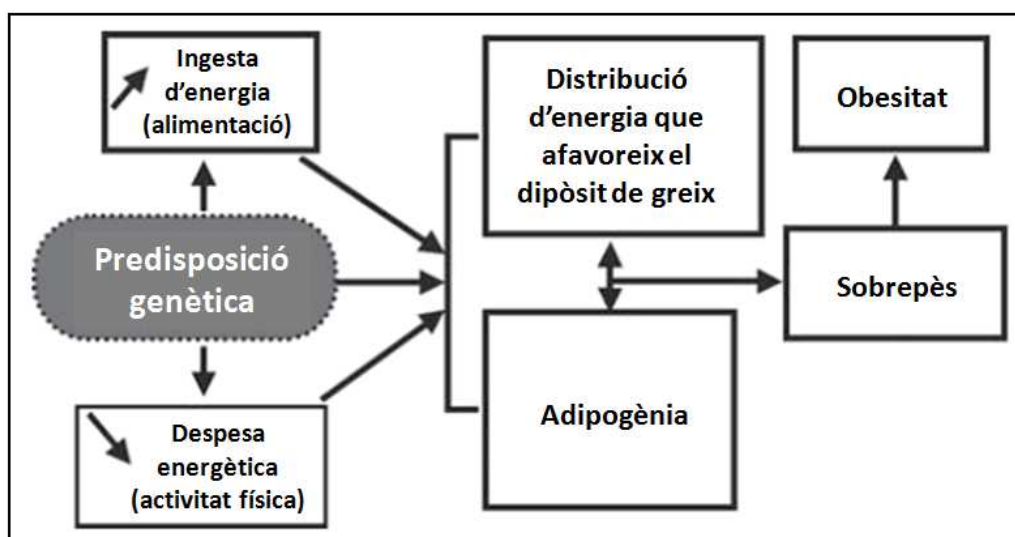


Figura 1: Diagrama dels factors que defineixen l'obesitat. Adaptació de Bouchard, et al (3).

Els factors etiològics de l'obesitat poden ser molt nombrosos, el 90% són idiopàtics i menys del 10% es troben associats a causes hormonals o genètiques (4). La implicació d'hormones com la leptina, l'adiponectina i citoquines, alliberades pel teixit adipós, afecten al procés de l'obesitat. També s'han descrit com a possibles etiologies la inflamatòria, la infecciosa, la intervenció de la microbiota, l'epigenètica i l'estrès (5).

La creixent prevalença de l'obesitat és una preocupació per a la salut a nivell mundial. L'augment de pes pot provocar diverses malalties i alteracions cardiovasculars (CV) i metabòliques. En les últimes dècades la proporció d'adults amb sobrepès o obesitat ha augmentat del 28,8% al 36,9% en homes i del 29,8% al 38% en dones (6). Estudis elaborats en diferents països han demostrat que l'obesitat continuarà esdevenint un risc greu per a la salut en el futur (7). Segons l'OMS al 2016 més de 1900 milions d'adults al món (39%) patien sobrepès, dels quals 650 milions eren obesos, entre el 1975 i el 2016 la prevalença mundial d'obesitat s'ha triplicat (8). Segons l'estudi *"Nutrition and Chronic Digestive"* publicat per *"United European Gastroenterology (UEG)"* més de la meitat de la població adulta de la Unió Europea pateix ja sobrepès o obesitat, també l'estudi ENPE, que representa a la població espanyola, la prevalença de sobrepès estimada en adults és del 36,1% i la d'obesitat del 22% (9,10).

L'obesitat no només afecta a la població adulta, també afecta a la població infantil. L'alarmant increment de l'obesitat infantil supera l'augment de l'obesitat adulta en molts països (11,12). De manera similar als adults, l'etiologia de l'obesitat infantil és multifactorial, la susceptibilitat genètica i constitucional al desenvolupament de l'obesitat es troba molt influenciada per l'entorn ambiental. Existeixen factors de l'entorn que poden promoure efecte epigenètics a llarg termini, afectant a la regulació del pes corporal i poden facilitar patologies relacionades amb l'increment del pes (13,14).

L'obesitat s'associa amb múltiples alteracions, factors de risc cardiometabòlic (RCM), com la dislipèmia (DLP), la hipertensió arterial (HTA), la resistència a la insulina, la diabetis mellitus (DM) i l'increment del risc de patir síndrome metabòlica (SM) (15) (Figura 2).

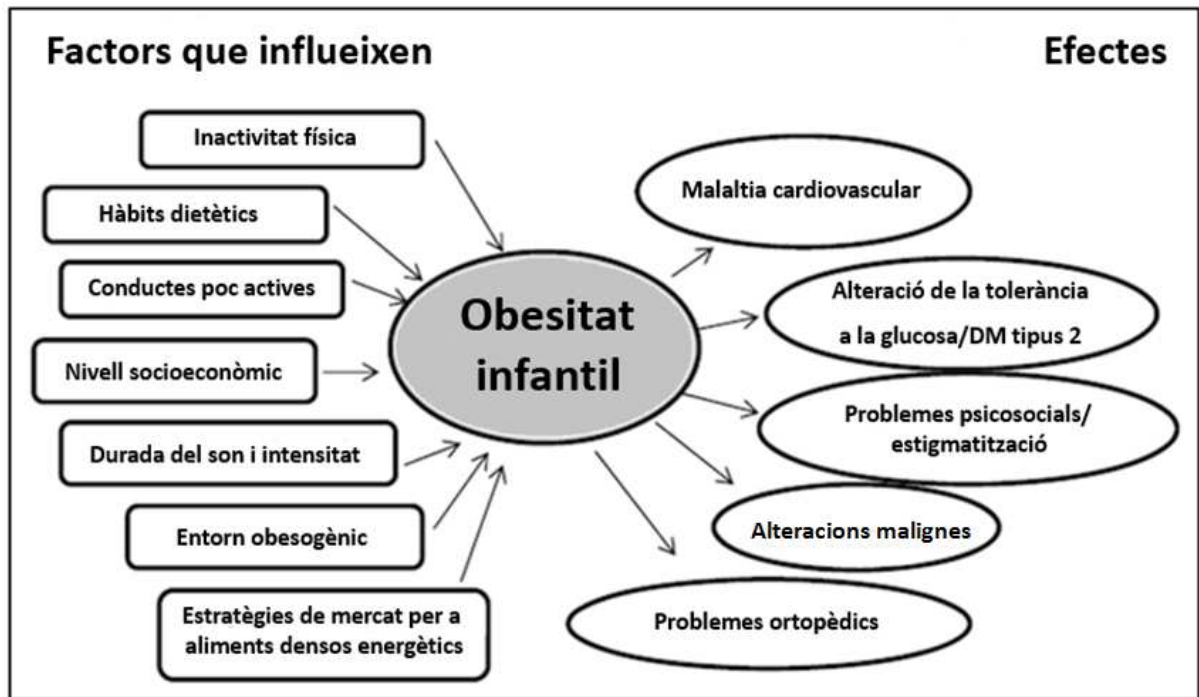


Figura 2: Factors d'influència en l'obesitat i efectes sobre la salut. Adaptació de Wehrauch-Blüher (12).

L'evidència epidemiològica dona suport a que la relació entre l'obesitat i el RM s'inicia en edats primerenques de la vida, l'obesitat en la infància pot predir l'augment de la morbiditat i la mortalitat cardiovascular en l'edat adulta (11,12,16). El coneixement actual indica que la pèrdua de pes en edats infantils pot revertir els efectes de l'obesitat i disminuir el risc de les seves comorbilitats (17). L'OMS estima que més de 340 milions de nens i nenes i adolescents entre 5 i 19 anys i 41 milions menors de 5 anys presenten sobrepès o obesitat. A Europa l'obesitat infantil té una prevalença del 16,1%, aquest fet indica un increment alarmant de la prevalença de l'obesitat infantil (18–20). Segons els resultats de l'estudi ALADINO a l'any 2019 van indicar que

el 23,3% dels nens i nenes de 6 a 9 anys tenien sobrepès i el 17,3 % patien obesitat a Espanya (basats en els criteris de la *International Obesity Task Force, IOTF*) (21,22).

Un dels aspectes rellevants per al desenvolupament de l'obesitat és l'increment del teixit adipós. A la infància hi ha períodes crítics en què es condiona el nombre d'adipòcits en l'edat adulta. L'increment excessiu del teixit adipós en l'edat infantil afavoreix l'obesitat de caràcter hiperplàsic i pot condicionar l'obesitat en l'edat adulta (23).

1.1.1 El teixit adipós

El teixit adipós es considera un òrgan endocrí metabòlic complex i molt actiu, que produeix diverses citoquines, adipoquines o adipocitoquines com interleucines 1, 6, 8 i 10, proteïna quimiotàctica de monòcits de tipus 1, interferó i factor de necrosi tumoral (TNF). Aquestes citoquines participen en la regulació de molts processos metabòlics com l'emmagatzematge de greixos, aïllament tèrmic i secreció d'hormones com la leptina i l'adiponectina i també processos immunitaris com l'activació de macròfags i limfòcits (24–27).

El teixit adipós és un tipus de teixit conjuntiu, que està format principalment per cèl·lules de suport modificades i especialitzades en l'emmagatzematge i el metabolisme del greix, anomenades adipòcits (28). Aquestes cèl·lules es troben de forma aïllada o en grups petits envoltades de diverses cèl·lules vasculares estromals que inclouen fibroblasts, cèl·lules immunes, perícits i cèl·lules endotelials. La matriu extracel·lular interconnecta els adipòcits i forma els lòbuls de greixos dins el teixit adipós proporcionant el marc estructural del teixit (29).

Per tal de poder mantenir l'homeòstasi metabòlica, quan la ingesta de nutrients supera la despesa energètica, es forma el greix que s'emmagatzema en els adipòcits en forma de triglicèrids (TG) (30). El greix es deriva de tres fonts principals: greixos dietètics que circulen pel

torrent sanguini com a quilomicrons, TG sintetitzats pel fetge i transportats per la sang com a lipoproteïnes i TG sintetitzats a partir de la glucosa a l'interior del adipòcits (28). El teixit adipós actua com a magatzem de greix per als processos generadors d'energia de gairebé tots els teixits. Quan la capacitat d'emmagatzematge es veu superada dona lloc a una disposició ectòpica de greixos (31), provocant una acumulació de greix visceral, greix muscular, greix renal (GR) o greix hepàtic provocant una disfunció metabòlica en aquests teixits (30).

El tipus de distribució del greix es relaciona amb alteracions cardiometabòliques. Una gran proporció de teixit adipós es troba a l'abdomen i es divideix en subcutani i visceral. El teixit adipós visceral es distribueix de forma ectòpica envoltant diversos òrgans. L'increment del greix visceral representa un factor de risc associat a la resistència a la insulina, el desenvolupament de DM tipus 2, alteracions CV, cardiopaties isquèmiques i HTA (32–37).

Entre els dipòsits de greix visceral es troba el greix que envolta el ronyó. El greix perirrenal és metabòlicament actiu i es relaciona amb el greix visceral, presentant associacions amb el RCM i paràmetres inflamatoris. L'excés de greix perirrenal induïx a l'activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona a causa de la compressió dels vasos sanguinis i limfàtics, afavorint el desenvolupament de la HTA, l'ateroesclerosi, la resistència a la insulina i s'associa també amb un perfil dislipèmic (38–42). Es coneix l'efecte negatiu del greix visceral en població adulta, tot i així cal incidir més en l'efecte de la població infantil. Hi ha evidència de l'efecte de la distribució visceral i preperitoneal en població pediàtrica, on s'estableixen relacions amb alteracions com la malaltia hepàtica no alcohòlica i paràmetres inflamatoris (33,39,43,44).

A part de la funció d'emmagatzematge energètic, el teixit adipós és responsable de la secreció d'un gran nombre de missatgers proteïcs o amb efecte hormonal, les adipocitoquines. Aquestes molècules efectores exerceixen les seves influències endocrina, paracrina i autocrina; s'inclouen l'adiponectina, l'adipsina, la resistina, l'adiponectina, el TNF i l'inhibidor d'activadors dels

plasminogen tipus 1. Aquests factors, juntament en coordinació amb hormones com la insulina, contribueixen en múltiples processos metabòlics i funcions biològiques (28,29,45).

El sobrepès i l'obesitat són condicions que s'associen a processos hiperplàstics i hipertròfics dels adipòcits (46,47), aquests canvis s'associen al desenvolupament de la disfunció del teixit adipós (adiposopatia), que poden provocar alteracions metabòliques relacionades amb l'obesitat (46,48) (Figura 3). L'augment de greix corporal infantil, majoritàriament distribuït de forma central, es relaciona amb alteracions metabòliques i la mort prematura (11,49).

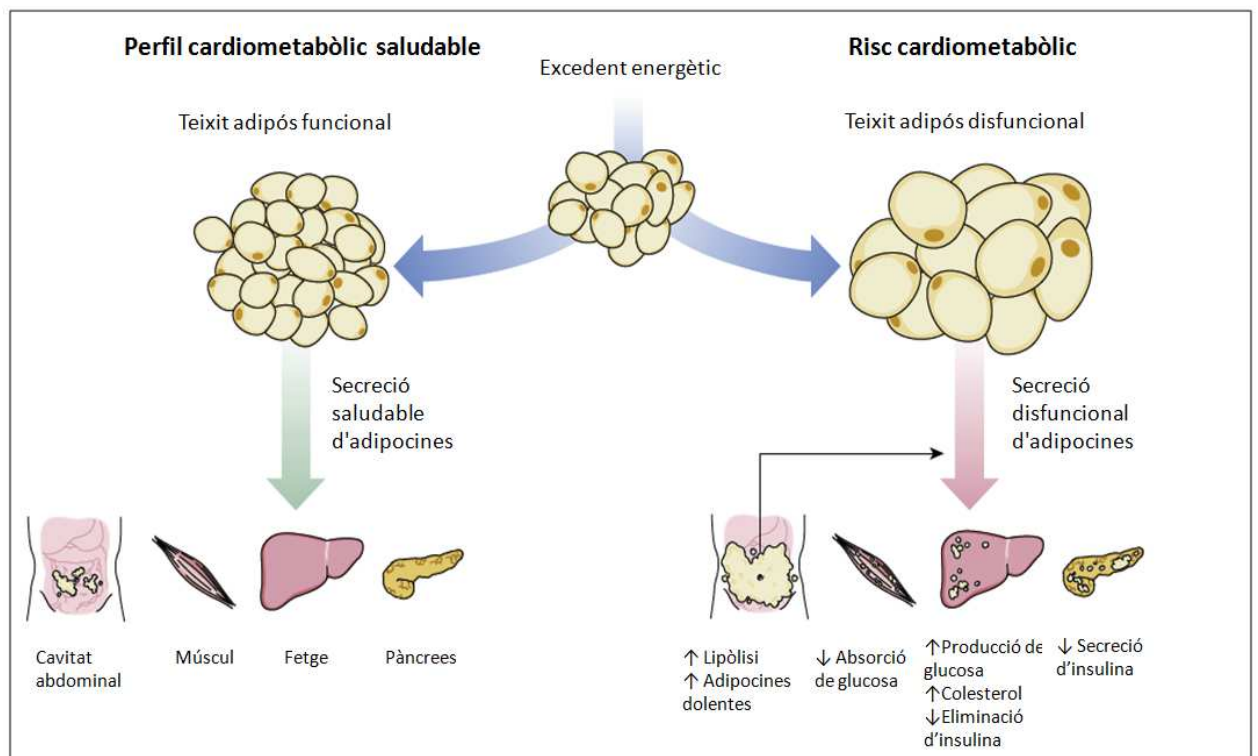


Figura 3: Esquema de la contribució del teixit adipós en el risc cardiometabòlic (RCM). Adaptació de Després, et al (50).

El teixit adipós és una font coneguda d'inflamació, on es produeix la infiltració de macròfags i els nivells elevats d'adipocitoquines proinflamatòries (24), juntament amb l'acumulació de greix ectòpic, tenen un paper destacat en la patogènesi de les alteracions cardiometabòliques

relacionades amb l'obesitat com la resistència a la insulina, la DM, la DLP, la SM i l'ateroesclerosi (24,30,51,52).

1.1.2 Indicadors d'obesitat

Per al diagnòstic de l'obesitat en adults s'utilitza Índex Massa Corporal (IMC), que es calcula dividint el pes per l'alçada en metres al quadrat (kg/m^2). L'OMS defineix l'obesitat, en adults, per un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ i el sobrepès per un IMC entre 25 i $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$. Una altra mesura que es pot obtenir amb facilitat pel diagnòstic de l'obesitat és el perímetre abdominal (PA). L'IMC i el PA esdevenen bons indicadors per al risc de comorbiditats relacionades amb l'obesitat (53).

L'OMS ha establert uns estàndards per utilitzar l'IMC en la definició d'obesitat i sobrepès, però existeixen limitacions greus per tal d'estimar la composició corporal. L'IMC subestima el percentatge de greix corporal o els nivells d'adipositat (2,49). L'augment del greix visceral és un factor de risc per malalties CV i metabòliques, per tant el contingut de greixos corporals i la distribució de l'adipositat són també indicadors de risc (7). Per tal de calcular el greix corporal s'utilitzen eines per a la mesura directa del contingut de greix. Incloent plicòmetres, escales de greix corporal que mesuren l'anàlisi de la impedància biomètrica i densitometria òssia entre altres mètodes. Es coneix una relació evident entre els indicadors IMC i PA amb diverses alteracions CV i metabòliques incloent la resistència a la insulina, la DLP, la tensió arterial (TA) i alteracions en el metabolisme de la glucosa (54).

En el cas de l'obesitat infantil l'IMC no resulta un indicador precís degut als canvis ràpids en l'alçada i en la composició corporal. Esdevé un indicador més fiable l'IMC estandarditzat per edat i sexe (IMC valor-z). El valor-z es coneix com la distància en que es troba una valor "x" d'un conjunt de dades, per sobre o per sota de la mediana (Me), mesurat en unitats de la desviació

estàndard (DE). En la infància el sobrepès es defineix amb valors superiors a 1 DE i l'obesitat amb valors superiors a 2 DE. Diversos estudis han analitzat la relació entre les mesures per a la valoració de l'obesitat infantil, la distribució de greixos i els factors de RCM, suggerint l'IMC valorz i el PA com a indicadors més precisos. Els nens i nenes amb sobrepès tenen moltes més possibilitats de mantenir el sobrepès/obesitat en l'edat adulta (17,55).

1.2 EL RISC CARDIOMETABÒLIC EN L'EDAT PEDIÀTRICA

El risc cardiometabòlic (RCM) es coneix com la predisposició de patir malalties de risc cardiovasculars (RCV) i alteracions metabòliques (56). S'ha demostrat que no tots els individus amb obesitat presenten alteracions cardiometabòliques. L'obesitat que no s'associa amb alteracions cardiometabòliques s'anomena obesitat metabòlicament sana, mentre que l'obesitat associada amb alteracions s'anomena obesitat metabòlicament no saludable (16,57). Tot i que la manifestació clínica de malalties relacionades amb l'obesitat i el RCM apareixen típicament a l'edat adulta, la fase preclínica pot persistir durant dècades i alguns factors de risc poden aparèixer durant la infància (58). La presència d'aquests factors de RCM a la infància semblen predir el desenvolupament de malalties relacionades com DLP, HTA, DM, SM i alteracions CV en l'edat adulta. A mesura que augmenta la prevalença de l'obesitat infantil les seves complicacions sobre la salut són cada vegada més evidents (54,59–62).

1.2.1 La hipertensió arterial

La tensió arterial (TA) és la força que efectua la sang contra les parets dels vasos sanguinis, es mesura en mil·límetres de mercuri (mmHg). La fisiologia que genera la TA implica la integració de la sortida de volum sanguini del cor i la resistència vascular sistèmica (RVS). La TA alta o hipertensió arterial (HTA) es produeix quan la tensió en les artèries és major de la recomanada. Els valors normals de TA en adults es troben en valors sistòlics iguals o inferiors a 120 mmHg i valors diastòlics iguals o inferiors a 80 mmHg. Segons la “*American Heart Association (AHA)*”, els valors sistòlics entre 120 i 129 mmHg es consideren elevats i a partir de valors sistòlics de 130 mmHg i diastòlics de 80 mmHg es considera HTA. Actualment més de 1000 milions de persones adultes pateixen HTA al món (63,64).

Els valor de la TA en infants de 0 a 12 anys s'ha d'interpretar en funció de l'edat, l'alçada i el sexe, on s'incloguin llistats de cribatge i taules de diagnòstic basades en percentils. A partir dels 13 anys d'edat es pot aplicar la tècnica estàndard de valoració de la TA (65,66). Segons la "*Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica*" es defineixen els nivells de TA sistòlica (TAS) i TA diastòlica (TAD) segons els percentils 50, 90, 95 i 99, en funció de l'edat del nen, els percentils d'alçada i el sexe. Les mesures de TA inferior al percentil 90 són normals. Si la TAS o TAD es troba per sobre del percentil 90, es coneix com una prehipertensió i per sobre del percentil 95 es coneix com hipertensió (67). La TA elevada en la població infantil és un problema de salut creixent, juntament amb l'epidèmia mundial d'obesitat. Aproximadament el 30% dels adolescents obesos presenten valors elevats de TA, malgrat la seva prevalença el seu diagnòstic es troba infravalorat (65,68).

La HTA relacionada amb l'obesitat es caracteritza principalment per una excreció renal de sodi alterada i una disfunció endotelial, ambdues dependents de la hiperactivitat del Sistema nerviós simpàtic (SNS), l'activació del sistema hormonal Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), mitjançant el qual es regula la TA, el volum extracel·lular corporal, el balanç sodi-potassi i l'augment de l'estrès oxidatiu. El teixit adipós en l'obesitat es troba hipertrofiat i marcat per un increment en la infiltració de macròfags. L'àmplia gamma de citocines segregades pel teixit adipós, l'alliberament d'àcids grassos i la disminució d'adiponectina que afavoreix la resistència a la insulina, provoquen l'activació dels sistemes que condueixen a un estat proinflamatori que contribueix al desenvolupament i manteniment de la HTA en persones obeses (64,69–71) .

La HTA pot ser primària, també anomenada essencial, on la causa subjacent no és identificable, generalment relacionada amb la genètica, hàbits dietètics desfavorables, manca d'activitat física o obesitat, aquesta és la més freqüent en la població infantil. La HTA també

pot ser secundària, amb una causa subjacent identificable com l'alteració renal, arterial, cardíaca o del sistema endocrí i que pot ser tractada (65,72).

La creixent prevalença de sobrepès i obesitat s'associa a un augment de la prevalença d'HTA primària essencial en infants i adolescents. Els factors relacionats amb l'alimentació i l'activitat física, l'increment de l'IMC i el PA han estat associats amb el seu desenvolupament (65,67,73). També s'associa amb altres factors de RCM, incloses la DLP i la resistència a la insulina. La TA elevada en la infància es correlaciona amb l'increment del risc de patir malalties CV en l'edat adulta (65,74).

A l'any 2016 la Societat Europea d'Hipertensió (SEH) va recomanar fer cribatges de TA cada dos anys a partir dels 4 anys d'edat, i a qualsevol edat en nens i nenes amb algun factor de risc, com obesitat, malaltia renal, coartació d'aorta, DM o en tractament mèdic amb fàrmacs hipertensors. Els canvis dels estils de vida com, l'alimentació i l'activitat física, són l'eina principal de tractament per a la gestió basal de la HTA. Els nens i nenes amb prehipertensió o HTA haurien d'adoptar canvis, per tal d'incidir en l'obesitat o el sobrepès i evitar l'increment addicional de factors de risc (65,66,72).

1.2.2 La dislipèmia

Els lípids o greixos són un conjunt de molècules hidròfobes compostes per carboni, hidrogen i oxigen, amb la característica comuna de ser solubles en dissolvents orgànics. Aquestes molècules són un component essencial en la dieta. Els 4 lípids principals presents en el plasma són: colesterol, TG, fosfolípids i àcids grassos lliures i l'alteració en la seva concentració s'anomena dislipèmia (75).

Els lípids plasmàtics no circulen lliurement, ho fan en forma de complexos macromoleculars de lípids i proteïnes anomenats lipoproteïnes. Les lipoproteïnes plasmàtiques també anomenades colesterol es classifiquen en 4 grups principals basats en la seva densitat (Figura 4): quilomicrons, lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL), lipoproteïnes de densitat intermitja (IDL), lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) i lipoproteïnes d'alta densitat (HDL). La major part del colesterol plasmàtic es transporta per les LDL, aproximadament un 65%, un 30% per les HDL i un 10% per les VLDL. El colesterol té un caràcter ambivalent, és necessari per estabilitzar l'estructura de les membranes cel·lulars i és un precursor essencial d'hormones i àcids biliars en el metabolisme hepàtic (75).

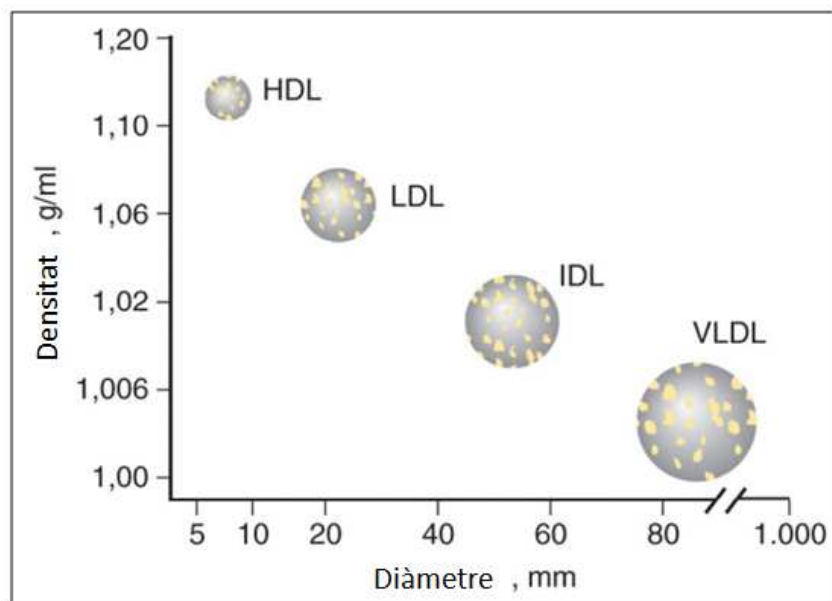


Figura 4: Diferents tipus de lipoproteïnes. HDL, lipoproteïna d'alta densitat; IDL, lipoproteïna de densitat intermitja; LDL, lipoproteïna de baixa densitat; VLDL, lipoproteïna de molt baixa densitat. Adaptació de Kliegman, et al (76).

Els TG són un tipus de lípids presents en el teixit adipós de l'organisme, es transporten sobretot pels quilomicrons i les VLDL (75). Els TG es produeixen principalment a l'intestí i s'inclouen ràpidament als quilomicrons circulants. Els TG es sintetitzen a partir d'àcids grassos

i es segreguen a les VLDL. Diversos factors regulen la seva concentració plasmàtica, sobretot el propi colesterol HDL. Constitueixen una font d'energia important pel metabolisme cel·lular, però l'excés conegut com hipertrigliceridèmia incrementa el RCM (77,78). Diversos estudis han demostrat que el colesterol HDL presenta una relació inversa important sobre els factors de RCM. El colesterol HDL presenta propietats antiinflamatòries (77,79).

La DLP es pot classificar en primària o secundària. La DLP primària és deguda a mutacions monogèniques o poligèniques que provoquen la hiperproducció o l'eliminació defectuosa de TG i LDL, o d'altra banda la hiperproducció o l'eliminació excessiva de HDL, generalment enfocada com hipercolesterolèmia heterozigota familiar. Aquest patró es presenta a 1 de cada 500 individus i s'hereta de forma autosòmica dominant, sense associació amb l'obesitat. Aquest tipus de DLP és la menys freqüent. La DLP secundària es deu a malalties o alteracions associades i és molt més freqüent, essent l'obesitat la causa principal (75,80,81).

Malauradament l'obesitat pediàtrica ha provocat un increment d'alteració lipídica en infants i es presenta com la principal causa de DLP infantil anomenada DLP combinada secundària (80,82). És una de les comorbiditats relacionades amb l'obesitat que poden sorgir durant la primera infància (83).

L'estudi de NHANES al 2003, va demostrar que la DLP és la comorbiditat més comuna associada a l'obesitat seguida de l'HTA i la DM (84,85). La DLP en l'obesitat representa un cúmul d'anormalitats dels lípids i les lipoproteïnes, incloent la combinació de TG elevats, la disminució de HDL i l'increment de LDL (80,84,86-88). A partir d'estudis epidemiològics, com l'estudi de Bogalusa (Berenson-1972), s'han desenvolupat valors normals de lípids en la població infantil. Els nivells normals de TG són <100 mg/dL en nens i nenes menors de 10 anys i <130 mg/dL en edats compreses entre els 10 i els 18 anys. En la DLP associada a l'obesitat, els nivells de TG solen estar entre 100 i 400 mg/dL. Les dades indiquen que aquest patró és molt prevalent, present en el 42,9 % dels nens i nenes amb IMC>95% (80,81).

Un nivell elevat de colesterol durant els primers anys de vida es relaciona amb el risc de patir alteracions CV futures com l'ateroesclerosi (77,89). L'aterogenicitat de la DLP combinada secundària, observada en l'obesitat infantil, es manifesta en els canvis vasculars estructurals i funcionals com l'augment del gruix de la íntima mitja carotídia (GIMc) i l'augment de la rigidesa arterial (80).

En infants i adolescents amb sobrepès o obesitat es recomana el cribatge de lípids quan s'identifica per primera vegada un IMC al percentil 85, també es recomana el cribatge si es troba present qualsevol factor de RCV important o algun antecedent familiar relacionat (35).

La modificació dels estils de vida per millorar la dieta, incrementar l'activitat física i reduir el pes millora el perfil lipídic (84). El tractament per la DLP combinada secundària de l'obesitat és principalment el canvi d'estil de vida, que sovint és molt eficaç. Els canvis dels estils de vida s'associen amb la disminució dels nivells de TG i l'increment del HDL (80,90).

1.2.3 La resistència a la insulina

La insulina és una hormona anabòlica secretada per les cèl·lules beta del pàncrees per facilitar l'absorció de la glucosa i d'altres nutrients (91,92). La seva funció principal és la de mantenir la homeòstasi glicèmica i la d'altres substrats energètics com els lípids. D'aquesta forma, posterior a cada ingesta alimentària, la insulina suprimeix l'alliberació d'àcids grassos lliures i afavoreix la síntesi de TG en el teixit adipós. D'altra banda, la insulina inhibeix la producció hepàtica de glucosa, mentre que promou la captació de glucosa pel teixit adipós i muscular (92,93). La resistència a la insulina és una alteració que es produeix quan les cèl·lules hepàtiques, del múscul esquelètic o del teixit adipós es tornen menys sensibles, i finalment,

resistents a la insulina. La resistència a la insulina és una condició que afecta fins a un 25% de la població (23).

En un estat de resistència a la insulina, l'acció a nivell cel·lular d'aquesta hormona es troba reduïda i augmenta la seva secreció. Aquest fet permet compensar el defecte en l'acció tissular, mantenint així la homeòstasi glicèmica (83,92). L'hiperproducció d'insulina (hiperinsulinisme) es presenta com a un mecanisme compensador, estat que pot ser compatible amb una glucèmia normal. Només quan l'hiperinsulinèmia compensadora resulti insuficient per mantenir l'homeòstasi, apareixerà una intolerància a la glucosa i es produirà un desgast de les cèl·lules beta pancreàtiques a causa de la sobreproducció d'insulina, fet que desencadena un estat hiperglucèmic (excés de glucosa circulant en sang) i en un grau més avançat una diabetis mellitus tipus 2 (DM II). Aquesta situació és inversa a la sensibilitat a la insulina. La resistència a la insulina a nivell cel·lular es dona en múltiples teixits, no tots són igualment resistents a la insulina i resulta en un increment de l'alliberació de glucosa d'origen hepàtic i una captació disminuïda a nivell muscular i del teixit gras. El mecanisme fisiopatològic pel qual l'obesitat indueix resistència a la insulina no és del tot conegut, encara que sembla ser multifactorial (23,56).

El fetge té un paper fonamental en el metabolisme de la insulina i és l'objectiu principal de l'acció d'aquesta hormona. Per raons que encara no són del tot conegudes, els subjectes resistents a la insulina solen tenir una resistència a la insulina hepàtica selectiva o dissociada, és a dir que tenen una homeòstasi de glucosa deteriorada (83).

La resistència a la insulina es troba fortament relacionada amb l'obesitat i s'ha postulat com un important factor de risc per a la SM. S'ha associat amb un increment de RCM, com ara l'excés de greix corporal, predominant en l'àrea visceral, la DLP i la HTA (94). També es coneix la relació entre l'excés de TG no emmagatzemats en el teixit adipós amb l'alteració de la sensibilitat de la insulina. Aquesta alteració és causada per l'acumulació de TG en el teixit

muscular, el fetge i altres teixits. Aquests factors promouen la resistència a la insulina amb la generació d'inflamació persistent de baix grau (92,93,95–97) (Figura 5).

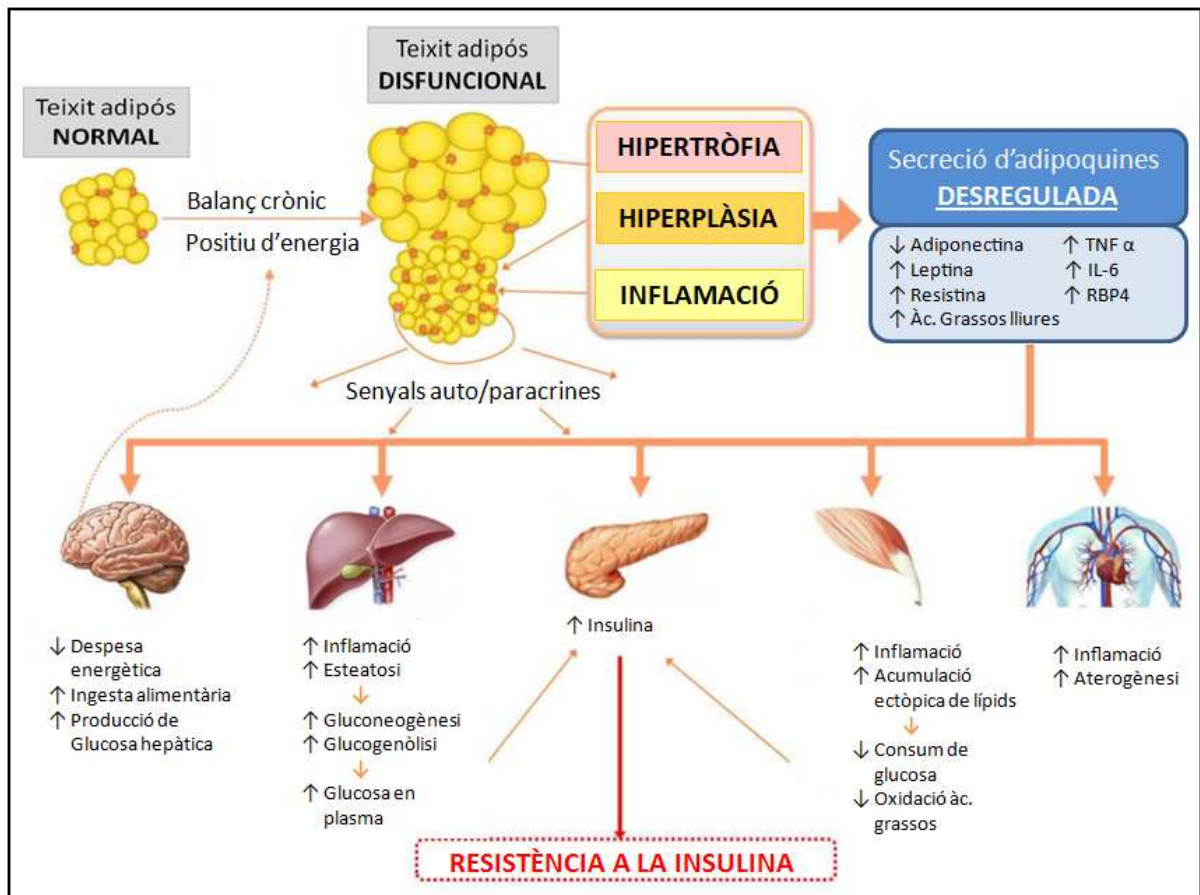


Figura 5: Cascada de processos que desencadenen la resistència a la insulina. Adaptació de Galic et al (98).

El grau de resistència a la insulina s'incrementa amb l'edat, varia durant el creixement i augmenta a mesura que s'incrementa l'adipositat durant la primera infància, generalment fins als 8 anys. L'etapa prepuberal és un període crític per a l'anomenat efecte rebot, el qual s'acompanya d'un augment de la resistència a la insulina i de possibles alteracions cardiometabòliques (99).

Moltes de les complicacions metabòliques i CV de l'obesitat ja són evidents durant la infància i estan estretament relacionades amb el desenvolupament de la resistència a la insulina causant d'hiperinsulinèmia. S'estima que aproximadament el 55% de la variabilitat de la sensibilitat a la insulina en població infantil es troba determinada pel contingut de teixit adipós. En poblacions pediàtriques amb obesitat, l'existència d'estats de resistència a la insulina pot ser un punt de partida per al posterior desenvolupament de DM II o SM. La resistència a la insulina i l'obesitat en nens i nenes es troben associades a una inflamació sistèmica de baix grau (56,83,100). Una conducta poc activa físicament i la mala alimentació augmenta la resistència a la insulina, mentre que l'activitat física regula la millora, amb independència del seu efecte sobre el pes (92).

La resistència a la insulina es pot mesurar mitjançant tècniques com ara un pinçament euglicèmic-hiperinsulinèmic, que consisteix en el test de referència per avaluar de resistència a la insulina, però l'aplicació d'aquest mètode és complex, laboriós i costós. Per la seva simplicitat i bona correlació amb mesures més complexes de sensibilitat a la insulina, el mètode més utilitzat és el càlcul de l'índex de resistència a la insulina (HOMA-IR) (92):

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicèmia en dejú (mg/dL)} \times \text{insulinèmia basal (UI/mL)} / 405$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicèmia en dejú (mmol/l)} \times \text{insulinèmia basal (\mu UI/ml)} / 22,5$$

1.2.4 La inflamació de baix grau

La inflamació és la resposta biològica a l'alteració de la fisiologia cel·lular o sistèmica normal. Els causants poden ser patògens externs com bacteris, alteracions intrínseques com la mort cel·lular, un procés oncològic o alteracions fisiològiques en resposta a senyals ambientals com el dejuni o la sobrealimentació.

La resposta inflamatòria pot ser aguda, amb l'objectiu d'eliminar l'efecte d'un estímul negatiu o pot ser crònica, que apareix quan els mecanismes de depuració ràpida fracassen, estan incomplets o es generen per alteracions graduals o repetides de la fisiologia normal, com l'obesitat. L'objectiu protector de la restauració de l'homeòstasi es manté amb inflamació crònica i implica moltes de les mateixes respostes modelades que s'utilitzen en ambients inflamatoris aguts, com ara la producció de citoquines, l'activació de leucòcits, l'activació de receptors innats de reconeixement de patrons i l'activació d'immunitat adaptativa (101). Les citoquines com la interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- α) estimulen la producció de la proteïna C-reactiva (PCR) per part del fetge, afavorint l'estat inflamatori (102–104).

La PCR es considera un marcador rellevant per a malalties CV (102). La inflamació de baix grau es determina mitjançant valors sèrics de PCR < 1 mg/dL (0,1-1 mg/dL), coneguts com a proteïna C-reactiva ultrasensible (PCR_{us}) (105). L'increment lleu actua d'indicador relativament estable de la inflamació de baix grau (106).

La inflamació crònica de baix grau es troba associada amb l'obesitat, la SM, la DM i l'ateroesclerosi (107–111).

L'augment de la prevalença d'obesitat a totes les edats fa pensar que els esdeveniments basals per a la inflamació poden produir-se a les primeres etapes del desenvolupament (101,112).

En general, l'evidència demostra que l'estrès metabòlic i la inflamació del teixit adipós són freqüents en infants i adolescents obesos i pot provocar la disfunció tissular (101).

1.3 LA PROTEÏNA C-REACTIVA

La Proteïna C-Reactiva (PCR) es va descriure per primera vegada a l'any 1930 per Tillet i Francis, com una substància present als sèrums de pacients amb malalties agudes, presentava la capacitat d'unió al polisacàrid C de la paret cel·lular del *Streptococcus Pneumoniae* i els aglutinava. A l'any 1941 es va descriure com una proteïna i posteriorment es va demostrar la seva reactivitat en la fase aguda i la seva importància en la defensa específica de l'hoste contra la inflamació (113).

1.3.1 Estructura

La PCR és una globulina formada per 5 subunitats de polipèptids, no glicosilats idèntics, formats per 206 aminoàcids cadascun i units de forma no covalent per formar un polímer cíclic en forma de disc (Figura 6). Presenta un pes molecular aproximat de 115 kDa i pertany a la família de les proteïnes pentamèriques dependents del calci, anomenades pentraxines. Inclou el component P del sèrum, un constituent important dels dipòsits d'amiloide, que es troben en una àmplia gamma de malalties humanes (63,113,114).

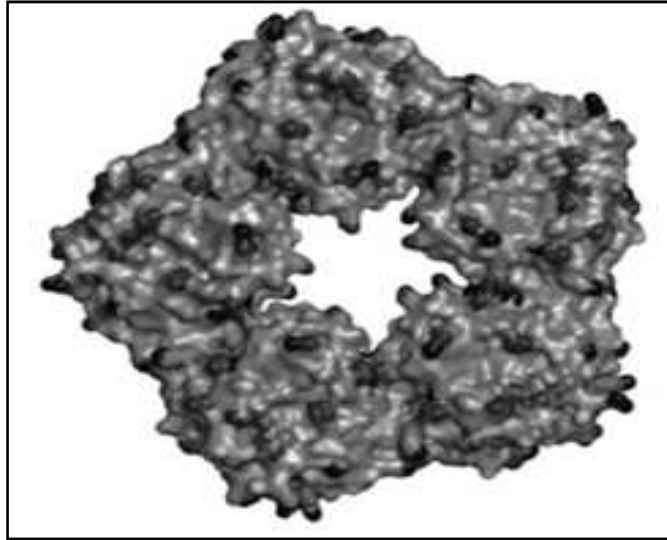


Figura 6: Estructura molecular de la proteïna C reactiva (PCR).
Adaptació de Salazar, et al (115).

1.3.2 Síntesi

La PCR és una proteïna produïda principalment a partir dels hepatòcits en episodis aguts d'inflamació o infecció (116,117). La seva expressió es troba regulada per citocines inflamatòries com la IL-1 i el TNF i el factor nuclear kappa B (FN-kB i p65). Aquestes citocines promouen l'expressió de la citocina IL-6, que es pot desplaçar des del lloc de la inflamació fins al fetge, i modificar el programa de síntesi de proteïnes per produir la resposta en fase aguda (63,114). La PCR en menor grau també pot ser sintetitzada per les cèl·lules de l'endoteli vascular, per macròfags i cèl·lules musculars llises presents a les plaques ateroscleròtiques humanes, cèl·lules epitelials de les vies respiratòries i per cèl·lules epitelials tubulars corticals renals de ronyons inflamats (118). Es pot detectar a les 6-10 hores després de la resposta inflamatòria i pot augmentar en el pic de la fase aguda (2 o 3 dies), disminueix ràpidament quan desapareix la inflamació, per tant la seva detecció significa la presència d'un procés inflamatori actual. La PCR és catabolitzada per hepatocitoquines i s'elimina ràpidament de la circulació. La secreció d'aquesta proteïna pot ser inhibida per l'adiponectina. La PCR és poc

costosa de mesurar, donat que pot ser detectada mitjançant tècniques d'immunoanàlisi (116,118,119).

1.3.3 Funció

La PCR humana té capacitat per iniciar efectes pro-inflamatoris i pro-coagulants. La funció específica es desconeix, però exhibeix funcions de reconeixement i activació importants, ja que s'uneix a nombrosos lligands i reconeix la fosfocolina, els fosfolípids, la fibronectina, la cromatina i els histones, els quals es troben exposats a localitzacions de dany tissular i en cèl·lules apoptòtiques. Informes recents han demostrat que la PCR potencia l'expressió de molècules d'adhesió de la superfície cel·lular endotelial local, reduint la bioactivitat endotelial de l'òxid nítric, fet que promou la vasoconstricció. La PCR també funciona en la resposta immune innata (63,113), comparteix propietats funcionals similars a les de les immunoglobulines (Ig), pot modular l'augment de la fagocitosi i la secreció de citosines inflamatòries mitjançant la unió a la superfícies dels leucòcits (114). La PCR s'expressa ràpidament com a part de la resposta en fase aguda a la infecció o la lesió (118), després d'un estímul inflamatori la concentració de PCR augmenta ràpidament, reflectint l'extensió de la lesió al teixit. La PCR té una vida mitjana aproximada de 19 hores, si l'estímul s'elimina, els nivells de PCR disminueixen ràpidament. En individus normals sans es calcula que la PCR es troba en valors sèrics inferiors a 1,1 mg/L. La PCR és un marcador d'inflamació i de risc per a múltiples patologies, entre d'altres, patologies renals, pancreàtiques i CV, en canvi l'augment persistent de PCR s'observa en estats inflamatoris crònics. Investigacions recents s'han centrat en l'ús de la PCR en valors d'alta sensibilitat, PCR ultrasensible (PCRus). Aquesta mesura permet una precisió de nivells baixos. L'AHA i The Centers for Disease Control (CDC) van publicar al 2003 la primera guia per a l'ús dels nivells de PCRus en la pràctica clínica per al RCV,

indicant valors de risc baix, intermedi i superior (0,1-1 mg/L, 1-3 mg/L, >3 mg/L, respectivament) (63,116,118). L'aplicació dins el "*Framingham Heart Study*" ha corroborat aquesta troballa clínica per l'avaluació de risc (63). La inflamació subclínica es considera un important mecanisme patògen per a l'aparició i progressió de malalties CV i metabòliques (120), per aquest motiu la PCR s'ha establert com un marcador d'inflamació subclínica en aterosclerosi (117,121). Els sistemes de puntuació de riscos (Reynolds Risk Score) han adoptat la PCRus en els seus algoritmes per l'avaluació del RCV (122).

1.3.4 Associació amb els marcadors de risc cardiometabòlic

Diversos estudis confirmen el paper de la inflamació subclínica en l'aterosclerosi i la funció endotelial i han associat els nivells de PCRus amb paràmetres de RCM (117). Els nivells elevats de PCRus preveuen no només esdeveniments CV, incidint en la remodelació vascular i la deposició de placa ateroscleròtica (123), sinó que també poden predir de manera independent els canvis cardiometabòlics en adults (124) i l'aparició de factors de la SM, com la DM (63).

La PCRus es correlaciona amb la obesitat abdominal, els nivells elevats de glucosa en sang i la resistència a la insulina (63,116). Altres estudis conclouen que els nivells de PCRus podrien estar associats al perfil lipídic, de manera que podria incrementar el seu nivell amb l'augment de LDL, TG i colesterol total i la disminució de HDL (114,125,126). L'evidència científica també suggereix un vincle entre la TA i la inflamació vascular, possiblement mediada per l'angiotensina II. La relació entre la TA i la PCRus es va avaluar al "*Women's Health Study (WHS)*" mostrant una forta correlació i la seva associació amb esdeveniments CV futurs (113).

A la població pediàtrica hi ha una gran prevalença de sobrepès i obesitat, inclosa l'obesitat central (127). Alguns estudis suggereixen que la PCRus es pot utilitzar per a l'estratificació de RCV en nens amb obesitat (128), però en l'actualitat manquen dades per acceptar la PCRus com a marcador pediàtric específic (129). Actualment no es troba correlació entre la PCRus i els factors de RCM en edats infantils, ja que no ha donat temps a que es produeixi l'alteració de forma mesurable. Aquesta població pot presentar una obesitat saludable, però si es mantenen els indicadors inflamatoris crònicament elevats poden esdevenir clínicament significatius amb el temps. Aquest fet pot plantejar el dubte de la funcionalitat del marcador d'inflamació com a factor de risc o com un simple marcador d'adipositat (127).

Estudis recents conclouen que l'obesitat és el principal determinant de la inflamació i que el valor dels marcadors inflamatoris com la PCRus poden predir el risc d'increment del RCM, assumint que la implicació de cadascun dels components no es pot valorar per separat (127,129,130).

1.4 EL QUOCIENT NEUTRÒFILS/LIMFÒCITS

Els glòbuls blancs, també anomenats leucòcits, són uns components cel·lulars de la sang mancats d'hemoglobina, nucleats i amb capacitat de motilitat. Com a grup, participen en els mecanismes de defensa i en les activitats reparadores del cos. El nombre de leucòcits en sang oscil·la entre els 4.500 i els 11.000 per mil·lilitre cúbic. Comprenen 3 classes de cèl·lules, amb diferent estructura i funció:

- **Granulòcits:** És el grup més nombrós de glòbuls blancs, la seva funció principal és l'eliminació de grans organismes patògens i la mediació davant processos al·lèrgics i altres formes d'inflamació. Els granulòcits es divideixen en 3 categories (neutròfils, eosinòfils i basòfils). El grup més abundant són els neutròfils.
- **Monòcits:** Aquestes cèl·lules constitueixen entre el 4 i el 8 % del nombre total de glòbuls blancs en sang. Són cèl·lules efectives en la destrucció directa de patògens i netegen de deixalles cel·lulars el lloc de la infecció.
- **Limfòcits:** Constitueixen entre el 20 i el 50% dels glòbuls blancs circulants i són els responsables del reconeixement específic d'agents externs i de la posterior eliminació de l'organisme (17,28,131–133).

1.4.1 Neutròfils

1.4.1.1 Estructura

Els neutròfils representen del 40 al 60% dels leucòcits circulants en sang, amb una concentració de 1 a $5 \times 10^9/L$. Tenen una mida uniforme de 9 a $15 \mu\text{m}$ de diàmetre i la seva vida útil és de pocs dies. Presenten una segmentació progressiva del nucli en forma de lòbuls units entre si per filaments en base a la maduresa cel·lular (cèl·lula jove amb 2 lòbuls, cèl·lula mitjana de 3 a 4 lòbuls i cèl·lules més velles amb 5 lòbuls). El citoplasma té un aspecte granular lleugerament estripat a causa de nombrosos grànuls units a una membrana ($0,2$ a $0,8 \mu\text{m}$ de diàmetre), entre els grànuls primaris, els grànuls específics secundaris, grànuls terciaris i grànuls secretors. Els neutròfils estenen llargues projeccions anomenades pseudopodis; aquesta acció és seguida per la contracció de filaments d'actina, que fa avançar el nucli i la part posterior de la cèl·lula (131,132,134).

1.4.1.2 Síntesi

Els neutròfils es produeixen en gran quantitat a la medul·la òssia, aproximadament a 10^{11} cèl·lules /dia. El procés de maduració dels neutròfils és d'una setmana a partir de la cèl·lula precursora medul·lar. Una vegada a la sang, les cèl·lules madures viuen només unes hores, més temps en el cas que hagin migrat als teixits. En condicions homeostàtiques, els neutròfils entren en la circulació i migren cap als teixits, on completen les seves funcions i finalment són eliminats per macròfags. Per protegir-se de l'esgotament ràpid davant un procés d'intensa activitat, com per exemple un procés infecciós, la medul·la òssia manté un gran nombre de neutròfils, per tal de ser mobilitzats en cas d'infecció o inflamació (151).

1.4.1.3 Funció

Els neutròfils esdevenen una important línia de defensa en la resposta immunitària innata (137). Són cèl·lules efectores que actuen davant els signes d'infecció microbians, garanteixen una ràpida neutralització i l'eliminació de patògens. Es reconeixen 3 funcions principals antimicrobianes: fagocitosis, desgranulació i alliberament de material nuclear en forma de trampes extracel·lulars de neutròfils. Els neutròfils s'han considerat tradicionalment com un component d'inflamació aguda. No obstant això, les investigacions actuals revelen que presenten diverses respostes funcionals. Els neutròfils responen a múltiples senyals produint citoquines i altres factors inflamatoris que influeixen i regulen la inflamació i també el sistema immunitari (135,138). Els neutròfils poden afectar a mecanismes tissulars relacionats amb altres tipus d'inflamació no infecciosa, com per exemple la infiltració en les plaques arterioscleròtiques, contribuint a la desestabilització de la mateixa (137).

1.4.2 Limfòcits

1.4.2.1 Estructura

La majoria dels limfòcits mesuren de 6 a 9 μm (limfòcits petits), al voltant del 3% són limfòcits grans, de 9 a 20 μm . A nivell estructural presenten un nucli en forma ovoide que ocupa aproximadament el 90% del volum intracel·lular (134). Els limfòcits s'agrupen en dos tipus diferenciats, cèl·lules B o limfòcits B i cèl·lules T o limfòcits T. Aquests dos tipus de cèl·lules presenten una morfologia similar. La majoria dels limfòcits tenen una vida mitjana d'una setmana a uns quants mesos, encara que alguns tipus de limfòcits poder mantenir-se durant alguns anys, proporcionant un conjunt de cèl·lules B i T de llarga vida.

1.4.2.2 Síntesi

Les cèl·lules B o limfòcits B provenen de precursors de la medul·la òssia i allà es produeix el procés de maduració. Els limfòcits B maduren en cèl·lules plasmàtiques que sintetitzen grans quantitats d'anticossos (Ig) que es segreguen i circulen per la sang.

Els limfòcits T immadurs migren des de la medul·la òssia fins al timus i allà es produeix el procés de maduració, que inclou la proliferació, l'ordenació dels gens receptors de limfòcits T i l'adquisició dels receptors superficials i de les molècules accessòries de la cèl·lula T madura. A la finalització del procés maduratiu, les cèl·lules T passen a òrgans limfàtics perifèrics, inclosos la melsa i els ganglis limfàtics (133).

1.4.2.3 Funció

Els limfòcits tenen una importància fonamental en el sistema immunitari, constitueixen la immunitat adquirida. Són cèl·lules que determinen l'especificitat de la resposta immune en contra dels microorganismes infecciosos o altres substàncies alienes (45,133). Els limfòcits representen una memòria immunològica, són capaços d'unir-se a antígens i ajudar a l'organisme a eliminar elements estranys o microorganismes. Cada limfòcit porta receptors que s'uneixen a un antígen específic (131,132). Els limfòcits T tenen diverses funcions efectores i reguladores, es poden convertir en un dels subconjunts funcionals dependent de la barreja de citoquines i interleucines a les quals estan exposats. Els subconjunts més coneguts inclouen: cèl·lules auxiliars (ajuden a les funcions efectores d'altres cèl·lules), cèl·lules citotòxiques (poden neutralitzar cèl·lules infectades per virus i algunes cèl·lules canceroses), cèl·lules reguladores (suprimeixen la resposta immune als auto-antígens i desactiven la resposta quan s'elimina l'antigen) i cèl·lules memòria (activades per a

proporcionar una segona resposta en una resposta posterior per a un mateix antigen). Els limfòcits B estimulats maduren cap a cèl·lules plasmàtiques que sintetitzen grans quantitats d'anticossos (Ig) (134).

Els limfòcits també actuen en la regulació de la resposta inflamatòria, poden adoptar funcions pro i antiinflamatòries que poden afectar a mecanismes relacionats amb alteracions cardiometabòliques (45,139). Els neutròfils i els limfòcits tenen una funció en el procés d'inflamació, estudis recents els contemplen com a mediadors de la inflamació de baix grau que pot afectar a processos cardiometabòlics (136,140–142).

1.4.3 El quocient Neutròfils/Limfòcits

El quocient neutròfils/limfòcits (quocient NL) s'ha associat a una evolució clínica desfavorable en una varietat de malalties que inclouen l'infart de miocardi, aterosclerosi, malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) i diferents tipus de càncer (143). És un marcador per a la detecció de la inflamació subclínica o de baix grau. Combina el poder predictiu de l'augment dels neutròfils i la disminució del nombre de limfòcits. Aquest simple índex demostra l'equilibri entre el component inflamatori actiu amb el component regulador i protector, per tant un major quocient NL representa un major nivell d'inflamació. Es calcula dividint el recompte total de neutròfils pel recompte total de limfòcits (137,140,142). Malgrat l'interès per l'ús d'aquest biomarcador, encara no hi ha dades que descriuïn la distribució i els punts de tall del quocient NL en poblacions definides. Alguns estudis han publicat valors de referència per a una reduïda mostra de població infantil i un valor per a una cohort més gran (9427 participants de la base de dades *National Health and Nutrition Examination Survey*), però centrat en dades amb gran dispersió racial i/o ètnica (144,145).

1.4.3.1 Associació amb els marcadors de risc cardiometabòlic

Els neutròfils i els limfòcits es troben relacionats amb l'estat inflamatori crònic induït per l'obesitat així com en el desenvolupament de les comorbiditats relacionades (136,140). El quocient NL esdevé un marcador de detecció d'inflamació crònica subclínica i es correlaciona amb els nivells de PCRus. Diversos estudis epidemiològics han posat de manifest la relació entre el quocient NL i els factors de RCM com la DM i la DLP i es correlaciona negativament amb l'HDL, que té activitat antiinflamatòria (140,142,146). El quocient NL també es relaciona amb el procés inflamatori vascular i el seu increment pot incidir en factors de RCV com la HTA (142,144,147,148). També es relaciona amb factors de risc per l'obesitat com un augment del PA i de l'IMC (140,149).

La majoria de resultats es troben publicats en participants adults, no hi ha una relació pediàtrica concreta associada a un perfil cardiometabòlic menys favorable en infants (137). S'han realitzat diversos estudis relacionats amb l'obesitat on els nens i nenes amb sobrepès/obesitat han presentat concentracions superiors del quocient NL (140). D'altra banda la relació del quocient NL s'associa a paràmetres vasculars des de la infància i es relacionen amb la patogènesis de l'ateroesclerosi (137).

1.5 L'ADIPONECTINA D'ALT PES MOLECULAR

Va ser caracteritzada als anys 1995 i 1996 per quatre grups independents d'investigadors (150). Es va identificar com una proteïna segregada pels adipòcits de ratolins. Per la seva homologia amb el factor del complement C1q es va anomenar per primera vegada; proteïna relacionada amb el complement adipòcit de 30 kDa (ACRP30) (1).

1.5.1 Estructura

L'adiponectina, també coneguda com AdipoQ, ACRP30, APM1 i GBP28, consta de 2 introns i 3 exons que codifiquen per a una proteïna de 244 aminoàcids amb un pes molecular de 30.000 Da, formada per 4 dominis: un pèptid senyal de 20 aminoàcids, una regió N-terminal variable sense homologia coneguda, una regió col·làgena i un domini globular C-terminal. A partir de la seva funcionalitat també es pot classificar com una hormona i s'expressa majoritàriament en el teixit adipós (1,51,83,150–152).

L'adiponectina s'allibera a la circulació en diversos multímers, tres dels quals són formes principals, un trímer de baix pes molecular (t-BPM), un hexàmer de pes molecular mitjà (h-MPM) i un octàmer de pes molecular elevat (o-APM)(Figura 7). Cada forma té una activitat específica i per tant genera una resposta biològica diferent, essent la d'alt pes molecular la biològicament activa (83,153–156).

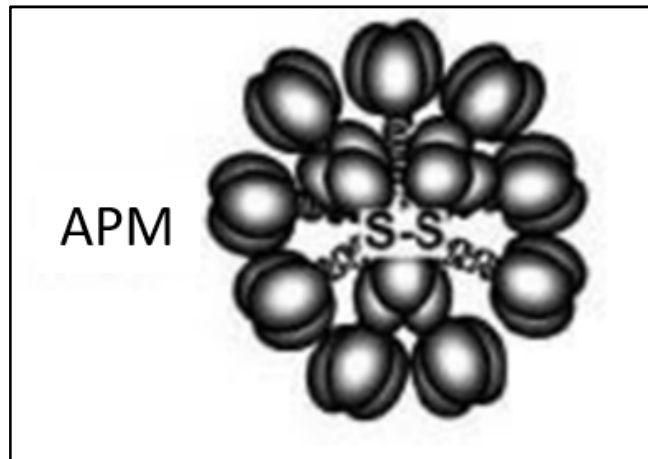


Figura 7: Esquema del multímer d'adiponectina d'APM. Adaptació de Kadowaki, et al (157).

L'adiponectina exerceix els seus efectes mitjançant els receptors, que tenen una estructura relacionada amb les seves funcions (156,158,159). Kadowaki et al, va identificar dos receptors de l'adiponectina, l'AdipoR1 com un receptor de forma globular, majoritàriament expressat en el múscul esquelètic i AdipoR2 com un receptor de longitud completa que s'expressa principalment al fetge. AdipoR1 i AdipoR2 també s'expressen en cèl·lules pancreàtiques, cèl·lules endotelials, cèl·lules musculars llises i en plaques ateroscleròtiques. Un tercer receptor AdipoR3, específic per a la forma d'alt pes molecular, ha estat descobert sobre cèl·lules musculars endotelials i llises (1).

1.5.2 Síntesi

L'adiponectina és una de les principals i més abundants adipocitoquines segregades pel teixit adipós i en menor grau per altres òrgans i teixits com els osteoblasts, el múscul esquelètic, el fetge i els cardiomiòcits (1,150,160).

La producció d'adiponectina és un procés multifactorial que es troba regulat a nivell d'expressió gènica, mitjançant la secreció i/o formació de les formes de la proteïna. L'adiponectina es sintetitza com un monòmer de 30 kDa que es disposa en oligòmers de diversos pesos moleculars. Aquesta molècula es troba codificada pel gen apM1 (gen transcrit més abundant de l'adipòcit). El gen apM1 es troba en una regió cromosòmica (3era de la regió 3q27), estretament associada amb la SM. Els mecanismes moleculars implicats en la secreció, multimerització i la seva regulació, encara no s'han explicat de forma completa. En els adipòcits, els processos de biosíntesi i secreció són modulats per diverses proteïnes xaperones i posteriorment, la proteïna es fusiona en les diverses formes multimèriques (1,26,161,162).

L'adiponectina és una proteïna abundant en el plasma ja que es troba present en concentracions de 5-30 mg / ml, el que constitueix aproximadament el 0,01% del total de les proteïnes plasmàtiques humanes. La seva concentració en el plasma depèn del sexe, és menor en els homes que en les dones (151).

No s'ha demostrat clarament una relació entre la variació de l'expressió de l'adiponectina segons la localització dels dipòsits de teixit gras en el cos. S'ha suggerit que hi ha major expressió d'aquesta proteïna en el teixit subcutani que en el teixit adipós intraabdominal (163). La insulina i el factor de creixement insulínic (IGF-1) estimulen la seva expressió gènica i secreció en adipòcits cultivats in vitro. Els receptors activadors de la proliferació peroxisomal (RAPP) estan implicats en la regulació de la síntesi d'adiponectina (151). L'expressió de l'adiponectina sembla estar regulada per diferents vies de senyalització, incloent múltiples factors de transcripció. El consum d'àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga i la pèrdua de pes augmenten la síntesi i la secreció d'adiponectina. Estudis sobre adipòcits han demostrat que l'estrès oxidatiu, l'activitat del sistema nerviós simpàtic i les citocines proinflamàtores disminueixen l'expressió d'adiponectina (152,164).

1.5.3 Funció

Es coneix una disminució en la concentració d'adiponectina davant subjectes obesos i presenta correlacions negatives amb mesures d'adipositat (165). El sobrepès i l'obesitat, condicions associades als processos d'hiperplàsia i hipertròfia d'adipòcits, s'acompanyen de la infiltració macrofàgica en el teixit, seguit d'un canvi en el fenotip del mateix teixit. Els canvis en la composició dels teixits s'associen a la seva disfunció i l'alliberament d'àcids grassos lliures i adipoquines, així com l'augment de la hipòxia cel·lular i la resistència a la insulina, relacionades amb alteracions metabòliques (46,47,166,167).

L'adiponectina actua sobre receptors específics de diversos teixits mitjançant mecanismes de senyalització autocrina, paracrina i endocrina i està implicada en la regulació de la supervivència cel·lular, el creixement cel·lular i l'apoptosi. També adopta un paper fisiopatològic important en les activitats metabòliques davant l'actuació en teixits perifèrics implicats en el metabolisme de la glucosa i els lípids (29).

El conjunt conegut com adiponectina total té propietats antiinflamatòries, antiaterogèniques i sensibilitzants a la insulina (1,152,168,169), protegeix contra la disfunció metabòlica relacionada amb l'obesitat, la resistència a la insulina i l'acumulació d'àcids grassos (170). L'adiponectina s'associa amb la regulació del balanç energètic i l'acció de la insulina i l'obesitat, disminuint la seva concentració sèrica (24). L'adiponectina exerceix el seu efecte biològic a través dels seus receptors, AdipoR1 i AdipoR2 (164), que actuen com iniciadors de les vies de transducció de la senyal que condueix a l'augment dels proliferadors del peroxisoma PPAR α i l'augment de l'AMP quinasa, que promouen la captació de glucosa, l'increment de la sensibilitat de la insulina al fetge i el múscul esquelètic i l'oxidació d'àcids grassos, que redueix la concentració de TG en els teixits (24,151–153,171).

L'adiponectina pot exercir diferents funcions biològiques dependent de les formes de pes molecular en les que es presenti (1). La forma d'APM presenta una funció protectora davant les alteracions metabòliques, també es coneix la correlació negativa amb l'adipositat ectòpica, representant possiblement la forma d'adiponectina que regula l'oxidació dels lípids al fetge i al múscul esquelètic (153,171,172). L'adiponectina presenta una funció d'interès considerable com a predictor potencial d'alteracions cardiometabòliques en el futur (129).

1.5.4 Associació amb els marcadors de risc cardiometabòlic

L'obesitat, la hiperinsulinèmia i la DLP contribueixen a la disminució de l'adiponectina. El nivell d'adiponectina està relacionat amb el risc de patir trastorns cardiometabòlics, mitjançant l'evolució i les seves complicacions (169,173).

La forma en què la massa de greix augmentada redueix l'expressió i/o la secreció de la proteïna encara crea controvèrsia, d'altra banda la seva expressió augmenta la millora de la sensibilitat a la insulina i la pèrdua de pes (51,156,174). Els subjectes que presenten sobrepès o obesitat tenen nivells més baixos d'adiponectina circulant, en canvi els individus que presenten una pèrdua de pes també presenten un augment del nivell plasmàtic d'adiponectina. Això indica que la condició d'hipoadiponectina associada a l'obesitat és un fet reversible (58).

L'adiponectina millora el metabolisme dels lípids disminuint el metabolisme i la síntesi d'àcids grassos lliures, d'altra banda està inversament relacionada amb els TG i afavoreix l'increment de l'HDL (174). També s'associa tant amb la regulació del balanç energètic com amb l'acció de la insulina (24). L'adiponectina es reconeix com un factor protector per la resistència a la insulina, el desenvolupament de DM, HTA i l'ateroesclerosi (168) .

La disminució dels nivells d'adiponectina pot contribuir a una inflamació crònica de baix grau, afectant al teixit adipós i produint un increment de citocines inflamatòries com la PCR i el factor de necrosi tumoral (TNF) (156,168,175,176). Presenta un efecte protector CV sobre les lesions endotelials. La disminució de la seva concentració pot induir la HTA i es relaciona amb l'ateroesclerosi (173) (Figura 8).

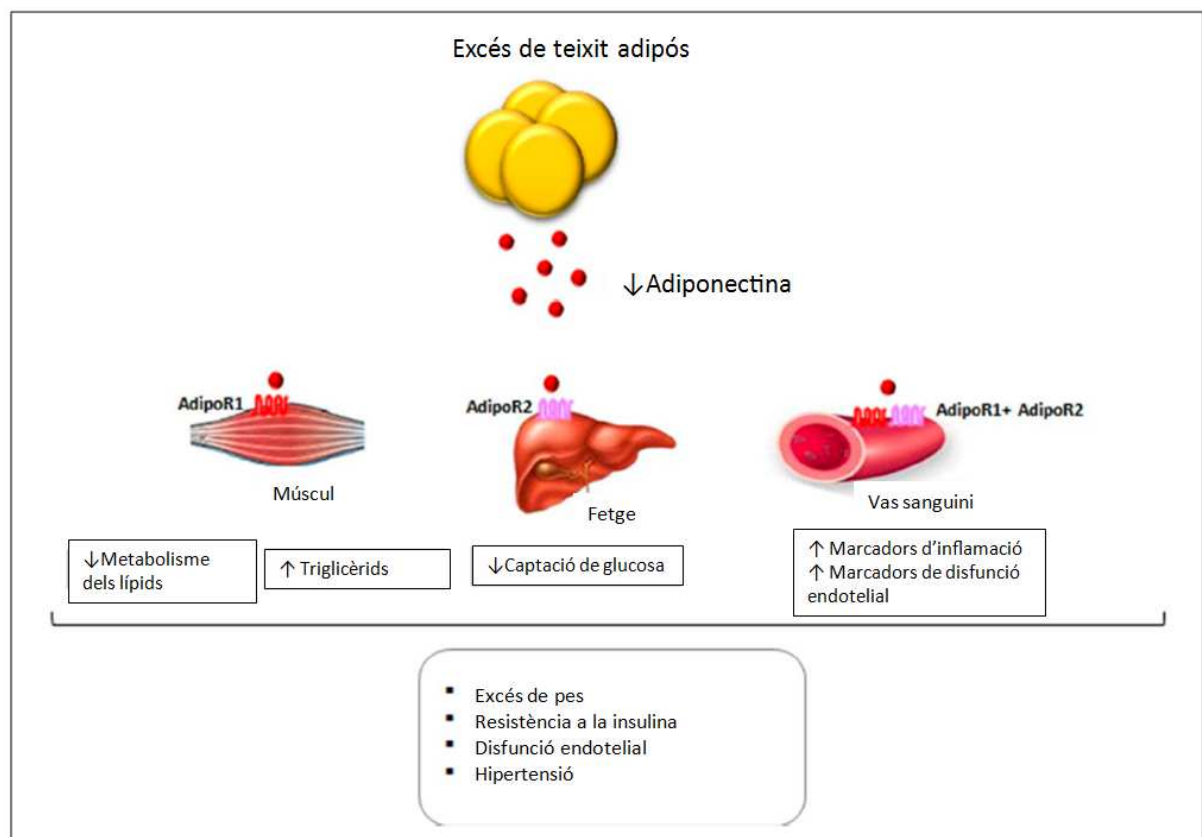


Figura 8: Relació entre els nivells d'adiponectina i el RCM en l'obesitat. Adaptació de Orlando, et al (1).

La fracció d'adiponectina d'alt pes molecular (adiponectina d'APM) té una importància creixent. Diversos estudis han trobat una forta relació d'aquesta molècula amb els processos metabòlics i catabòlics en comparació amb les altres fraccions (catabolisme d'àcids grassos, captació i transport de glucosa, modula la senyalització de la insulina, participa en la inhibició de la

gluconeogènesis i afavoreix la diferenciació adipocitària i l'oxidació d'àcids grassos) (177). La disminució dels nivells plasmàtics d'adiponectina d'APM contribueixen a algunes complicacions metabòliques. S'ha demostrat que l'adiponectina d'APM és biològicament més activa per a proporcionar protecció contra la DM II i es relaciona amb la sensibilitat a la insulina i el metabolisme dels greixos. Aquesta forma d'APM també es correlaciona de forma inversa amb l'obesitat (153,172) i s'ha descrit com un bon marcador d'anormalitats metabòliques en infants obesos (174).

Cada vegada hi ha més coneixement que apunta a una interacció entre el nivell d'adiponectina d'APM i el RM a l'edat infantil (1). Podria tenir una funció fisiopatològica important en la disfunció metabòlica i les seves complicacions (178). Diversos estudis en infants i adolescents han demostrat que l'adiponectina d'APM disminueix amb el grau d'obesitat i sensibilitat a la insulina, mentre que la pèrdua de pes l'augmenta (83).

Els nivells plasmàtics baixos prediuen el desenvolupament de SM en adults, també s'ha descrit una correlació negativa entre l'adiponectina d'APM i el greix visceral. Els nivells plasmàtics es troben inversament correlacionats amb el PA i l'IMC. Els nens i nenes amb obesitat persistent presenten nivells més baixos que els que presenten obesitat transitòria, per tant uns nivells baixos d'adiponectina d'APM podrien predir obesitat persistent en l'edat pediàtrica (179).

En població infantil també s'ha demostrat que les concentracions més baixes d'adiponectina d'APM s'associen amb alteracions dislipèmiques com els TG, el colesterol total i LDL. També s'associa amb l'increment de la glucosa en dejuni i l'HOMA-IR (175,180–182). El nivell baix d'adiponectina d'APM presenta una prevalença més elevada de factors de RCM en l'edat pediàtrica. Els valors plasmàtics s'associen inversament amb l'increment de la TA i amb danys basals en òrgans. S'ha suggerit que els nivells baixos d'adiponectina d'APM a la infància podrien predir el desenvolupament d'ateroesclerosi en l'edat adulta (183,184).

Aquestes dades suggereixen que els individus joves amb sobrepès es troben estretament relacionats amb el patró inflamatori sistèmic observat en individus obesos adults (185).

1.6 ELS ESTILS DE VIDA

L'OMS defineix l'estil de vida com el resultat d'una sèrie d'hàbits que permeten un estat de complet benestar, físic i mental entre d'altres com l'alimentació i l'activitat física.

Les alteracions metabòliques i CV relacionades amb l'obesitat no només depenen de factors genètics sinó que els mals hàbits de vida i l'ambient poden afavorir el seu desenvolupament en individus amb predisposició. Actualment els factors de risc es poden detectar des de la infància i l'adolescència fins a l'edat adulta, aquest fet comporta la comprensió dels determinants de salut modificables per als factors de RCM en la infància (186,187). Tanmateix els mals hàbits són difícils d'erradicar, segons els estudis més del 80% dels nens i nenes que pateixen sobrepès o obesitat presenten conductes poc actives físicament i/o dietètiques no recomanables (175).

El tractament de l'obesitat requereix modificacions en els hàbits de vida, tant en la dieta com en l'activitat física (188). Els nens i nenes clarament han augmentat la ingesta calòrica i han disminuït l'activitat física en les últimes dècades, adoptant un estil de vida menys actiu. La prevenció, especialment en joves, és el millor mètode per revertir la creixent prevalença d'obesitat. D'altra banda el coneixement actual no és clar en relació als efectes a llarg termini sobre els programes de modificació que combinen la dieta i l'activitat física (189). Tot i així es recomanen modificacions adequades en l'estil de vida com a tractament de primera línia per al sobrepès o l'obesitat infantil per reduir la massa grassa i millorar l'aptitud CV (190–192). Diversos estudis recomanen dietes específiques, activitat física i incrementar l'activitat física per controlar al pes corporal. Per la prevenció i el tractament de l'obesitat i el sobrepès en els joves, es requereix un equip multidisciplinari amb implicació familiar (193–195). Si la modificació de l'estil de vida no és efectiva, els infants poden ser candidats a mesures estratègiques mèdiques (191).

1.6.1 Els hàbits alimentaris

Hi ha nombrosos estudis sobre els factors dietètics i les seves possibles aportacions a les elevades taxes d'obesitat, on es conclou que la dieta es troba fortament associada amb el sobrepès/obesitat i el RCM en població infantil. Els canvis d'hàbits alimentaris cap a aliments rics en greixos i sucres fan augmentar de forma dràstica el risc a patir malalties d'origen metabòlic i CV com la DM, la HTA, l'ictus o les alteracions cardíques (166,196).

Les modificacions dietètiques són essencials per a la millora de l'obesitat. L'evidència dona suport a seguir una dieta equilibrada amb una major ingesta de fruites i verdures per a la reducció de l'adipositat. També cal controlar la ingesta energètica diària, relacionada amb la pèrdua de pes a curt termini. La ingesta calòrica ha de ser inferior a l'energia consumida per produir una pèrdua de pes. En l'edat infantil l'OMS recomana una ingesta diària de sucres lliures inferiors al 10% de l'energia total ingerida (190,191,197). Una dieta saludable ajuda als nens i nenes a un correcte desenvolupament. L'aprenentatge de comportaments alimentaris saludables a una edat primerenca és una mesura preventiva important (198).

Es coneix que una adherència correcta a una pauta dietètica equilibrada pot tenir un doble efecte de reducció dels factors de RCM i de l'efecte inflamatori (129). Tanmateix els enfocaments dietètics no esdevenen recomanacions de forma aïllada, s'han d'aplicar de forma conjunta amb altres modificacions de l'estil de vida per assegurar que la despesa d'energia és superior a la ingesta (199).

L'obesitat pediàtrica és una pandèmia complexa que, per tant, deteriora la salut metabòlica i CV. Es recomana una dieta saludable durant la infància per tal de poder prevenir l'obesitat i les comorbiditats consegüents (166). No obstant un dels grans problemes d'aquest segle ha estat la modificació de patrons alimentaris des d'edats primerenques (200,201).

La dieta mediterrània es considera un dels models dietètics més saludables, aporta beneficis davant diverses malalties CV i metabòliques, incrementant l'esperança de vida (200,202,203). Aquesta dieta presenta la característica de ser rica en antioxidants naturals i baixa en greixos saturats. També inclou oli d'oliva verge com a font principal de greix, quantitats moderades de peix i làctics i quantitats baixes de carn vermella. Aquest patró dietètic es relaciona amb ser una dieta equilibrada, aportant la majoria de macronutrients recomanats. Per aquest motiu la dieta mediterrània és molt recomanable i es relaciona amb un tipus de nutrició saludable en l'edat infantil (200,202–205).

S'han realitzat diversos estudis analitzant l'adherència a la dieta mediterrània en infants i adolescents, indicant que es tracta de l'opció més recomanable per tal de portar a terme una nutrició saludable (206–216).

1.6.1.1 Avaluació

Malgrat que s'han portat a terme molts estudis on s'avaluen els hàbits alimentaris relacionats amb el sobrepès o l'obesitat infantil, és difícil trobar consens respecte al seu mètode de mesura (217). La recollida de dades dietètiques precises i fiables en nens i nenes pot resultar complicada. Els mètodes més utilitzats són les enquestes dietètiques amb l'aplicació del record dietètic de 24 hores, el diari dietètic de 3 a 7 dies o la història dietètica. Un altre tipus d'enquesta és el qüestionari sobre la freqüència de consum d'aliments referits (218).

Les característiques socials, cognitives, del comportament i el desenvolupament de l'enquestat tenen influència però també es requereixen entrevistadors entrenats. L'error relacionat amb l'eina utilitzada i les peculiaritats de cada població fan incrementar el risc d'error al referir les ingestes alimentàries (219).

L'avaluació dietètica en la infància generalment es basa en la declaració de la ingesta per part dels propis infants o dels seus pares i mares. La precisió de la recollida d'aquestes dades es podria veure compromesa per factors cognitius, com la capacitat del nen per recordar aliments ingerits o la capacitat de calcular la quantitat de les racions. Es suggereix que els nens i nenes entre 0 i 7 anys probablement necessitaran que una altra persona propera al nen respongui en la recollida de dades. Entre els 8 i els 13 anys podrien necessitar ajuda i a partir dels 14 anys ho podrien fer de forma autònoma (218).

Per tal de valorar la qualitat nutricional s'han elaborat diverses eines, la majoria d'elles en població adulta. Una de les eines més utilitzades en la població pediàtrica, que es permet valorar una nutrició favorable o desfavorable, és el qüestionari Kidmed, validat per Serra-Majem et al, mitjançant l'estudi enKid (220,221). El qüestionari Kidmed permet valorar l'adherència a la dieta mediterrània, identificant als infants amb hàbits alimentaris poc saludables, d'altra banda contempla que una major puntuació indica una aportació de nutrients suficients i en proporcions adequades. Consta de 16 ítems per identificar si els hàbits alimentaris i les quantitats ingerides són adequades. Les preguntes permeten incrementar o disminuir la puntuació, per tant la interpretació dels resultats es basa en (213,221–224):

- Valors ≥ 8 punts: Qualitat òptima de la dieta.
- Valors de 4 a 7 punts: Cal millorar o ajustar la ingesta als patrons mediterranis.
- Valors ≤ 3 punts: Qualitat de la dieta molt baixa.

1.6.2 L'activitat física

L'activitat física es descriu com a qualsevol moviment produït pel sistema musculoesquelètic que impliqui una despesa energètica. Proporciona nombrosos beneficis per a la salut i es considera eficaç per a la prevenció de diverses patologies durant l'etapa de desenvolupament del nen, així com la seva transferència a l'edat adulta (225,226). Segons l'OMS, la inactivitat física es reconeix com un dels principals factors de risc per al sobrepès i l'obesitat. Diversos estudis evidencien l'efecte protector de l'activitat física sobre el desenvolupament de l'obesitat en nens i nenes (166,227).

En les últimes dues dècades hi ha hagut una disminució constant de l'activitat i la capacitat física en infants i adolescents. Una gran proporció d'ells no assoleixen les recomanacions establertes (228). L'activitat física regular promou adaptacions positives i actua en la prevenció i tractament de l'obesitat, reduint el greix corporal i proporcionant beneficis en el perfil metabòlic (24,229). L'activitat física també millora la capacitat cardiorespiratòria, el desenvolupament del sistema locomotor i millora la concentració i la capacitat cognitiva (191,230).

L'OMS recomana que els infants i adolescents de 5 a 17 anys realitzin un mínim de 60 minuts al dia d'activitat física d'intensitat moderada i/o vigorosa i 180 minuts al dia d'activitat física de qualsevol intensitat en nens i nenes menors de 4 anys. Tot i així, no s'ha explorat suficientment el llindar d'intensitat i la durada en les associacions amb factors de RCM (186,190,191).

L'activitat física és una estratègia eficaç en el tractament de l'obesitat i el sobrepès, ajudant a millorar i mantenir una composició corporal més saludable (228). Les estratègies per afavorir la pèrdua de pes inclouen tant l'augment de l'activitat física com la reducció de l'activitat sedentària (190,231).

1.6.2.1 Avaluació

Gràcies a la l'avaluació i la quantificació de l'activitat física es pot controlar la despesa calòrica i per tant establir un balanç energètic adequat. L'avaluació de l'activitat física implica la necessitat d'utilitzar eines avançades o la combinació entre elles, donada la complexitat de les variables que la componen, com ara el temps, la intensitat, la freqüència i el tipus d'activitat realitzada (225).

L'activitat física generalment es classifica en intensitat baixa, moderada i vigorosa, es pot calcular mitjançant equivalents metabòlics per activitats específiques (METs), definit com la quantitat de calor emesa per una persona asseguda per metre quadrat, d'acord a la relació entre activitat i despesa energètica en repòs (DER) (228,232). El rang va des de 0,9 METs, que correspondria a l'acció de dormir, fins als 18 METs per activitat, corresponent a una activitat molt intensa. S'ha suggerit que els criteris de classificació per la intensitat de l'activitat física haurien de ser: 1-1,5 METs per activitat física molt baixa, 1,5-3 METs per activitat lleugera, 3-6 METs per activitat moderada i >6 METs per activitat vigorosa (225).

Existeixen diversos sistemes per la monitorització objectiva de l'activitat física (accelerometria, podometria, polseres d'activitat, aigua doblement marcada, calorimetria directe i indirecte i monitorització de la freqüència cardíaca). També es disposa de sistemes subjectius com els qüestionaris, les escales i la condició física.

Per tal de determinar la magnitud de l'efecte de les estratègies a utilitzar es fa necessari conèixer el patró d'activitat física referit per la població diana (225,233). En el cas de la població infantil cal focalitzar en les limitacions físiques, cognitives i les característiques de l'edat, en l'elecció dels sistemes de valoració. Els nens i nenes menors de 10 anys generalment no poden informar amb precisió l'activitat física realitzada, en aquests casos es substitueix pel record parental (231).

1.6.3 Associació dels estils de vida amb els marcadors de risc cardiometabòlic

Alguns resultats conclouen que la inflamació crònica pot estar present en la joventut a causa d'una mala alimentació i activitat física. L'adherència a una nutrició favorable i equilibrada es considera un important predictor de salut cardiometabòlica i s'associa a una menor concentració de biomarcadors d'inflamació i a una disminució de TG, insulina, resistència a la insulina i TAS (234). Per aquest motiu cal portar a terme intervencions per reduir el RCM associat a la inflamació. Aproximadament un 80% d'adolescents poden presentar risc de sobrepès o obesitat a l'edat adulta, presentant un risc més elevat de DM II, DLP i alteracions CV com la HTA o l'increment de la GIMc. Aquest procés es pot iniciar a la infància i cal conèixer la relació entre la inflamació i els factors de RCM i les seves interaccions amb els estils de vida (235,236). Investigacions prèvies presenten resultats prometedors sobre l'activitat física i les intervencions dietètiques sobre el colesterol durant la infància (237). En nens i nenes obesos, fins i tot petites quantitats de pèrdua de pes, s'associen amb disminucions significatives dels nivells de TG i l'augment dels nivells de HDL. Tal com mostra l'estudi del cor de Bogalusa, un comportament saludable a nivell infantil es relaciona a una millor salut CV i metabòlica en l'edat adulta (31).

Es coneix que la realització d'activitat física de forma regular actua en la prevenció i tractament de l'obesitat. És una teràpia adjuvant segura i eficaç per influir en l'adipositat i la composició corporal. La seva pràctica pot millorar la inflamació crònica (24,238). Les dades de l'estudi Framingham del cor (estudi de cohorts de llarga durada iniciat al 1948 fins a l'actualitat) suggereixen que l'obesitat i la baixa activitat física es relacionen amb factors de RCM i l'augment de risc associat a la SM, com el colesterol, la DLP, la TA i la DM (7). Un metanàlisi sobre activitat física publicat per Froberg i Andersen (180) demostra que el valor de TAS, els TG i la sensibilitat a la insulina disminueixen amb l'activitat física mentre que s'incrementa l'HDL i la capacitat d'oxidació d'àcids grassos.

El baix nivell d'activitat física, tant en adults com en població infantil, s'associen a una major incidència d'obesitat (239,240). Diversos estudis suggereixen que la població pediàtrica, que realitza activitat física amb intensitat relativament alta, presenta menys adipositat. Es coneix l'associació negativa entre l'activitat física mesurada i l'adipositat en la infància (228). Estudis publicats recentment recolzen l'efecte d'un comportament poc actiu amb l'increment l'IMC valor-z en infants i adolescents amb sobrepès o obesitat (239,241–243).

L'activitat física no només és beneficiosa per disminuir el pes, també pot atenuar o revertir les alteracions relacionades amb la SM infantil com la DLP, la HTA i la resistència a la insulina. Afavoreix l'efecte sensibilitzador a la insulina en el múscul esquelètic i l'augment del metabolisme mitocondrial hepàtic, disminuint així la lipogènesis i per tant la resistència insulínica (228).

L'efecte de l'activitat física pot reduir els biomarcadors inflamatoris associats a l'obesitat infantil (120). Una baixa activitat produeix l'elevació de la PCR circulant. Les elevacions cròniques de PCR es relacionen amb un augment del risc de DM II, HTA, aterosclerosi i malalties CV (180). Una revisió sobre l'obesitat pediàtrica indica que una conducta poc activa té un impacte sobre el teixit adipós i l'alliberament d'adiponectina d'APM, que s'incrementa per mantenir l'activitat lipolítica normal. Tot i així es reporten resultats contradictoris en relació a l'adiponectina d'APM i l'activitat física en població pediàtrica (1). La realització d'activitat física afavoreix una reducció de la inflamació sistèmica associada a l'obesitat. D'altra banda, diversos estudis reporten inconsistència en relació a l'edat d'inici i la detecció d'alteracions cardiometabòliques en la població pediàtrica (24,175,238,244,245).

Es recolza que la correcta nutrició i l'activitat física afavoreixen una disminució de l'adipositat visceral (Figura 9) en infants i adolescents (246,247). La ingesta nutricional desfavorable i la conducta poc activa físicament es relacionen amb l'increment del PA (248) i l'efecte combinat

de l'activitat física i la dieta favorable actua sobre la disminució de la massa i la composició corporal, els lípids i la glucosa (175) .

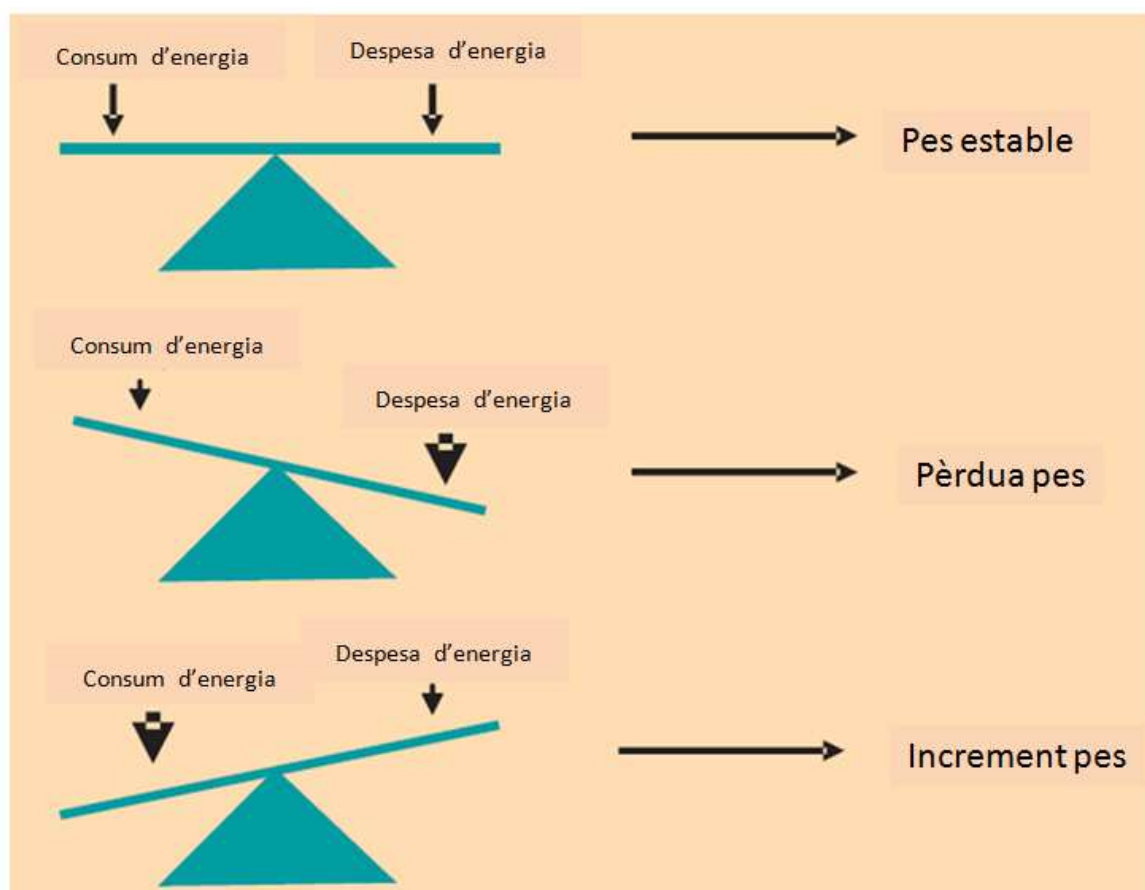


Figura 9: Canvis en el pes corporal determinats per l'equilibri entre el consum d'energia (calories dels aliments) i la despesa d'energia (calories consumides). Adaptació de Merino, et al (249).

El greix corporal és un dels principals determinants de la inflamació. Tanmateix, la dieta i l'activitat física són els principals factors de risc modificables de l'obesitat, ofereixen un enfocament terapèutic potencial per tal de modular la inflamació de baix grau. La recerca sobre la interacció dels processos inflamatoris per la dieta i l'activitat física i la relació amb els factors de RCM es troben en una fase basal amb resultats poc conclouents (127).

Hi ha evidència sobre l'efecte de l'activitat física i l'associació entre l'adiponectina d'APM i la composició corporal, juntament amb una millora del perfil lipídic, la TA, l'ateroesclerosi, la resistència a la insulina, inclòs una reducció de la PCRus (24,180,250,251), i aquests mecanismes podrien estar associats amb la població jove (129).

En relació als hàbits alimentaris i l'activitat física s'han proposat mecanismes inflamatoris relacionats amb les principals alteracions cardiometabòliques. Per tant, els estils de vida podrien modular els marcadors i els factors de risc coneguts per l'obesitat i el risc cardiometabòlic (185,252). No obstant es desconeix l'efecte de la dieta i els nivells d'activitat física en l'associació entre els marcadors d'inflamació de baix grau i RCM i els paràmetres d'obesitat i RCM en edat infantil.

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

2.1 HIPÒTESIS

- Els valors de PCR ultrasensible, del quocient Neutròfils/Limfòcits i de l'adiponectina d'alt pes molecular en l'edat escolar poden ser bons predictors d'obesitat i de factors de risc cardiometabòlic. Existiran associacions en nens i nenes d'edat escolar als 8 anys (visita basal) i als 12 anys (visita de seguiment).
- Els estils de vida (alimentació i activitat física) poden modular en l'edat escolar la relació de la PCR ultrasensible, del quocient Neutròfils/Limfòcits i de l'adiponectina d'alt pes molecular amb l'obesitat i els factors de risc cardiometabòlic. Existiran associacions en nens i nenes d'edat escolar als 8 anys (visita basal) i als 12 anys (visita de seguiment).

2.2 OBJECTIUS

1. Determinar l'associació de PCRus amb paràmetres d'obesitat i de RCM en població infantil sana als 8 anys (visita basal) i 12 anys (visita de seguiment).

1.1. Determinar l'efecte de la PCRus basal com a predictor de l'obesitat i de factors de RCM al seguiment.

1.2. Estudiar si l'alimentació i l'activitat física modulen les associacions de la PCRus amb la obesitat i factors de RCM.

2. Determinar l'associació del quocient NL amb paràmetres d'obesitat i de RCM en població infantil sana als 8 anys (visita basal) i 12 anys (visita de seguiment).

2.1. Determinar l'efecte del quocient NL basal com a predictor de l'obesitat i de factors de RCM al seguiment.

2.2. Estudiar si l'alimentació i l'activitat física modulen les associacions del quocient NL amb la obesitat i factors de RCM.

3. Determinar l'associació de l'adiponectina d'APM amb paràmetres d'obesitat i de RCM en població infantil sana als 8 anys (visita basal) i 12 anys (visita de seguiment).

3.1. Determinar l'efecte de l'adiponectina d'APM basal com a predictor de l'obesitat i de factors de RCM al seguiment.

3.2. Estudiar si l'alimentació i l'activitat física modulen les associacions de l'adiponectina d'APM amb la obesitat i factors de RCM.

3. MATERIALS I MÈTODES

3.1 DISSENY DE L'ESTUDI

L'estudi es classifica com a observacional, descriptiu i amb disseny longitudinal.

La mostra subjecte a estudi forma part d'un estudi sobre factors de RM en població general pediàtrica de Girona.

3.2 POBLACIÓ D'ESTUDI

Es van estudiar en total 337 nens (167 nens i 170 nenes) prepuberals sans de 8 ($7,9 \pm 1,2$) anys d'edat inclosos en la visita basal, dels quals 145 van realitzar un seguiment posterior a l'edat de 12 ($12,1 \pm 1,4$) anys d'edat, dels centres d'Atenció Primària de referència de les àrees bàsiques de salut (ABS) de Girona. Els participants es van incloure durant la visita del programa del nen sa (programa del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya que té cura de revisar periòdicament l'estat de salut dels infants des del seu naixement). L'edat d'inclusió ha permès excloure els infants puberals, doncs és conegut que presenten canvis importants a nivell metabòlic durant aquest període de desenvolupament.

S'assumeix l'exclusió de la mostra a aquells possibles participants que fessin ús del sistema privat sanitari. En tot cas, les característiques antropomètriques (pes, talla i IMC) dels nens i nenes inclosos a l'estudi han demostrat seguir un patró poblacional, per tant es considera que el possible biaix de selecció ha estat baix.

3.3 CRITERIS D'INCLUSIÓ I EXCLUSIÓ DELS SUBJECTES

3.3.1 Criteris d'inclusió

Els criteris d'inclusió per aquest estudi han estat:

- Nens i nenes de 6 a 8 anys d'edat dels centres de referència de les ABS de Girona.
- Acceptació i signatura del consentiment informat per part dels pares, mares o tutors legals dels nens i nenes participants.
- Valors de pubertat ≤ 2 a la visita basal, d'acord a estàndards de Marshall i Tanner (253,254).

3.3.2 Criteris d'exclusió

Els criteris d'exclusió per aquest estudi han estat:

- Nens i nenes en edat escolar amb malalties cròniques greus, malalties cròniques de caràcter inflamatori o malalties agudes intercurrents en els últims 15 dies abans de la inclusió a l'estudi. En aquest últim cas, es va aplaçar la inclusió del nen fins haver passat 15 dies o més, des del període intercurrent.
- Anomalies en la fórmula sanguínia, alteracions hepàtiques, renals o en la funció tiroïdal.
- Valors d'IMC valor-z entre <2 i >4 DE.
- Valors de PCRus ≥ 1 mg/dL.
- Valors de TA per sobre del percentil 90.
- Nens i nenes amb medicació crònica.

- Nens i nenes d'origen no caucàsic.
- Nens, els progenitors dels quals, hagin mostrat disconformitat amb la participació en l'estudi.

3.4 VARIABLES D'ESTUDI

Per a la realització d'aquest estudi es van valorar variables demogràfiques, clíniques i bioquímiques.

Les dades demogràfiques i d'estil de vida (taula 1), necessàries per a la realització de l'estudi, es van registrar mitjançant el qüestionari de dades generals. Es van extreure les dades referents al sexe, edat i d'estil de vida dels infants (alimentació i activitat física).

Taula 1: Variables demogràfiques i d'estil de vida de l'estudi.

Variabls demogràfiques	Edat dels nens i nenes (anys)
	Sexe (masculí, femení)
Variabls d'estil de vida	Alimentació dels nens i nenes (PN)
	Activitat física dels nens i nenes (METs)

Les dades clíniques i d'ultrasonografia (taula 2) es van recollir mitjançant aparells calibrats i validats per a la població infantil.

Taula 2: Variables clíniques i d'ultrasonografia de l'estudi.

Variabls clíniques	Paràmetres antropomètrics
	Pes (Kg)
	Alçada (cm)
	Paràmetres d'obesitat
	Índex de massa corporal (IMC) (Kg/m ²)
	Índex de massa corporal valor-z (IMC valor-z) (DE)
	Perímetre abdominal (PA) (cm)
	Paràmetres de RCM
	Tensió arterial sistòlica (TAS) (mmHg)
	Tensió arterial diastòlica (TAD) (mmHg)
Variabls d'ultrasonografia	Greix renal (GR)

Per poder registrar les variables demogràfiques i clíniques es van elaborar qüestionaris pels propis investigadors de l'estudi.

Per la valoració de les variables analítiques (taula 3), als subjectes participants en l'estudi se'ls va realitzar una extracció de sang venosa. Es van citar als nens i nenes a la consulta de l'estudi a primera hora del matí en dejú.

Taula 3: Variables analítiques de l'estudi.

Variables analítiques	Lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) (mg/dL)
	Triglicèrids (TG) (mg/dL)
	Insulina (mUI/dL)
	Glucosa (mg/dL)
	Índex de resistència a la insulina (HOMA-IR)
	Proteïna C-reactiva ultrasensible (PCRus) (mg/dL)
	Neutròfils (K/mcl)
	Limfòcits (K/mcl)
	Quocient Neutròfils/Limfòcits (quocient NL)
	Adiponectina d'alt pes molecular (adiponectina d'APM) (mg/dL)
	Hemograma*
	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) *
	Urea (mg/dL) *
	Creatinina (mg/dL) *
	Filtrat glomerular estimat*
	Urat (mg/dL) *
	Colesterol total (mg/dL) *
	Lipoproteïna de baixa densitat (LDL) (mg/dL) *
	Transaminasa glutàmica-oxalacètica (GOT) (mg/dL) *
	Transaminasa glutàmica-pirúvica (GPT) (mg/dL) *
	Gamma-glutamil transferasa (GGT) (mg/dL) *
	Ferro (mg/dL) *
	Transferrina (mg/dL) *
	Índex de saturació de transferrina*
	Ferritina (mg/dL) *
	Hormona estimulant de la tiroïdes (TSH) (mg/dL) *
	Tiroxina lliure (T4 lliure) (mg/dL) *
Triiodotironina lliure (T3 lliure) (mg/dL) *	

* Es va ampliar el perfil analític, per descartar un estat patològic previ o anomalies analítiques

3.5 INSTRUMENTS DE RECOLLIDA DE DADES

3.5.1 Dades d'estil de vida

3.5.1.1 Registre de dades sobre els hàbits alimentaris dels nens i nenes

Les dades sobre l'alimentació dels nens i nenes es van extreure a partir d'un test nutricional validat (II Campanya Krece Plus) anomenat Kidmed, basat en la formulació de preguntes sobre hàbits alimentaris. Consta de 16 preguntes sobre els hàbits alimentaris i les quantitats ingerides per avaluar l'adherència a la dieta mediterrània (veure annex 1). La interpretació dels resultats es basa en una puntuació nutricional (PN) numèrica i es categoritza segons uns nivells de puntuació, on igual o inferior a 3 es considera un nivell nutricional de molt baixa qualitat, un nivell entre 4 i 7 es considera un nivell nutricional mitjà amb la necessitat de millorar el patró alimentari i un nivell igual o superior a 8 es considera un nivell nutricional òptim. En cada pregunta s'indica la puntuació (+1: ítem més favorable, -1: ítem menys favorable). Per realitzar la valoració dels hàbits alimentaris, en aquest estudi, es va dividir el grup de nens i nenes, segons el valor de la Me de la variable ($Me > 8$, més favorable i $Me < 8$, menys favorable) (213,220,223,255).

3.5.1.2 Registre de dades d'activitat física dels nens i nenes

Les dades sobre l'activitat física es van recollir mitjançant un diari d'activitat física elaborat pels investigadors (no validat) de l'estudi, on els pares i mares van indicar l'activitat física del nen durant una setmana en època escolar, diferenciant entre dies inter-setmanals i cap de setmana (veure annex 2). Es va diferenciar el tipus d'activitat per horari de son, horari lectiu i horari no

lectiu. L'objectiu va ser valorar l'activitat molt baixa, lleu, moderada i molt vigorosa. Per calcular el nivell d'activitat es van processar les dades recollides mitjançant la Unitat de Mesura de l'Índex Metabòlic (METs), equivalents metabòlics per activitats específiques aplicats en població jove. El càlcul de METS totals/dia per a valorar l'activitat física s'ha derivat de l'estudi enKid (220,221), que valora els equivalents metabòlics (METS) per diferents tasques diàries com per exemple: hores davant la televisió, hores d'estudi, hores de joc, hores d'activitat física moderada a intensa i hores de dormir.

Per realitzar la valoració del nivell d'activitat física en aquest estudi, es va dividir el grup de nens i nenes, segons el valor de la Me de la variable corresponent a la suma de METs al dia de cada nen ($Me > 74,9$; més favorable i $Me < 74,9$; menys favorable) (256–260).

3.5.2 Dades clíniques

3.5.2.1 Mètode de mesura paràmetres antropomètrics

-Pes: Expressat en quilograms (Kg). Es va mesurar amb una bàscula calibrada (*Bàscula electrònica de columna SECA 769*), amb els subjectes vestits només amb roba interior.

-Talla: Expressat en centímetres (cm). Es va mesurar amb un estadiòmetre (*estadiòmetre portàtil SECA 213*).

3.5.2.2 Mètode de mesura de paràmetres d'obesitat

-IMC: Expressat en quilograms/talla² (Kg/Talla²). Es va mesurar mitjançant la fórmula de l'IMC=pes (Kg)/Talla (m²).

-IMC valor-z: Expressat en unitat de DE. L'IMC s'estandarditza per edat i sexe; IMC valor-z. El sobrepès es va mesurar amb valors superiors a 1 DE i l'obesitat amb valors superiors a 2 DE (17). Es van utilitzar dades regionals normalitzades per al càlcul dels valors estàndard valor-z, en funció del sexe i l'edat de cada nen, per al pes, la talla i el IMC (261).

-PA: Expressat en cm. Es va mesurar amb una cinta mètrica graduada en centímetres a l'alçada del melic en posició de decúbit supí, amb una respiració relaxada i els braços en posició anatòmica. Es va mesurar tal i com indica la "*Sociedad Española de Estudio de la Obesidad (SEEDO)*" (262).

3.5.2.3 Mètode de mesura de paràmetres de RCM

-TAS i TAD: Expressat en mil·límetres de mercuri (mmHg). Es va mesurar, la TAS i la TAD, en posició de decúbit supí en el braç dret, després de 10 minuts de repòs, amb un tensiòmetre electrònic (*Dinamap Pro 100, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, United Kingdom*). La tècnica es va realitzar 2 vegades amb un interval de 5 minuts, abans de l'extracció sanguínia. El resultat registrat va ser la mitjana de les dues mesures, en el cas que un dels valors fos molt diferent es va realitzar una tercera valoració de confirmació.

3.5.3 Dades analítiques

3.5.3.1 Mètode de determinació de variables analítiques

3.5.3.1.1 Variables principals analitzades en el laboratori clínic

- **PCRus:** Expressat en mil·ligrams/litres (mg/L). Es va mesurar la concentració sèrica, mitjançant el mètode d'immunoassaig ultrasensible de làtex CRP Vario (Sentinel Diagnostics, Abbott Diagnostics Europe, Milan, Italy). El límit inferior de detecció va ser de 0,2 mg/L i el coeficient de variació intra i interassaig van ser inferiors al 3%. Tots els valors inferiors a 0,2 mg/L es van codificar com 0,2. Per tal d'eliminar els casos possiblement patològics es va establir un punt de tall ≤ 10 mg/L.

- **Quocient NL:** Es va mesurar la concentració sanguínia, mitjançant la realització d'una analítica sanguínia (fórmula leucocitària), es va utilitzar mostra de sèrum fresca en l'analitzador C-8000 d'Abbott, amb el coeficient de variació intra-inter assaig inferiors al 10%. El quocient es va calcular dividint el recompte de neutròfils pel recompte de limfòcits (142).

- **Adiponectina d'APM:** Expressat en mil·ligrams/litres (mg/L). Es va mesurar la concentració sèrica, mitjançant assajos per immunoabsorció lligada a enzims (ELISA) tipus Sandwich (Linco, St. Charles, MO). Els respectius límits de detecció van ser de 0,5 ng/ml i el coeficient de variació va ser menor del 4%.

3.5.3.1.2 Variables de RCM analitzades en el laboratori clínic

- **Colesterol HDL:** Expressat en mil·ligrams/litres (mg/L). Es va mesurar la concentració sèrica, mitjançant el mètode de detergent accelerador selectiu. Es va realitzar en mostra de sèrum fresca en l'analitzador C-8000 d'Abbott, el límit inferior de detecció fou 0.3 mg/dL amb el coeficient de variació intra- inter assaig inferiors al 10%.

-**TG:** Expressat en mil·ligrams/litres (mg/L). Es va mesurar la concentració sèrica, mitjançant el mètode de glicerol fosfato oxidasa. Es va realitzar en mostra de sèrum fresca en l'analitzador C-8000 d'Abbott, el límit inferior de detecció fou 0.3 mg/dL amb el coeficient de variació intra- inter assaig inferiors al 10%.

-**Insulina:** Expressat en micro Unitats Internacionals/mil·lilitres (mUI/mL). Es va mesurar la concentració sèrica, mitjançant el mètode d'immunoquimioluminiscència (*IMMULITE 200, Diagnostic Products, Los Angeles, CA*), el límit inferior de detecció fou 0.4 mIU/L i el coeficient de variació intra-inter assaig inferior al 10%.

- **Glucosa:** Expressat en mil·ligrams/litres (mg/L). Es va mesurar la concentració sèrica pel mètode de la hexoquinasa (*IMMULITE 2000, Diagnostic Products, Los Angeles, CA*). Els límits de detecció s'han fixat en 0,4 mIU/L i el coeficient de variació intra- inter assaig ha sigut menor que el 10%.

- **HOMA-IR:** Expressat en valor relatiu. Per a la valoració de la resistència a la insulina es va utilitzar el mètode "Homeostasis Model Assessment" (HOMA; Matthews, 1985: $HOMA-IR = (insulina \text{ mU/l}) \times (glucosa \text{ mM}) / 22.5$) (263). No es van realitzar proves dinàmiques de sensibilitat o secreció d'insulina en cap individu del present estudi per ser individus sans menors d'edat i per raons ètiques.

3.5.4 Dades ultrasonogràfiques

3.5.4.1 Mètode de determinació de variables ultrasonogràfiques

3.5.4.1.1 Variables de RCM mesurades per ultrasonografia

- **GR:** Expressat en mil·límetres (mm). La mesura es va realitzar per personal tècnic qualificat mitjançant una tècnica ultrasonogràfica amb el transductor convex de 3.5 a 5.5 MHz, calculant la mitjana de tres mesures consecutives per a l'estudi. Es va calcular el gruix de la capa de greix de la fossa renal posterior a l'espai perirrenal dret (Figura 10), com ho van descriure Hirooka et al (264). Els nens i nenes es van col·locar en posició supina i es va moure la sonda per trobar la posició en què la superfície del ronyó era gairebé paral·lela a la pell. A continuació, es van realitzar exploracions longitudinals mitjançant un transductor lineal de 12 MHz. Es va mesurar el gruix des de la cara interna de la musculatura abdominal fins a la superfície del ronyó. El GR mesurat per ecografia es relaciona bé amb la mesura realitzada per tomografia computeritzada (264,265).

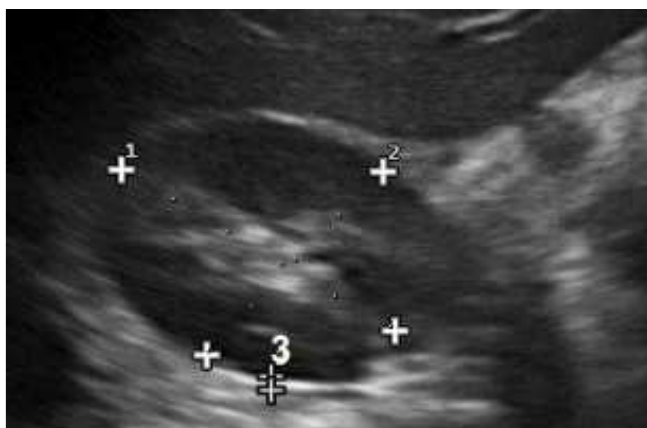


Figura 10: Gruix de greix renal. El gruix del greix perirrenal a la imatge s'indica entre els 2 cursors i es marca amb el número 3 (266).

Totes les mesures ecogràfiques es van prendre per un sol observador, el qual desconeixia les característiques clíniques i de laboratori dels participants. Els coeficients de variació intraobservacional per a les mesures ecogràfiques van ser inferiors al 6%.

3.6 DESCRIPCIÓ DEL PROCEDIMENT

3.6.1 Visites d'estudi

3.6.1.1 Visita basal

Durant una de les visites pediàtriques de rutina (Programa del nen sa) en els centres d'Atenció Primària de les ABS de Girona de referència, es van informar a les famílies sobre la realització de l'estudi, amb l'ajut del seu pediatre de família. Posteriorment aquelles famílies que van mostrar interès se'ls va trucar des de l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta per explicar l'estudi a les famílies i valorar l'acceptació de la participació, se'ls va facilitar informació sobre l'estudi, una fulla d'informació i un tríptic, i es va programar una visita a l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta per tal d'aportar la resta d'informació i consentir la participació en l'estudi.

La recollida de variables clíniques i d'ultrasonografia es van dur a terme mitjançant una visita d'inclusió, realitzada per un professional d'infermeria, a primera hora del matí i en estat de dejú dels infants. Es va informar als pares i mares sobre les característiques de l'estudi, la finalitat i les implicacions deixant el temps suficient per a la formulació de dubtes. En cas d'acceptar la participació en l'estudi se'ls va facilitar el document de consentiment informat de l'estudi i el consentiment informat del Biobanc (per tal de poder emmagatzemar les mostres aliquidades), amb temps suficient per a la lectura, resolució de dubtes i signatura.

Les variables demogràfiques i d'estil de vida necessàries per a la realització de l'estudi es van recollir mitjançant qüestionaris autoadministrables, que van omplir els pares i mares en el moment de la visita basal. Pel registre de dades personals i de contacte es va seguir el procés d'anonimització segons la llei de protecció de dades.

3.6.1.2 Visita de seguiment

Una vegada conclou la participació en la visita basal de l'estudi es va tornar a contactar per telèfon amb les famílies al cap de 4 anys. Es van citar als nens i nenes a una visita de seguiment, amb la posterior signatura d'un nou consentiment informat.

En aquesta visita es van tornar a mesurar les variables clíniques, d'ultrasonografia i d'estil de vida (alimentació i activitat física). També es va extreure una analítica sanguínia per tal de valorar l'evolució dels paràmetres estudiats en la visita basal. Es va realitzar amb els mateixos qüestionaris i la mateixa metodologia per tal de minimitzar biaixos.

3.6.2 Examen clínic

Les variables clíniques es van recollir durant la visita basal per personal d'infermeria entrenat, posterior a la signatura del consentiment informat i l'emplenament dels qüestionari de dades demogràfiques.

3.6.3 Extracció de sang

L'obtenció de la mostra sanguínia es va realitzar a tots els nens i nenes participants en l'estudi. Es va portar a terme durant la visita d'inclusió, entre les 08:00 i les 09:00 h del matí en estat de dejú. Totes les extraccions es van realitzar en un ambient tranquil, després d'haver aplicat crema anestèsica EMLA® a la pell, d'ús habitual en pediatria, 60 minuts abans de la punció. Es va realitzar una extracció sanguínia de 15 ml entre tubs d'hematologia i bioquímica. Es van analitzar les variables al laboratori de rutina (hemograma, bioquímica i immunologia-hormones).

Aquestes variables de laboratori es van processar en el Laboratori Clínic de l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta diàriament després de la inclusió de cada individu. El perfil analític va incloure: hemograma (inclòs neutròfils i limfòcits), glucosa, hemoglobina glicosilada, insulina, urea, creatinina, filtrat glomerular estimat, urat, colesterol total, HDL, LDL, TG, GOT, GPT, GGT, ferro, transferrina, índex de saturació de la transferrina, ferritina, TSH, T4 lliure, T3 lliure i PCRus.

Per al present estudi les variables principals processades al laboratori clínic van ser: neutròfils, limfòcits, HDL, TG, glucosa, insulina en sèrum i PCRus. Les altres variables mesurades van permetre valorar l'estat de salut del nen, tot aportant evidència als criteris d'inclusió o exclusió de l'estudi.

Per a la determinació de l'adiponectina d'APM, es va utilitzar la mostra de sèrum aliquidada prèviament, ja que aquesta determinació no es considera de rutina en el laboratori clínic.

3.6.4 Realització d'una seroteca

Es va realitzar una seroteca, per tal d'emmagatzemar les mostres i realitzar determinacions que no fossin de rutina del laboratori clínic, com en el cas de l'adiponectina d'APM. Per obtenir el sèrum es va recollir una mostra de sang, com a part de l'analítica realitzada, amb un tub Vacuette amb gel separador inert. Es va deixar reposar durant 15 minuts a 4°C, per a la formació del coàgul, i posteriorment es va centrifugar a 3000 rpm durant 15 minuts; finalment es va recollir el sèrum sobrenedant situat en la part superior del separador de gel.

Un cop obtingut el sèrum, es van fer alíquotes de 300-400 µl en microtubs d'1.5 ml, es van etiquetar amb el codi de l'estudi, la data i el tipus de mostra. Les alíquotes es van guardar congelades a -80°C en caixes preparades per l'emmagatzematge.

3.7 TRACTAMENT I ANÀLISI DE DADES

El registre de les dades es va dur a terme amb personal entrenat, en una base de dades mitjançant el programa informàtic Microsoft Office Access 2003. Per al tractament i anàlisi de les dades, es va utilitzar el paquet estadístic SPSS versió 20 (SPSS, version 21.0 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Per tal de determinar la distribució de les variables quantitatives, tant en la visita basal com en la visita de seguiment, es va realitzar el test de Kolmogorov-Smirnov. Totes aquelles que no van seguir una distribució normal (TG, insulina, HOMA-IR, PCRus i adiponectina d'APM) es van transformar matemàticament, efectuant el càlcul del logaritme. Els resultats descriptius de les variables que segueixen una distribució normal es van presentar amb la mitjana \pm DE de la mitjana, i les mostres que no van seguir una distribució normal es van presentar amb la Me (rang interquartílic) (RI). Per tal de valorar diferències entre les mitjanes del grup basal i de seguiment es va realitzar la prova t-Student. Les associacions entre les variables principals de l'estudi (PCRus, quocient NL i adiponectina d'APM) i els factors d'obesitat (IMC valor-z i PA) i de RCM (TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR) es van determinar mitjançant l'anàlisi de correlació de Pearson; per les variables que no seguien una distribució normal es va determinar mitjançant la correlació d'Spearman. Per estudiar l'efecte dels estils de vida, la població es va dividir en dos grups segons criteris més favorables (valors superiors a la Me, >P50) i menys favorables (valors inferiors a la Me, <P50) en la visita basal. Per valorar la puntuació relacionada amb l'alimentació es va utilitzar el valor del qüestionari "Kidmed" i per valorar la puntuació de l'activitat física es van aplicar els valors de METs. Per estudiar l'efecte dels estils de vida, es van estudiar en les associacions entre les variables principals i els factors d'obesitat i RCM en els grups amb criteris més favorables i menys favorables.

Es va determinar la interacció estadística entre les variables principals de l'estudi, els estils de vida i les variables d'obesitat i de RCM mitjançant un model lineal univariant. Posteriorment les associacions que presentaven interacció es van introduir en un model multivariant mitjançant l'anàlisi de regressió lineal múltiple.

3.8 CONSIDERACIONS ÈTIQUES

La mostra subjecte a estudi d'aquesta tesi prové d'una cohort de població general de nens i nenes sans/es d'edat escolar pertanyent al grup de recerca que tenia com objectiu estudiar determinants moleculars de la insulinoresistència en l'edat pediàtrica. La cohort de nens i nenes van ser reclutats en un entorn d'assistència primària a la regió de Girona i van ser avaluats al moment basal (durant els anys 2010-2014) i al seguiment 4 anys més tard (durant els anys 2014-2018) a l'Hospital Dr. Josep Trueta. El protocol va ser aprovat pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta (codis CEIC: 2009068 de 22/06/2009 i 2010056 de 26/04/2010). Es va recollir un consentiment informat, signat pels pares, mares o tutors legals de tots els nens i nenes participants. En tot moment 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 pediàtrics.

4. RESULTATS

4.1 ESTUDI DESCRIPTIU DE LA MOSTRA I LES VARIABLES ANALITZADES.

Per aquest estudi s'ha analitzat una mostra de 337 nens i nenes prepuberals sans d'ambdós sexes, procedents de la mostra d'estudi descrita prèviament, amb una edat basal de 8 ($7,9 \pm 1,2$) anys. D'aquests mateixos nens i nenes, un total de 145 van acceptar participar en la visita de seguiment (43% dels participants en l'estudi basal), realitzada al cap de 4 anys; l'edat mitjana en aquesta segona visita va ser de 12 ($12,1 \pm 1,4$) anys. No es van evidenciar diferències en les dades basals entre els que van participar en la visita de seguiment i els que no ho van fer.

Les característiques clíniques i analítiques, dels nens i nenes inclosos en la visita inicial/basal i de seguiment, es presenten a la taula 4.

Taula 4: Variables clíniques, analítiques, d'ultrasonografia i d'estils de vida dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145).

Variables de l'estudi	Visita basal (N=337)	Visita de seguiment	
	N	337	145
Variables clíniques			
Edat (anys)	7,9 ± 1,2	12,1 ± 1,4	<0,0001
Sexe (nenes, %)	50,4 %	51,6 %	NS
Pes (Kg)	34 ± 10	51 ± 16	<0,0001
Alçada (cm)	131 ± 10	154 ± 11	<0,0001
IMC (Kg/m ²)	18,3 ± 4,1	21 ± 5	<0,0001
IMC valor-z	0,30 ± 1,38	0,28 ± 1,34	NS
PA (cm)	64 ± 11	71 ± 13	<0,0001
TAS (mmHg)	106 ± 9	111 ± 11	<0,0001
TAD (mmHg)	61 ± 7	61 ± 7	NS
Variables de laboratori			
HDL (mg/dL)	57 ± (68-49)	60 ± (72-47)	NS
TG (mg/dL)	54 (75-40)	56 ± (78-42)	<0,0001
Insulina (mg/dL)	4,3 (7,2-2,0)	9,1 ± (12,6-6,3)	<0,0001
HOMA-IR (valor relatiu)	0,92 (1,51-0,34)	1,80 ± (2,5-1,30)	<0,0001
PCRus (mg/dL)	0,73 (2-0,3)		
Quocient NL (valor relatiu)	1,2 ± 0,5		
Adiponectina d'APM (mg/L)	6,9 (10,6-4,4)		
Variables d'ultrasonografia			
GR (mm)	0,11 ± 0,05	0,19 ± 0,03	<0,0001
Estils de vida Superior Me (%)			
Alimentació (PN)	8 (9-6)		
Activitat física (METs)	74,9 (92,7-56,2)		
Valoració de pubertat			
SI (Tanner ≥ 2)	9%		
NO (Tanner < 2)	91 %		

Dades no valorades!

IMC: Índex de massa corporal; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; GR: Greix renal; PN: Puntuació nutricional; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques, Tanner: Valoració de l'Escala de Tanner (índex de pubertat). Les dades es presenten com a mitjana (X)±desviació estàndard (DE) o Me ± RI. El P-valor s'ha calculat mitjançant el test T-Student.

Al comparar les variables basals amb les de seguiment, s'observa un increment dels valors dels paràmetres antropomètrics (pes i alçada; $p < 0,0001$), d'obesitat (IMC, IMC valor-z i PA; $p < 0,0001$), de RCM (TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR; $p < 0,0001$) (taula 4). Aquests canvis concorden amb les guies clíniques i els resultats publicats en relació amb el

desenvolupament infantil, a l'incrementar l'edat també s'eleva els valors de les variables d'obesitat i RCM, dins els paràmetres normals (267–272).

4.2 ESTUDI DESCRIPTIU EN FUNCIÓ DE L'ESTIL DE VIDA

4.2.1 Subgrups d'alimentació

Tal i com es pot observar a la taula 5, la mostra d'estudi s'ha dividit en 2 grups segons si presentaven una alimentació més favorable (valor superior a la Me; $Me > p50$; 8 PN) o menys favorable (valor inferior a la Me; $Me < p50$; 8 PN). En la taula es descriuen les variables demogràfiques (edat i sexe), antropomètriques (pes i alçada), d'obesitat (IMC, IMC valor-z i PA) de RCM (TAS, TAD, HDL, TG, insulina HOMA-IR i GR) i les variables principals de l'estudi (PCRus, quocient NL i adiponectina d'APM). La comparació de les mitjanes de les variables estudiades, segons el nivell d'alimentació (més favorable o menys favorable) de les variables basals i de seguiment als 4 anys, no evidencia diferències en les dades basals entre els nens i nenes que van participar en la visita de seguiment i els que no ho van fer. Aquesta anàlisi s'ha realitzat mitjançant un test t-Student (valor p de la taula 5).

Taula 5: Variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145), agrupades segons l'alimentació basal (més favorable / menys favorable).

	Visita basal (N=337)		Visita seguiment (N=145)					
	Alimentació basal (PN)		Alimentació basal (PN)		p ^a	p ^b	p ^c	p ^d
	Més favorable ^{a/c} Me > p50	Menys favorable ^{a/d} Me < p50	Més favorable ^{b/c} Me > p50	Menys favorable ^{b/d} Me < p50				
N	184	153	73	72				
Variables clíniques								
Edat (anys)	7,8±1,2	7,9±1,3	12±1,4	12,2±1,3	NS	NS		
Sexe (nenes, %)	53 %	47,1 %	51 %	49 %	NS	NS	NS	NS
Pes (Kg)	34 ± 10	35 ± 11	48 ± 16	55 ± 18	NS	NS	<0,0001	<0,0001
Alçada (cm)	130 ± 10	131 ± 10	154 ± 10	156 ± 12	NS	NS	<0,0001	<0,0001
IMC (Kg/m ²)	19,1 ± 3,9	19,9 ± 4,2	20 ± 4	22 ± 5	NS	NS	<0,0001	<0,0001
IMC valor-z	0,59 ± 1,36	0,84 ± 1,39	0,01 ± 1,16	0,57 ± 1,40	NS	NS	<0,0001	<0,0001
PA (cm)	63 ± 11	66 ± 12	70 ± 12	74 ± 15	NS	NS	<0,0001	<0,0001
TAS (mm Hg)	106 ± 9	106 ± 10	110 ± 11	114 ± 11	NS	NS	<0,0001	<0,0001
TAD (mm Hg)	60 ± 7	62 ± 8	60 ± 7	63 ± 7	NS	NS	NS	NS
Variables analítiques								
HDL (mg/dL)	59 ± 14	57 ± 14	63 ± 18	60 ± 17	NS	NS	NS	NS
TG (mg/dL)	50 (70-38)	58 (82-43)	50 ± (66-41)	64 ± (86-46)	0,006	NS	0,009	0,003
Insulina (mg/dL)	4,0 (6,6-0,5)	5,2 (8,3-2,1)	8,4 ± (11,4-4,9)	9,7 ± (13,7-6,8)	0,014	NS	<0,0001	<0,0001
HOMA-IR (valor relatiu)	0,8 (1,5-0,1)	1,1 (1,7-0,4)	1,7 ± (2,5-1)	2,0 ± (2,7-1,4)	0,015	NS	<0,0001	<0,0001
PCRus (mg/dL)	0,72 (1,75-0,2)	0,85(2,3-0,3)			0,026			
Quocient NL (valor relatiu)	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,6			NS			
Adiponectina d'APM (mg/L)	7,0 (10,6-4,4)	6,6 (9,9-4,1)			0,018			
Variables d'ultrasonografia								
GR (mm)	0,11 ± 0,03	0,12 ± 0,03	0,19 ± 0,05	0,19 ± 0,05	NS	NS	<0,0001	<0,0001
Valoració de pubertat								
SI (Tanner ≥ 2)	8,8 %	9,2 %			NS			
NO (Tanner < 2)	91,2 %	90,8 %			NS			

Dades no valorades[!].

IMC: Índex de massa corporal; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; GR: Greix renal; PN: Puntuació nutricional, Me: Mediana, Tanner: Valoració de l'Escala de Tanner (índex de pubertat). Els resultats es presenten en 2 grups d'alimentació (més favorable / menys favorable). Les dades es presenten com a X±DE o Me ± RI. El P-valor s'ha calculat mitjançant el test T-Student (variables numèriques) i Chi-quadrat de Pearson (variables categòriques).

Al comparar el valor obtingut al separar la mostra basal per subgrups d'acord amb l'alimentació més favorable (Me>p50; 8 PN) i menys favorable (Me<p50; 8 PN), tal i com està descrit a la taula 5, no s'observa un increment dels paràmetres antropomètrics ni d'obesitat, es pot observar un increment per a les variables de RCM (TG, insulina i HOMA-IR; totes entre p=0,015 i p=0,006). La comparació entre el valor obtingut al separar la mostra de seguiment per subgrups d'acord amb l'alimentació més favorable (Me>p50; 8 PN) i menys favorable (Me<p50; 8 PN), tal i com està descrit a la taula 5, no s'observa cap increment dels paràmetres antropomètrics, d'obesitat

o de RCM. Al comparar les variables basals amb les de seguiment, el valor obtingut al separar la mostra per subgrups d'acord amb l'alimentació més favorable ($Me > p50$; 8 PN), tal i com està descrit a la taula 5, s'observa un increment dels paràmetres antropomètrics, incloent pes i alçada ($p^c < 0,0001$), d'obesitat, incloent IMC i PA ($p^c < 0,0001$), de RCM (TAS, TG, insulina, HOMA-IR i GR; totes entre $p^c = 0,009$ i $p < 0,0001$, comparant les variables basals amb les de seguiment, pel subgrup d'alimentació menys favorable ($Me < p50$; 8 PN), tal i com està descrit a la taula 5, s'observa un increment dels paràmetres antropomètrics incloent pes i alçada ($p^d < 0,0001$), d'obesitat incloent IMC i PA ($p^d < 0,0001$) de RCM (TAS, TG, insulina, HOMA-IR i GR, totes entre $p^d = 0,003$ i $p < 0,0001$), tot i la influència de l'alimentació, aquests canvis concorden amb les guies clíniques i l'evidència científica publicada en relació amb el desenvolupament infantil, a l'incrementar l'edat també s'eleva els valors de les variables d'obesitat i RCM, dins els paràmetres normals (267–272).

4.2.2 Subgrups d'activitat física

Com es pot observar a la taula 6, la mostra d'estudi s'ha dividit en 2 grups segons si presentaven una activitat física més favorable ($Me > p50$; 74,9 METs) o menys favorable ($Me < p50$; 74,9 METs). En la taula es descriuen les variables demogràfiques (edat i sexe), antropomètriques (pes i alçada), d'obesitat (IMC, IMC valor-z i PA), de RCM (TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR) i les variables principals de l'estudi (PCRus, quocient NL i adiponectina d'APM). La comparació de les mitjanes segons el nivell d'activitat física (més favorable o menys favorable), de les variables basals i de seguiment als 4 anys, sense evidenciar diferències en les dades basals entre els nens i nenes que van participar en la visita de seguiment i els que no ho van fer. S'ha realitzat mitjançant un test t-Student (valor p de la taula 6).

Taula 6: Variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145), agrupades segons l'activitat física basal (més favorable / menys favorable).

	Visita basal (N=337)		Visita seguiment (N=145)					
	Activitat física basal (METs)		Activitat física basal (METs)		p ^a	p ^b	p ^c	p ^d
	Més favorable ^{a/c} Me>p50	Menys favorable ^{a/d} Me<p50	Més favorable ^{b/c} Me>p50	Menys favorable ^{b/d} Me<p50				
N	184	153	73	72				
Variables clíniques								
Edat (anys)	7,9±1,2	7,9±1,3	12,1±1,3	12,1±1,4	NS	NS		
Sexe (nenes, %)	52,4 %	48,2 %	52 %	47,8 %	NS	NS	NS	NS
Pes (Kg)	34 ± 11	34 ± 10	49 ± 15	54 ± 19	NS	NS	<0,0001	<0,0001
Alçada (cm)	131 ± 10	131 ± 10	154 ± 10	156 ± 12	NS	NS	<0,0001	<0,0001
IMC (Kg/m ²)	20 ± 4	20 ± 4	20 ± 4	22 ± 6	NS	NS	<0,0001	<0,0001
IMC valor-z	0,68 ± 1,38	0,74 ± 1,39	0,10 ± 1,09	0,48 ± 1,49	NS	NS	<0,0001	<0,0001
PA (cm)	65 ± 12	65 ± 11	70 ± 11	74 ± 16	NS	NS	<0,0001	<0,0001
TAS (mmHg)	106 ± 9	106 ± 9	111 ± 11	113 ± 11	NS	NS	<0,0001	<0,0001
TAD (mmHg)	61 ± 8	61 ± 7	61 ± 7	62 ± 7	NS	NS	NS	0,009
Variables de laboratori								
HDL (mg/dL)	59 ± 13	58 ± 14	61 ± 17	61 ± 17	NS	NS	NS	NS
TG (mg/dL)	54 (75-38)	55 (76-42)	51 ± (71-42)	63 ± (85-46)	NS	NS	0,004	0,014
Insulina (mg/dL)	4,6 (7,4-2)	4,2 (7,1-1,3)	8,9 ± (12,3-6,4)	9,3 ± (13,3-5,6)	NS	NS	<0,0001	<0,0001
HOMA-IR (valor relatiu)	0,91 (1,61-0,47)	0,69 (1,51-0,24)	1,8 ± (2,5-1,4)	1,9 ± (2,9-1,2)	NS	0,047	<0,0001	<0,0001
PCRus (mg/dL)	0,73 (2,45-0,3)	0,7 (1,75-0,3)			NS			
Quocient NL (valor relatiu)	1,34 ± 0,59	1,31 ± 0,55			NS			
Adiponectina d'APM (mg/L)	7,3 (10,9-4,6)	6,7 (10,5-4,1)			NS			
Variables d'ultrasonografia								
GR (mm)	0,11 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,19 ± 0,04	0,21 ± 0,05	NS	NS	<0,0001	<0,0001
Valoració de pubertat								
SI (Tanner ≥ 2)	8,4 %	9,5 %			NS			
NO (Tanner < 2)	91,6 %	90,5 %			NS			

Dades no valorades¹.

IMC: Índex de massa corporal; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; Quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; GR: Greix renal; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques, Me: Mediana, Tanner: Valoració de l'Escala de Tanner (índex de pubertat). Els resultats es presenten en 2 grups d'activitat física (més favorable / menys favorable). Les dades es presenten com a X ± DE o Me ± RI. El P-valor s'ha calculat mitjançant el test T-Student (variables numèriques) i Chi-quadrat de Pearson (variables categòriques).

Al comparar el valor obtingut al separar la mostra basal per subgrups d'acord amb l'activitat física més favorable (Me>p50; 74,9 METs) i menys favorable (Me<p50; 74,9 METs), tal i com està descrit a la taula 6, no s'observa cap increment dels paràmetres antropomètrics, d'obesitat o de RCM. Observant el valor obtingut al separar la mostra de seguiment per subgrups d'acord amb l'activitat física més favorable (Me>p50; 74,9 METs) i menys favorable (Me<p50; 74,9 METs), segons la descripció de la taula 6, s'observa un increment d'un paràmetres de RCM (HOMA-IR; p^b=0,047).

Al comparar les variables basals amb les de seguiment, el valor obtingut al separar la mostra per subgrups d'acord amb l'activitat física més favorable ($Me > p50$; 74,9 METs), a la taula 6 s'observa un increment dels paràmetres antropomètrics, incloent pes i alçada ($p^c < 0,0001$), d'obesitat, incloent IMC i PA ($p^c < 0,0001$), de RCM (TAS, TG, insulina, HOMA-IR i GR; totes entre $p^c = 0,004$ i $p < 0,0001$), al comparar les variables basals amb les de seguiment, pel subgrup d'activitat física menys favorable ($Me < p50$; 74,9 METs), tal i com està descrit a la taula 6, s'observa un increment dels paràmetres antropomètrics incloent pes i alçada ($p^d < 0,0001$), d'obesitat incloent IMC i PA ($p^d < 0,0001$), de RCM (TAS, TAD, TG, insulina, HOMA-IR i GR, totes entre $p^d = 0,014$ i $p < 0,0001$), tot i la influència de l'alimentació, aquests canvis concorden amb les guies clíniques i l'evidència científica publicada en relació amb el desenvolupament infantil, a l'incrementar l'edat també s'eleva els valors de les variables d'obesitat i RCM, dins els paràmetres normals (267–272).

4.3 CORRELACIÓ ENTRE LA CONCENTRACIÓ SÈRICA DE PCRus I ELS FACTORS D'OBESITAT I DE RISC CARDIOMETABÒLIC.

4.3.1. Correlació entre PCRus basal i factors de risc basals i seguiment

S'ha examinat la correlació entre la concentració sèrica de la PCRus basal i les diverses variables clíniques i analítiques basals relacionades amb l'obesitat (IMC valor-z i PA), el RCM (TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR), el quocient NL i l'adiponectina d'APM, en infants amb una edat mitjana de 8 ($7,9 \pm 1,2$) anys. Addicionalment també s'ha estudiant la capacitat predictora de la concentració sèrica de la PCRus basal sobre els valors dels paràmetres d'obesitat i RCM a la mostra de nens i nenes al cap de 4 anys de seguiment, amb una edat mitjana de 12 ($12,1 \pm 1,4$) anys (taula 7).

Taula 7: Correlació entre la concentració sèrica de la PCRus basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145).

Log ₁₀ PCRus basal mg/L	Visita basal		Visita de	
	r	p	r	p
N	337		145	
Variables clíniques				
IMC (valor z)	0,486	<0,0001	0,412	<0,0001
PA (cm)	0,459	<0,0001	0,384	<0,0001
TAS (mmHg)	0,144	0,009	0,314	<0,0001
TAD (mmHg)	0,170	0,002	0,256	<0,0001
Variables analítiques				
HDL (mg/dL)	-0,291	<0,0001	-0,344	<0,0001
Log ₁₀ TG mg/dL	0,253	<0,0001	0,282	0,001
Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL)	0,264	<0,0001	0,304	<0,0001
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	0,264	<0,0001	0,286	<0,0001
Quocient NL (valor relatiu)	0,327	<0,0001		
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	0,096	Ns		
Variables d'ultrasonografia				
GR (mm)	0,224	<0,0001	0,137	Ns

Dades no valorades[!].

PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; Quocient NL: quocient neutròfils/limfòcits; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; GR: Greix renal. Resultats obtinguts mitjançant Correlació de Pearson i correlació d'Spearman^{||}.

En la mostra basal, s'observa que la PCRus s'associa positivament amb els paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent IMC valor-z, PA, TAS i TAD, TG, insulina, HOMA-IR i GR (tots entre $r=0,144$ i $0,486$; $p=0,009$ i $<0,0001$) i negativament amb el colesterol HDL ($r=-0,291$; $p<0,0001$). També presenta associació positiva amb el quocient NL ($r=0,327$; $p<0,0001$) i no s'observa relació amb l'adiponectina d'APM.

Per estudiar la capacitat predictora de la PCRus es realitza la correlació entre la concentració sèrica de la PCRus basal amb els paràmetres d'obesitat i de RCM recollits en la visita de seguiment. A la taula 7 s'indica que la PCRus basal s'associa positivament amb les variables d'obesitat i de RCM incloent IMC valor-z, PA, TAS, TAD, insulina, HOMA-IR (tots entre $r=0,256$ i $0,412$; $p=0,001$ i $<0,0001$) i negativament amb el colesterol HDL ($r=-0,344$; $p<0,0001$).

Els resultats mostren que la PCRus, als 8 anys d'edat, es mostra com un possible indicador predictiu d'obesitat i RCM en els mateixos infants als 12 anys d'edat.

4.3.2 Estils de vida com a moduladors de les correlacions entre la PCRus i els factors d'obesitat i de risc cardiometabòlic.

4.3.1.1 Modulació de l'alimentació

Per determinar si les correlacions prèviament realitzades entre la PCRus basal i els paràmetres d'obesitat i de RCM es troben modulades pels estils de vida basals, s'ha dividit la mostra pels valors de la Me (p50; 8 PN) del valor de la PN. Seguidament s'ha examinat l'associació de la concentració sèrica de la PCRus basal i les diverses variables clíniques i analítiques, de la visita de seguiment, relacionades amb l'obesitat i el RCM (IMC valor-z, PA, TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR), el quocient NL i l'adiponectina d'APM en aquests subgrups (taula 8).

Taula 8: Correlacions entre la concentració sèrica de la PCRus basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145), agrupats segons l'alimentació basal (més favorable / menys favorable).

	Visita basal (N = 337)				Visita seguiment (N=145)			
	Alimentació basal (PN)				Alimentació basal (PN)			
	Més favorable Me> p50		Menys favorable Me< p50		Més favorable Me> p50		Menys favorable Me< p50	
N	184		153		73		72	
Log ₁₀ PCRus Basal mg/L	r	p	r	p	r	p	r	p
Variables clíniques								
IMC (valor z)	0,445	<0,0001	0,509	<0,0001	0,330	0,002	0,497	<0,0001
PA (cm)	0,415	<0,0001	0,476	<0,0001	0,251	0,018	0,537	<0,0001
TAS (mmHg)	0,121	Ns	0,150	Ns	0,351	0,001	0,253	0,048
TAD (mmHg)	0,098	Ns	0,123	Ns	0,233	0,029	0,276	0,030
Variables analítiques								
HDL (mg/dL)	-0,262	<0,0001	-0,298	<0,0001	-0,338	0,001	-0,381	0,003
Log ₁₀ TG (mg/dL)	0,243	0,001	0,230	0,004	0,280	0,009	0,256	0,05
Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL)	0,303	<0,0001	0,191	0,018	0,369	<0,0001	0,288	0,030
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	0,299	<0,0001	0,195	0,016	0,354	0,001	0,277	0,034
Quocient NL (valor relatiu)	0,287	<0,0001	0,361	<0,0001				
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	-0,019	Ns	0,057	Ns				
Variables d'ultrasonografia								
GR (mm)	0,169	0,026	0,284	<0,0001	0,015	Ns	0,240	Ns

Dades no valorades[!].

PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; Quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; GR: Greix renal; PN: Puntuació nutricional, Me: Mediana. Els resultats es presenten en 2 grups d'alimentació (més favorable / menys favorable). Resultats obtinguts mitjançant Correlació de Pearson i correlació d'Spearman^{||}.

A la mostra basal, en el subgrup que presenta una alimentació basal més favorable (Me>p50; 8 PN), la PCRus s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent IMC valor-z, PA, TG, insulina, HOMA-IR i GR (tots entre r=0,121 i 0,445; p=<0,03 i <0,0001) i negativament amb el colesterol HDL (r=-0,262; p<0,0001), també presenta una associació positiva amb el quocient NL (r=0,287; p<0,0001). En el subgrup que presenta una alimentació basal menys favorable (Me<p50; 8 PN), la PCRus s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent IMC valor-z, PA, TG, Insulina, HOMA-IR i GR (tots entre r=0,123 i 0,509; p=<0,05 i <0,0001) i de forma negativa amb el colesterol HDL (r=-0,298; p<0,0001), també s'observa una associació positiva amb el quocient NL (r=0,361; p< 0,0001).

En el seguiment, es pot observar que en el subgrup que presenta una alimentació basal més favorable ($Me > p50$; 8 PN), la PCRus basal s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent IMC valor-z, PA, TAS, TAD, TG, insulina i HOMA-IR (tots entre $r=0,015$ i $0,369$; $p=0,02$ i $<0,0001$) i de forma negativa amb el colesterol HDL ($r=-0,338$; $p<0,0001$). En el subgrup que presenta una alimentació basal menys favorable ($Me < p50$; 8 PN), la PCRus basal s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent IMC valor-z, PA, TAS, TAD, TG, Insulina, HOMA-IR (tots entre $r=0,249$ i $0,537$; $p=<0,05$ i $<0,0001$) i de forma negativa amb el colesterol HDL ($r=-0,381$; $p=0,003$).

Segons els resultats exposats, l'alimentació no presenta una capacitat de modulació en la relació de la PCRus i els paràmetres d'obesitat i RCM ni als 8 anys ni als 12 anys, per tant la relació de la PCRus amb l'obesitat i els paràmetres de RCM és independent de l'alimentació.

4.3.1.2 Modulació de l'activitat física

Per determinar si les correlacions prèviament realitzades entre la PCRus basal i els paràmetres d'obesitat i de RCM es troben modulades per l'estil de vida més o menys favorable dels nens i nenes, s'ha dividit la mostra pels valors de la Me ($p50$) de la puntuació de l'activitat física que realitzen. Seguidament s'ha examinat l'associació de la concentració sèrica de la PCRus basal i les diverses variables clíniques i analítiques, de la visita de seguiment, relacionades amb l'obesitat i el RCM (IMC valor-z, PA, TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR), el quocient NL i l'adiponectina d'APM en aquests subgrups (taula 9).

Taula 9: Correlacions entre la concentració sèrica de la PCRus basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145), agrupats segons l'activitat física basal (més favorable / menys favorable).

	Visita basal (N = 337)				Visita seguiment (N=145)			
	Activitat física basal (METs)				Activitat física basal (METs)			
	Més favorable Me>p50		Menys favorable Me<p50		Més favorable Me >p50		Menys favorable Me<p50	
N	184		153		73		72	
Log ₁₀ PCRus Basal mg/L	r	p	r	p	r	p	r	p
Variables clíniques								
IMC (valor z)	0,508	<0,0001	0,473	<0,0001	0,245	Ns	0,605	<0,0001
PA (cm)	0,489	<0,0001	0,435	<0,0001	0,218	Ns	0,545	<0,0001
TAS (mmHg)	0,103	Ns	0,114	Ns	0,272	0,016	0,396	0,001
TAD (mmHg)	0,152	Ns	0,090	Ns	0,187	Ns	0,348	0,003
Variables analítiques								
HDL (mg/dL)	-0,283	<0,0001	-0,309	<0,0001	-0,237	0,038	-0,496	<0,0001
Log ₁₀ TG (mg/dL)	0,236	0,002	0,278	<0,0001	0,106	Ns	0,537	<0,0001
Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL)	0,309	<0,0001	0,216	0,005	0,298	0,008	0,373	0,002
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	0,310	<0,0001	0,214	0,005	0,269	0,018	0,364	0,002
Quocient NL	0,292	<0,0001	0,360	<0,0001				
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	-0,042	Ns	0,038	Ns				
Variables d'ultrasonografia								
GR (mm)	0,199	0,010	0,267	0,001	-0,141	Ns	0,493	<0,0001

Dades no valorades[†].

PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; Quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; GR: Greix renal; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques, Me: Mediana. Els resultats es presenten en 2 grups d'activitat física (més favorable / menys favorable). Resultats obtinguts mitjançant Correlació de Pearson i correlació d'Spearman^{||}.

A la mostra basal, en el subgrup que presenta una activitat física més favorable (Me>p50), la PCRus s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent IMC valor-z, PA, TG, insulina, HOMA-IR i GR (tots entre r=0,199 i 0,508; p=<0,02 i <0,0001) i de forma negativa amb el colesterol HDL (r=-0,283; p<0,0001), també presenta una associació positiva amb el quocient NL (r=0,292; p<0,0001). En el subgrup que presenta una activitat física basal menys favorable (Me<p50), la PCRus s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent IMC valor-z, PA, TG, Insulina, HOMA-IR i GR (tots entre r=0,214 i 0,473; p=<0,005 i <0,0001) i de forma negativa amb el colesterol HDL (r=-0,309; p<0,00001), d'altra banda s'observa una associació positiva amb el quocient NL (r=0,360; p<0,0001).

En el seguiment, en el subgrup que presenta una activitat física basal més favorable ($Me > p50$), es pot observar que la PCRus basal s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent TAS, insulina i HOMA-IR (tots entre $r=0,269$ i $0,298$; $p=0,008$ i $0,018$) i de forma negativa amb el colesterol HDL ($r=-0,237$; $p<0,038$). En el subgrup que presenta una activitat física basal menys favorable ($Me < p50$), la PCRus s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent IMC valor-z, PA, TAS, TAD, TG, insulina, HOMA-IR i GR (tots entre $r=0,364$ i $0,605$; $p<0,003$ i $<0,0001$) i de forma negativa amb el colesterol HDL ($r=-0,496$; $p<0,0001$).

La concentració sèrica de PCRus manté les fortes relacions amb els paràmetres d'obesitat i RCM tant en la visita basal com en el seguiment als 4 anys. Es pot observar que l'activitat física no modula l'associació de la PCRus i els paràmetres d'obesitat i RCM basals. En la visita de seguiment s'aprecia un efecte modulador de l'activitat física en l'efecte predictiu de la PCRus basal amb paràmetres d'obesitat (IMC valor-z i PA), de RCM (TAD i TG) i de GR, als 4 anys de seguiment.

A causa del possible efecte modulador de l'activitat física i amb l'objectiu de confirmar la interacció, entre l'activitat física i la PCRus basals sobre les variables d'obesitat i de RCM al cap de 4 anys, es presenten els coeficients d'interacció a la taula 10.

Taula 10: Coeficients d'interacció entre la concentració sèrica de la PCRus basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb els paràmetres d'obesitat i de RCM de seguiment, com a variables dependents.

	Visita de seguiment										
	IMC (valor-z)		PA (cm)		TAD (mmHg)		Log ₁₀ TG (mg/dL)		GR (mm)		
	B	p	B	p	B	p	B	p	B	p	
Visita basal											
Log ₁₀ PCRus (mg/L)	23,744	<0,0001	20,501	<0,0001	6,806	0,010	9,253	0,003	2,279	0,134	
Activitat física (METs)	0,023	0,881	0,298	0,459	0,276	0,600	2,099	0,150	0,720	0,376	
Log₁₀ PCRus (mg/L) x Activitat física	5,690	0,018	2,879	0,144	0,817	0,368	5,299	0,023	7,378	0,008	

PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAD: Tensió arterial diastòlica; TG: Triglicèrids; GR: Greix renal; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques. Resultats obtinguts mitjançant model lineal general univariant.

El producte de la concentració sèrica de PCRus i l'activitat física basals interacciona de forma significativa amb paràmetres d'obesitat i de RCM del seguiment (taula 10), incloent IMC valor-z, TG i GR (tots entre B=5,299 i 7,378; $p=0,008$ i $0,023$). Es confirma així la interacció entre la concentració sèrica de la PCRus i l'activitat física en la predicció dels valors de IMC valor-z, TG i GR als 12 anys d'edat.

Es mostren gràficament (gràfics de dispersió) les correlacions entre la PCRus i l'IMC valor-z, els TG i el GR dividits segons el valor de la Me de l'activitat física (figura 11).

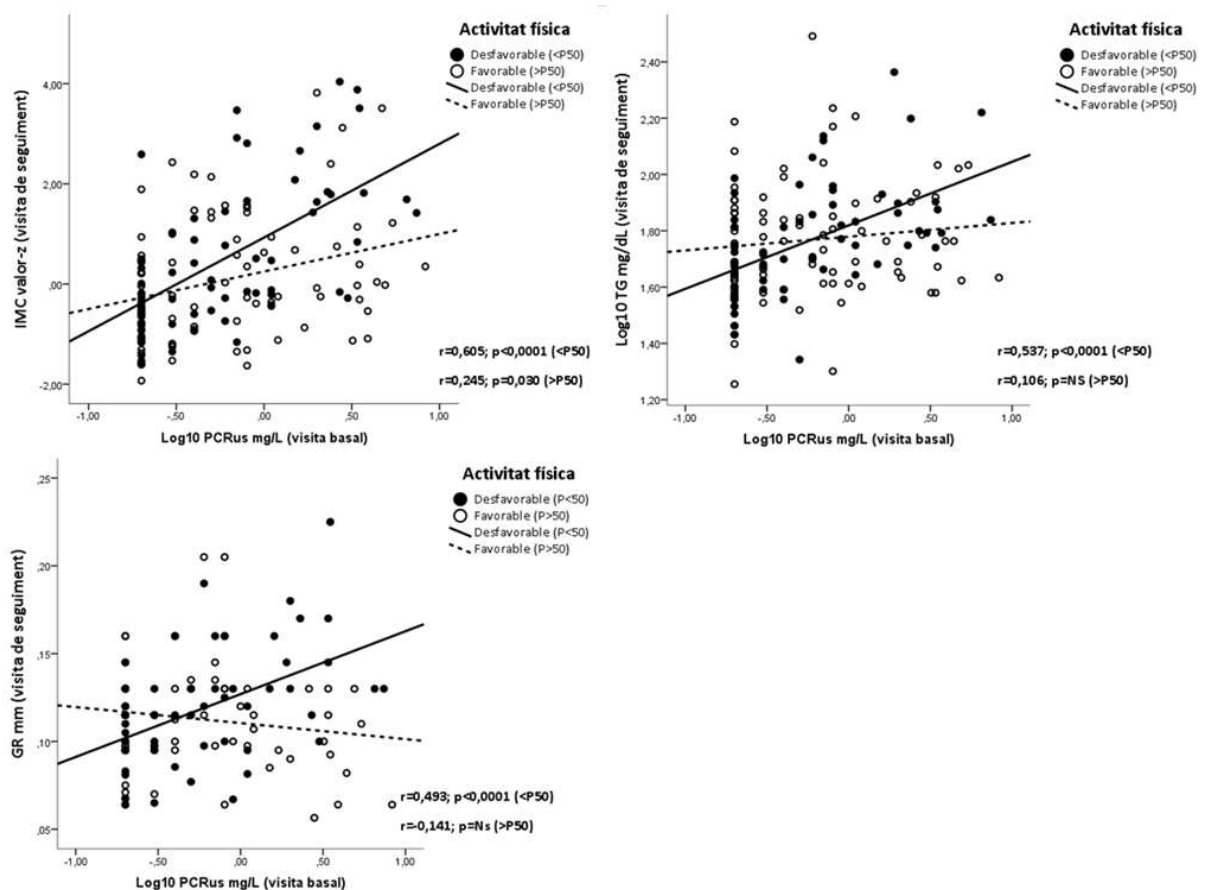


Figura 11: Gràfiques de dispersió on es mostra la correlació entre la concentració sèrica de la PCRus basal amb el valor de l'IMC valor-z, TG i GR de seguiment en la mostra d'estudi segons grups d'activitat física.

PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; TG: Triglicèrids; GR: Greix renal. Els punts negres i la recta de regressió contínua representen els subjectes amb una activitat física menys favorable (Me<p50; 74,9 METs). Els punts blancs i la recta de regressió discontinua de representen els subjectes amb una activitat física més favorable (Me>p50; 74,9 METs).

La concentració sèrica de PCRus basal s'associa positivament amb el valor de IMC valor-z i TG del seguiment en els dos subgrups d'activitat física, on s'observa una associació més potent en el grup d'activitat física menys favorable (Me<p50; 74,9 METs). Així mateix, la PCRus basal s'associa positivament amb la mesura de GR al seguiment en el grup d'activitat física menys favorable i negativa en el grup d'activitat física més favorable (observant-se una interacció entre els dos grups) i una associació més potent en el grup d'activitat física menys favorable.

Per estudiar si l'associació de la PCRus basal amb l'IMC, el PA, la concentració sèrica de TG i la mesura de GR al seguiment, és independent de les variables confusores conegudes (IMC: edat, sexe i PA; PA: edat, sexe i IMC; TG: edat, sexe, IMC, PA i HOMA-IR; GR: edat, sexe, IMC i PA), per als grups d'activitat física (més favorable i menys favorable), s'ha realitzat una anàlisi multivariant amb l'IMC, el PA, la concentració sèrica de TG i la mesura de GR mesurades en el seguiment com a variables dependents i el valor de la PCRus basal com a variable independent. Els resultats es presenten en els 2 grups d'activitat física basal (més favorable / menys favorable) (taula 11).

Taula 11: Models lineals multivariants, agrupats segons l'activitat física basal (més favorable / menys favorable), amb la concentració sèrica de la PCRus basal com a variable independent i els paràmetres d'obesitat i de RCM de seguiment, com a variables dependents.

	Activitat física basal (METs)			
	Més favorable Me > p50		Menys favorable Me < p50	
Visita de seguiment				
Variable dependent: IMC Kg/m²	B	p	B	p
Visita basal				
Edat (anys)	-0,249	0,001	--	--
PA (cm)	0,962	<0,0001	0,632	<0,0001
Log ₁₀ PCRus (mg/L)	--	--	0,333	<0,0001
R2	0,715		0,674	
Excloses: sexe, Tanner.				
Visita de seguiment				
Variable dependent: Log₁₀ TG mg/dL	B	p	B	p
Visita basal				
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	0,448	<0,0001	--	--
Log ₁₀ PCRus (mg/L)	--	--	0,537	<0,0001
R2	0,190		0,277	
Excloses: edat, sexe, IMC, PA, Tanner.				
Visita de seguiment				
Variable dependent: GR (mm)	B	p	B	p
Visita basal				
IMC (Kg/m ²)	--	--	0,422	0,001
PA (cm)	0,582	<0,0001	--	--
Log ₁₀ PCRus (mg/L)	--	--	0,277	0,005
R2	0,295		0,351	
Excloses: edat, sexe, Tanner.				

IMC: Índex de massa corporal; TG: Triglicèrids; GR: greix renal; PA: Perímetre abdominal; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques, Me: Mediana, Tanner: Valoració de l'Escaleta de Tanner (índex de pubertat). Els resultats es presenten en 2 grups d'activitat física (més favorable i menys favorable).

En la taula 11 s'observa que després d'ajustar per les variables confusores la PCRus basal no es comporta com una variable predictora del valor de IMC, els TG i el GR al seguiment, en el subgrup basal d'activitat física més favorable (Me > p50; 74,9 METs).

La PCRus basal prediu (B=0,333; p<0,0001) el valor de IMC, juntament amb la PA (B=0,632; p<0,0001), en el subgrup basal d'activitat física menys favorable (Me < p50; 74,9 METs). De forma conjunta la PCRus i el PA basals expliquen de forma independent un 67,4 % de la variància de l'IMC en el seguiment.

La PCRus basal esdevé una variable predictora ($B=0,537$; $p<0,0001$) de la concentració sèrica de TG al seguiment, en el subgrup basal d'activitat física menys favorable ($Me<p50$; 74,9 METs). La PCRus basal explica de forma independent un 27,7 % de la variança dels TG al seguiment. Finalment la PCRus basal també prediu ($B= 0,277$; $p=0,005$) l'increment de GR, juntament amb l'IMC ($B=0,422$; $p=0,001$), en el subgrup basal d'activitat física menys favorable ($Me<p50$; 74,9 METs). De forma conjunta la PCRus i l'IMC expliquen de forma independent un 35,1 % de la variança del GR.

Segons el resultat del model multivariant, els nens i nenes que tenen a la visita basal una PCRus més elevada i presenten una activitat física menys favorable ($Me<p50$; 74,9 METs) del grup estudiat presenten més risc d'incrementar l'IMC, PA, TG i GR en el seguiment.

Valorant els resultats en l'estudi basal, la concentració sèrica de la PCRus mesurada en nens i nenes als 8 anys d'edat s'associa amb paràmetres d'obesitat i de RCM, mesurades en el mateix moment. En relació al possible efecte predictor, la PCRus mesurada en el moment basal es relaciona amb l'obesitat i el RCM als $12 \pm 1,4$ anys d'edat. Valorant l'efecte modulador de l'alimentació i l'activitat física, la PCRus basal manté un fort efecte predictor d'obesitat i RCM independentment de la influència de l'alimentació, en canvi es fa evident l'efecte modulador de l'activitat física en la relació amb la PCRus basal amb paràmetres d'obesitat i RCM en el seguiment.

4.4 CORRELACIÓ ENTRE EL QUOCIENT NL I ELS FACTORS D'OBESITAT I DE RISC CARDIOMETABÒLIC

4.4.1 Correlació entre el quocient NL basal i factors de risc basals i de seguiment

S'ha examinat la correlació entre el quocient NL i les diverses variables clíniques i analítiques basals relacionades amb l'obesitat (IMC valor-z i PA), el RCM (TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR), la PCRus i l'adiponectina d'APM, en infants amb edat mitjana de 8 ($7,9 \pm 1,2$) anys. Addicionalment també s'ha estudiant la capacitat predictora del quocient NL basal amb els paràmetres d'obesitat i RCM en el seguiment, amb una edat mitjana de 12 ($12,1 \pm 1,4$) anys (taula 12).

Taula 12: Correlació entre el quocient NL basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145).

Quocient NL (valor relatiu)	Visita basal		Visita seguiment	
	r	p	r	p
N	337		145	
Variabls clíniques				
IMC (valor z)	0,091	Ns	0,054	Ns
PA (cm)	0,115	0,037	0,072	Ns
TAS (mmHg)	0,139	0,011	0,093	Ns
TAD (mmHg)	0,127	0,021	0,044	Ns
Variabls analítiques				
HDL (mg/dL)	-0,164	0,003	-0,093	Ns
Log ₁₀ TG (mg/dL)	0,101	Ns	0,023	Ns
Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL)	0,061	Ns	0,093	Ns
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	0,049	Ns	0,067	Ns
Log ₁₀ PCRus (mg/L)	0,327	<0,0001		
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	0,170	Ns		
Variabls d'ultrasonografia				
GR (mm)	0,153	0,006	-0,069	Ns

Dades no valorades[!].

Quocient NL: quocient neutròfils/limfòcits; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; GR: Greix renal. Resultats obtinguts mitjançant Correlació de Pearson i correlació d'Spearman^{||}.

En la mostra basal, s'observa que el quocient NL s'associa positivament amb els paràmetres d'obesitat i de RCM incloent PA, TAS, TAD i GR (tots entre $r=0,115$ i $0,153$; $p=0,037$ i $0,006$) i negativament amb el colesterol HDL ($r=-0,164$; $p<0,003$). També presenta associació positiva amb la PCRus ($r=0,327$; $p<0,0001$). Així mateix, el quocient NL no presenta una capacitat predictora per l'obesitat i el RCM al no establir associacions significatives entre el quocient NL i les variables d'estudi als 4 anys de seguiment.

4.4.2 Estils de vida com a moduladors de les correlacions entre el quocient NL i els factors d'obesitat i de risc cardiometabòlic.

4.4.1.1 Modulació de l'alimentació

Per determinar si les correlacions prèviament realitzades entre el quocient NL basal i els paràmetres d'obesitat i de RCM es troben modulades pels estils de vida basals, s'ha dividit la mostra pels valors de la Me (p50; 8 PN) del valor de la PN. Seguidament s'ha examinat l'associació entre el quocient NL basal i les diverses variables clíniques i analítiques, de la visita de seguiment, relacionades amb l'obesitat i el RCM (IMC valor-z, PA, TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR), la PCRus i l'adiponectina d'APM en aquests subgrups (taula 13).

Taula 13: Correlacions entre el quocient NL basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145), agrupats segons l'alimentació basal (més favorable / menys favorable).

	Visita basal (N = 337)				Visita seguiment (N=145)			
	Alimentació basal (PN)				Alimentació basal (PN)			
	Més favorable Me>p50		Menys favorable Me<p50		Més favorable Me>p50		Menys favorable Me<p50	
N	184		153		73		72	
Quocient NL basal (valor relatiu)	r	p	r	p	r	p	r	p
Variables clíniques								
IMC (valor z)	0,047	NS	0,128	NS	-0,094	NS	0,211	NS
PA (cm)	0,046	NS	0,180	0,027	-0,132	NS	0,285	0,025
TAS (mmHg)	0,126	NS	0,159	NS	-0,049	NS	0,257	0,044
TAD (mmHg)	0,075	NS	0,070	NS	-0,128	NS	0,220	NS
Variables analítiques								
HDL (mg/dL)	-0,074	NS	-0,260	0,001	0,022	NS	-0,247	NS
Log ₁₀ TG (mg/dL) ^{II}	0,118	NS	0,058	NS	0,037	NS	-0,004	NS
Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL) ^{II}	0,042	NS	0,064	NS	0,011	NS	0,188	NS
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu) ^{II}	0,029	NS	0,053	NS	-0,008	NS	0,159	NS
Log ₁₀ PCRus (mg/L)	0,287	<0,0001	0,361	<0,0001				
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	-0,011	Ns	0,151	Ns				
Variables d'ultrasonografia								
GR (mm)	0,076	NS	0,249	0,002	-0,246	NS	0,083	NS

Dades no valorades^I.

IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; GR: Greix renal; PN: Puntuació nutricional, Me: Mediana. Els resultats es presenten en 2 grups d'alimentació (més favorable / menys favorable). Resultats obtinguts mitjançant Correlació de Pearson i correlació d'Spearman^{II}.

A la mostra basal, en el subgrup que presenta una alimentació basal més favorable (Me>p50; 8 PN), el quocient NL només es relaciona de forma positiva amb la PCRus (r=0,287; p<0,0001). En el subgrup que presenta una alimentació menys favorable (Me<p50; 8 PN), el quocient NL s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i risc metabòlic, incloent PA (r=0,180; p=0,027) i GR (r=0,249; p=0,002), i de forma negativa amb el colesterol HDL (r=-0,260; p<0,001). També s'observa una associació positiva amb la PCRus (r=0,361; p<0,0001).

L'associació del quocient NL basal amb les variables als 4 anys de seguiment, en el subgrup de nens i nenes que presenten una alimentació més favorable, no presenta associacions significatives. En el subgrup d'alimentació menys favorable (Me<p50; 8 PN), el quocient NL basal

s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i RCM, incloent PA ($r=0,285$; $p=0,025$) i TAS ($r=0,257$; $p=0,044$).

L'alimentació pot modular la relació entre el valor del quocient NL i paràmetres d'obesitat i risc metabòlic. Es pot observar que es mantenen les relacions, positiva per l'obesitat (PA) i negativa pel risc metabòlic (HDL) ens els nens i nenes que presenten una alimentació menys favorable. A la visita de seguiment, s'observa que es manté la modulació de l'alimentació davant l'associació del quocient NL basal amb els paràmetres d'obesitat i RCM (PA i TAS). S'observa per tant que l'alimentació modula l'efecte predictor del valor del quocient NL per paràmetres d'obesitat i RCM, en aquells nens i nenes que presenten una alimentació menys favorable, als 4 anys de seguiment.

A causa del possible efecte modulador de l'alimentació i amb l'objectiu de confirmar la interacció entre l'alimentació i la PCRus basals sobre les variables d'obesitat i de RCM en la visita de seguiment, es presenten els coeficients d'interacció a la taula 14.

Taula 14: Coeficients d'interacció entre la concentració del quocient NL basal i l'alimentació basal, com a variables independents, amb els paràmetres d'obesitat i de RCM basals i de seguiment, com a variables dependents.

	Visita basal						Visita de seguiment			
	PA (cm)		HDL (mmHg)		GR (mm)		PA (cm)		TAS (mmHg)	
	B	p	B	p	B	p	B	p	B	p
Visita basal										
Quocient NL (valor relatiu)	0,456	0,500	5,325	0,022	2,109	0,147	0,024	0,877	0,152	0,697
Alimentació (PN)	0,157	0,692	0,093	0,761	0,041	0,840	2,760	0,099	0,785	0,377
Quocient NL (valor relatiu) x Alimentació (PN)	3,915	0,049	1,186	0,277	0,116	0,733	4,384	0,038	5,684	0,018

Quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; PN: Puntuació nutricional. Resultats obtinguts mitjançant model lineal general univariants.

La concentració del quocient NL basal amb l'alimentació basal interacciona de forma significativa amb un paràmetre d'obesitat basal (PA; $B=3,915$, $p=0,049$). En l'estudi de seguiment, producte la concentració del valor del quocient NL basal amb l'alimentació basal presenta interacció

significativa amb un paràmetre d'obesitat (PA; B=4,384, p=0,038) i un paràmetre de RCM (TAS; B=5,684, p=0,018), als 4 anys de seguiment.

Les relacions entre les variables es poden observar a la gràfica de dispersió amb el PA basal i el PA i la TAS als 4 anys de seguiment dividits segons l'alimentació més favorable o menys favorable en correlació amb el quocient NL (figura 12).

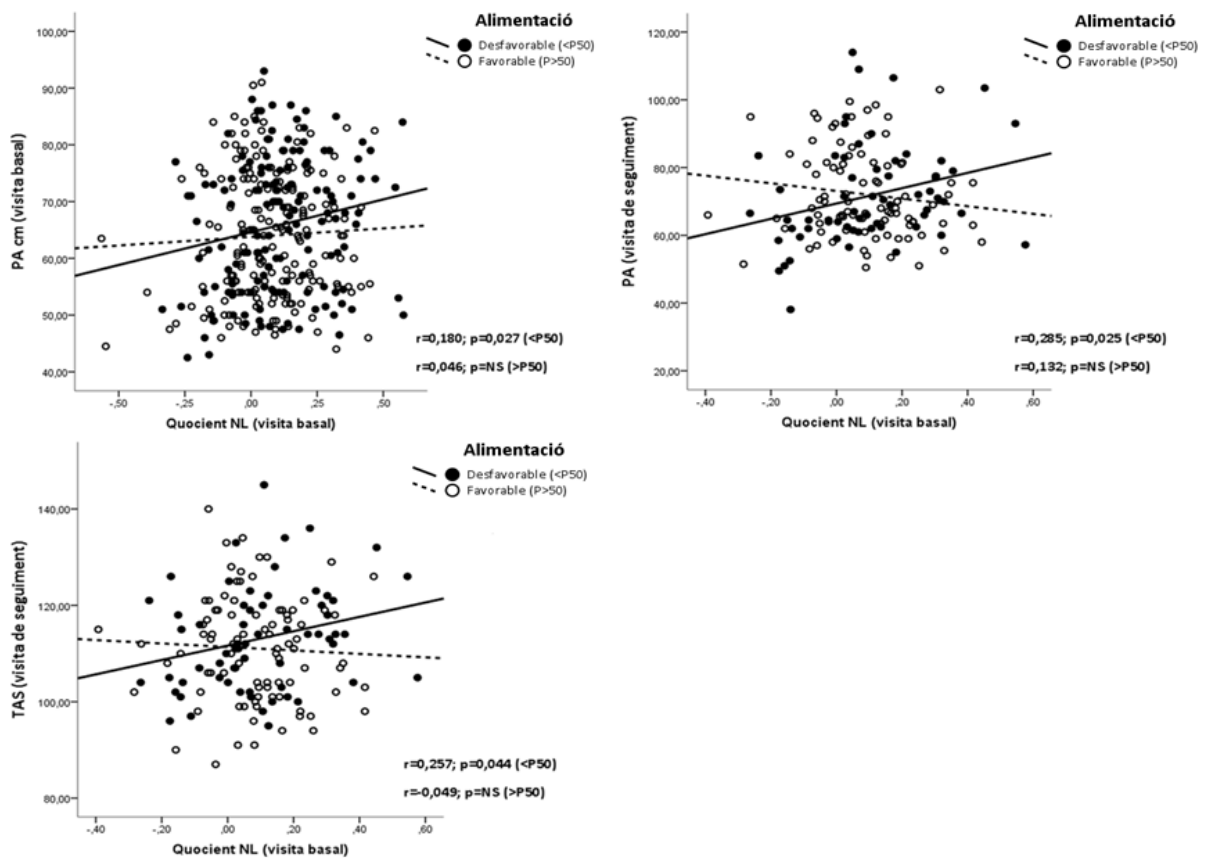


Figura 12: Gràfiques de dispersió on es mostra la correlació entre la concentració del quocient NL basal amb el valor de PA (basal i de seguiment) i TAS de seguiment en la mostra d'estudi segons grups d'alimentació.

PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits. Els punts negres i la recta de regressió contínua representen els subjectes amb una alimentació menys favorable (Me<p50; 8 PN). Els punts blancs i la recta de regressió discontínua de representen els subjectes amb una alimentació més favorable (Me>p50; 8 PN).

La concentració del quocient NL basal s'associa positivament, tant amb el valor del PA basal com en el de seguiment, en el grup d'alimentació menys favorable.

La concentració del quocient NL basal s'associa de forma significativa amb el valor de TAS de seguiment en el subgrup d'alimentació menys favorable.

Per estudiar si l'associació entre el quocient NL amb el PA, en l'estudi basal i de seguiment, i la mesura de la TAS, en l'estudi de seguiment, és independent de les variables d'obesitat i de RCM, per als grups d'alimentació, s'ha realitzat una anàlisi multivariant amb el PA i la mesura de la TAS com a variables dependent si la concentració del quocient NL basal com a variable independent. Els resultats es presenten en els 2 grups d'alimentació (més favorable / menys favorable) (taula 15 i 16).

Taula 15: Models lineals multivariants, agrupats segons l'alimentació basal (més favorable / menys favorable), amb el quocient NL basal com a variable independent i el PA basal, com a variable dependent.

	Alimentació basal (PN)			
	Més favorable Me > p50		Menys favorable Me < p50	
Visita basal Variable dependent: PA (cm)	B	p	B	p
Visita basal				
Edat (anys)	0,132	<0,0001	0,156	<0,0001
Sexe	--	--	0,071	0,010
IMC (Kg/m ²)	0,861	<0,0001	0,853	<0,0001
Quocient NL (valor relatiu)	--	--	0,062	0,024
R2	0,833		0,894	

Excloses: Tanner.

PA: Perímetre abdominal; IMC: Índex de massa corporal; quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; PN: Puntuació nutricional, Me: Mediana, Tanner: Valoració de l'Escala de Tanner (índex de pubertat). Els resultats es presenten en 2 grups d'alimentació (més favorable / menys favorable).

El quocient NL és una variable predictora (B=0,062; p=0,024) del valor de PA basal, juntament amb l'edat (B=0,132; p<0,0001), el sexe (B=0,071; p=0,010) i l'IMC (B=0,853; p<0,0001), en el subgrup basal d'alimentació menys favorable (taula 15). De forma conjunta el quocient NL, l'edat, el sexe i l'IMC basals expliquen de forma independent un 89,4 % de la variança del PA en la visita basal.

Taula 16: Models lineals multivariants, agrupats segons l'alimentació basal, amb el quocient NL basal com a variable independent i els paràmetres d'obesitat i de RCM de seguiment, com a variables dependents.

		Alimentació basal (PN)			
		Més favorable Me > p50		Menys favorable Me < p50	
Visita de seguiment Variable dependent: PA (cm)		B	p	B	p
Visita basal					
IMC (Kg/m ²)		0,822	<0,0001	0,757	<0,0001
Quocient NL (valor relatiu)		--	--	0,199	0,012
R2		0,672		0,647	
Excloses: edat i sexe					
Visita de seguiment Variable dependent: TAS		B	p	B	p
Visita basal					
Edat (anys)		0,167	--	--	--
Sexe		-0,086	--	0,283	0,010
IMC (Kg/m ²)		0,354	0,002	0,332	0,020
Log ₁₀ TG (mg/dL)		--	--	--	--
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)		0,202	0,072	--	--
Quocient NL (valor relatiu)		--	--	0,222	0,039
R2		0,358		0,388	
Excloses: HDL, TG i Tanner.					

PA: Perímetre abdominal; IMC: Índex de massa corporal; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; PN: Puntuació nutricional, Me: Mediana. Els resultats es presenten en 2 grups d'alimentació (més favorable / menys favorable).

En l'estudi de seguiment, segons el grup d'alimentació basal menys favorable, la concentració del quocient de NL esdevé una variable predictora (B=0,199; p=0,012) del valor del PA de seguiment, juntament amb el valor de l'IMC basal (B= 0,757; p<0,0001) (taula 16). De forma conjunta el quocient NL i l'IMC basals expliquen de forma independent un 64,7 % de la variances del PA en el seguiment.

El quocient NL no prediu el valor de la TAS basal segons els grups d'alimentació. En l'estudi de seguiment, la concentració del quocient de NL esdevé una variable predictora (B=0,222; p=0,039) del valor de la TAS, juntament amb el sexe (B=0,283; p=0,010) i el valor de l'IMC (B=0,332; p=0,020), en el grup d'alimentació menys favorable. De forma conjunta el quocient NL, el sexe i l'IMC i basals expliquen de forma independent un 38,8 % de la variances del valor de la TAS en el seguiment.

4.4.1.2 Modulació de l'activitat física

Per determinar si les correlacions prèviament realitzades entre el quocient NL basal i els paràmetres d'obesitat i de RCM es troben modulades pels estils de vida basals, s'ha dividit la mostra pels valors de la Me (p50; 74,9 METs) de la puntuació de l'activitat física que realitzen els nens i nenes. Seguidament s'ha examinat l'associació entre el quocient NL basal i les diverses variables clíniques i analítiques, de la visita de seguiment, relacionades amb l'obesitat i el RCM (IMC valor-z, PA, TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR), la PCRus i l'adiponectina d'APM en aquests subgrups (taula 17).

Taula 17: Correlacions entre el quocient NL basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145), agrupats segons l'activitat física basal (més favorable / menys favorable).

	Visita basal (N = 337)				Visita seguiment (N=145)			
	Activitat física basal (MetS)				Activitat física basal (MetS)			
	Més favorable Me > p50		Menys favorable Me < p50		Més favorable Me > p50		Menys favorable Me < p50	
N	184		153		73		72	
Quocient NL basal (valor relatiu)	r	p	r	p	r	p	r	p
Variables clíniques								
IMC (valor z)	0,058	NS	0,130	NS	-0,102	NS	0,282	0,017
PA (cm)	0,049	NS	0,192	0,013	-0,042	NS	0,274	0,022
TAS (mmHg)	0,093	NS	0,190	0,014	0,092	NS	0,137	NS
TAD (mmHg)	0,020	NS	0,018	NS	0,084	NS	0,137	NS
Variables analítiques								
HDL (mg/dL)	-0,137	NS	-0,196	0,011	-0,019	NS	-0,208	NS
Log ₁₀ TG (mg/dL) ^{II}	0,098	NS	0,103	NS	-0,050	NS	0,138	NS
Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL) ^{II}	0,054	NS	0,068	NS	0,125	NS	0,123	NS
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu) ^{II}	0,045	NS	0,053	NS	0,1	NS	0,094	NS
Log ₁₀ PCRus (mg/L)	0,292	<0,000	0,360	<0,000				
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	0,022	NS	0,151	NS				
Variables d'ultrasonografia								
GR (mm)	0,099	NS	0,216	0,007	-0,251	NS	0,201	NS

Dades no valorades^I.

IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; GR: Greix renal; MetS: Equivalents metabòlics per activitats específiques, Me: Mediana. Els resultats es presenten en 2 grups d'activitat física (més favorable / menys favorable). Resultats obtinguts mitjançant Correlació de Pearson i correlació d'Spearman^{II}.

A la mostra basal, en el subgrup que presenta una activitat física més favorable ($Me > p50$; 74,9 METs), el quocient NL basal presenta una associació positiva amb la PCRus ($r=0,292$; $p<0,0001$). En el que presenta una activitat física menys favorable ($Me < p50$; 74,9 METs), el quocient NL basal s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM basal, incloent PA, TAS i GR (tots entre $r=0,190$ i $0,216$; $p=0,014$ i $0,007$) i de forma negativa amb el colesterol HDL ($r=-0,196$; $p=0,011$), d'altra banda també s'observa una associació positiva amb la PCRus ($r=0,360$; $p<0,0001$).

L'associació del quocient NL basal amb el grup de mostra de seguiment que presenten una activitat física més favorable no s'associa de forma significativa amb paràmetres d'obesitat i de RCM en el seguiment. En el subgrup que presenta una activitat física menys favorable ($Me < p50$; 74,9 METs), el quocient NL basal s'associa positivament amb paràmetres d'obesitat i de RCM, incloent IMC valor-z ($r=0,282$; $p=0,017$) i PA ($r=0,274$; $p=0,022$).

Es pot observar que l'activitat física modula l'associació entre la concentració del quocient NL i l'obesitat i el RCM (PA, TAS, HDL i GR). S'observa també que en el grup d'activitat física menys favorable, es perden les relacions amb el RCM (TAS), per tant aquells nens i nenes que en la visita basal presenten una concentració més elevada de quocient NL i una conducta menys activa es relaciona amb paràmetres d'obesitat i RCM. Als 4 anys de seguiment la modulació de l'activitat física afecta a la capacitat predictora la concentració del quocient NL, els infants més actius presenten més risc d'obesitat, d'altra banda no s'observa la relació amb els paràmetres de RCM.

A causa de l'efecte modulador de l'activitat física i amb l'objectiu de confirmar la interacció entre l'activitat física i la concentració del quocient NL basals sobre les variables d'obesitat i de RCM associades en la visita de seguiment, es presenten els coeficients d'interacció (taula 18 i 19).

Taula 18: Coeficients d'interacció entre la concentració del quocient NL basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb els paràmetres d'obesitat i de RCM basals, com a variables dependents.

	Visita basal								
	PA (cm)		TAS (mmHg)		HDL (mg/dL)		GR (mm)		
	B	p	B	p	B	p	B	p	
Visita basal									
Quocient NL (valor relatiu)	0,156	0,694	2,993	0,085	4,639	0,032	2,145	0,144	
Activitat física (METs)	1,008	0,316	0,480	0,489	0,166	0,684	0,882	0,348	
Quocient NL (valor relatiu) x Activitat física	2,080	0,150	2,406	0,122	0,058	0,810	3,464	0,064	

Quocient Neutròfils/Limfòcits; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; GR: Greix renal; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques. Resultats obtinguts mitjançant model lineal general univariant.

El producte del quocient NL basal amb l'activitat física basal no interacciona de forma significativa amb paràmetres d'obesitat i de RCM basals (PA, TAS, HDL i GR) (taula 18).

Taula 19: Coeficients d'interacció entre la concentració del quocient NL basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb els paràmetres d'obesitat de seguiment, com a variables dependents.

	Visita de seguiment			
	IMC (Kg/m ²)		PA (cm)	
	B	p	B	p
Visita basal				
Quocient NL (valor relatiu)	0,012	0,913	0,156	0,694
Activitat física (METs)	0,042	0,838	0,222	0,638
Quocient NL (valor relatiu) x Activitat física	1,605	0,207	1,008	0,317

Quocient Neutròfils/Limfòcits; IMC: Índex de Massa Corporal; PA: Perímetre abdominal; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques. Resultats obtinguts mitjançant model lineal general univariant.

En l'estudi de seguiment, el producte de la concentració del quocient NL amb l'activitat física basal tampoc presenta interacció significativa amb els paràmetres d'obesitat (IMC i PA) (taula 19).

Valorant els resultats en l'estudi basal, el quocient NL calculat en nens i nenes als 8 anys d'edat s'associa amb alguns paràmetres d'obesitat, RCM i el GR, sense establir un valor predictiu al 4

anys de seguiment. Valorant l'efecte modulador de l'alimentació i l'activitat física, als 4 anys de seguiment és on s'observa l'efecte modulador de l'alimentació, on el quocient NL és un marcador de risc davant l'alimentació menys favorable juntament amb paràmetres d'obesitat i RCM, establint també entre ells un efecte d'interacció. En relació a l'activitat física, la concentració del quocient NL basal no esdevé un bon predictor per aquell grup de d'infants menys actius al no presentar interacció amb l'activitat física i els paràmetres d'obesitat associats, tot i que existeixen tendències similars a les observades per als grups d'alimentació.

4.5 CORRELACIÓ ENTRE LA CONCENTRACIÓ SÈRICA D'ADIPONECTINA D'APM I ELS FACTORS D'OBESITAT I DE RISC CARDIOMETABÒLIC.

4.5.1 Correlació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i factors de risc basals i seguiment

S'ha examinat la correlació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i les diverses variables clíniques i analítiques basals relacionades amb l'obesitat (IMC valor-z i PA), el RCM (TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR), la concentració sèrica de PCRus i el quocient NL, en infants amb edat mitjana de 8 ($7,9 \pm 1,2$) anys. Addicionalment també s'ha estudiat la capacitat predictora de la concentració sèrica de l'adiponectina d'APM basal amb els paràmetres d'obesitat i RCM en el seguiment, amb una edat mitjana de 12 ($12,1 \pm 1,4$) anys (taula 20).

Taula 20: Correlació entre la concentració sèrica de l'adiponectina d'APM i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145).

Log ₁₀ Adiponectina d'APM basal mg/L	Visita basal		Visita de	
	r	p	r	p
N	337		145	
Variables clíniques				
IMC (valor z)	-0,209	0,001	-0,155	Ns
PA (cm)	-0,226	<0,0001	-0,118	Ns
TAS (mmHg)	-0,152	0,014	-0,109	Ns
TAD (mmHg)	-0,004	NS	-0,124	Ns
Variables analítiques				
HDL (mg/dL)	0,212	0,001	0,1	Ns
Log ₁₀ TG (mg/dL)	-0,137	0,027	-0,109	Ns
Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL)	-0,049	Ns	-0,188	0,033
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	-0,053	Ns	-0,182	0,038
Log ₁₀ PCRus (mg/L)	-0,006	NS		
Quocient NL (valor relatiu)	-0,130	0,036		
Variables d'ultrasonografia				
GR (mm)	-0,169	0,007	-0,185	Ns

Dades no valorades[!].

Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; Quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; GR: Greix renal. Resultats obtinguts mitjançant Correlació de Pearson i correlació d'Spearman^{||}

En la mostra basal s'observa que l'adiponectina d'APM s'associa negativament amb els paràmetres d'obesitat i de RCM incloent IMC valor-z, PA, TAS, TG i GR (totes entre $r=-0,137$ i $-0,226$; $p=0,027$ i $<0,0001$) i positivament amb el colesterol HDL ($r= 0,212$; $p=0,001$), també presenta associació negativa amb el quocient NL ($r=-0,130$; $p=0,036$).

Per estudiar la capacitat predictora de l'adiponectina d'APM es realitza la correlació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal amb els paràmetres d'obesitat i de RCM recollits en la visita de seguiment. A la taula 20 s'observa que l'adiponectina d'APM s'associa negativament amb la insulina ($r= -0,188$; $p= 0,033$) i l'HOMA-IR ($r=-0,182$; $p=0,038$), com a variables de risc metabòlic. Els resultats indiquen que la concentració sèrica d'adiponectina d'APM, als 8 anys d'edat, es mostra com un possible indicador predictiu d'insulinorresistència en els mateixos infants als 12 anys d'edat.

4.5.2 Modulació dels estils de vida amb l'associació entre l'adiponectina d'APM i els factors d'obesitat i de risc cardiometabòlic.

4.5.1.1 Modulació de l'alimentació

Per determinar si les correlacions prèviament realitzades entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i els paràmetres d'obesitat i de RCM es troben modulades pels estils de vida basals, s'ha dividit la mostra pels valors de la Me (p50; 8 PN) del valor de la PN. Seguidament s'ha examinat l'associació de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal amb les diverses variables clíniques i analítiques, de la visita de seguiment, relacionades amb l'obesitat i el RCM (IMC valor-z, PA, TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR), el quocient NL i l'adiponectina d'APM en aquests dos subgrups (taula 21).

Taula 21: Correlacions entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145), agrupats segons l'alimentació basal (més favorable / menys favorable).

	Visita basal (N = 337)				Visita seguiment (N=145)			
	Alimentació basal (PN)				Alimentació basal (PN)			
	Més favorable Me> p50		Menys favorable Me< p50		Més favorable Me> p50		Menys favorable Me< p50	
N	184		153		73		72	
Log ₁₀ Adiponectina d'APM basal mg/L	r	p	r	p	r	p	r	p
Variables clíniques								
IMC (valor z)	-0,146	Ns	-0,234	0,014	-0,183	Ns	-0,101	Ns
PA (cm)	-0,044	Ns	-0,195	0,042	-0,165	Ns	-0,065	Ns
TAS (mmHg)	-0,144	Ns	-0,107	Ns	-0,156	Ns	-0,007	Ns
TAD (mmHg)	0,014	Ns	-0,005	Ns	-0,052	Ns	-0,219	Ns
Variables analítiques								
HDL (mg/dL)	0,297	<0,0001	0,064	Ns	0,237	0,033	-0,190	Ns
Log ₁₀ TG (mg/dL)	-0,149	Ns	-0,080	Ns	-0,126	Ns	-0,035	Ns
Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL) ^{II}	0,046	Ns	-0,145	Ns	-0,169	Ns	-0,226	Ns
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu) ^{II}	0,041	Ns	-0,147	Ns	-0,159	Ns	-0,229	Ns
Log ₁₀ PCRus (mg/L) ^{II}	-0,011	Ns	0,051	Ns				
Quocient NL (valor relatiu)	0,057	Ns	0,151	Ns				
Variables d'ultrasonografia								
GR (mm)	-0,144	Ns	-0,123	Ns	-0,111	Ns	-0,150	Ns

Dades no valorades^I.

Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; GR: Greix renal; PN: Puntuació nutricional, Me: Mediana. Els resultats es presenten en 2 grups d'alimentació (més favorable / menys favorable). Resultats obtinguts mitjançant Correlació de Pearson i correlació d'Spearman^{II}.

A la mostra basal, en el subgrup que presenta una alimentació més favorable (Me>p50; 8 PN), la concentració sèrica d'adiponectina d'APM s'associa positivament amb el colesterol HDL (r=0,297; p<0,0001). En el subgrup que presenta una alimentació menys favorable (Me<p50; 8 PN), la concentració sèrica d'adiponectina d'APM s'associa negativament amb paràmetres d'obesitat, incloent IMC (r=-0,234;p=0,014) i PA (r=-0,195; p=0,042), esdevenint un factor protector.

En el seguiment, es pot observar que en el subgrup que presenta una alimentació més favorable (Me>p50; 8 PN), la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal s'associa positivament amb HDL (r= 0,237; p=0,033), com a variable protectora. En el subgrup que presenta una alimentació

menys favorable (Me<p50; 8 PN), l'adiponectina d'APM no s'associa de forma significativa amb paràmetres d'obesitat i de RCM.

Tal com mostren els resultats, tot i que l'adiponectina d'APM presenta associacions amb paràmetres d'obesitat i RCM en la visita basal, esdevé predictor per al risc metabòlic (insulina i HOMA-IR). A l'introduir l'efecte de l'alimentació es perd l'associació basal per al RCM i es mantenen relacions negatives amb paràmetres d'obesitat (IMC i PA) per al subgrup d'alimentació menys favorable i manté la relació positiva amb un altre factor protector com és l'HDL pel perfil d'alimentació més favorable. S'observa que l'alimentació pot modular la relació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM per paràmetres d'obesitat i risc metabòlic. Als 4 anys de seguiment, només es manté la relació positiva amb l'HDL per al subgrup d'alimentació més favorable, per tant l'alimentació més favorable modula l'efecte protector, afavorint la relació de l'adiponectina d'APM amb l'HDL.

A causa de l'efecte modulador de l'alimentació basal i amb l'objectiu de confirmar la interacció entre l'alimentació i la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basals sobre, es presenten els coeficients d'interacció a la taula 22.

Taula 22: Coeficients d'interacció entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i l'alimentació basal, com a variables independents, amb paràmetres d'obesitat i de RCM basals i de seguiment, com a variables dependents.

	Visita basal						Visita de seguiment	
	IMC (Kg/m ²)		PA (cm)		HDL (mg/dL)		HDL (mg/dL)	
	B	p	B	p	B	p	B	p
Visita basal								
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	1,521	0,219	4,970	0,027	1,232	0,268	0,047	0,829
Alimentació (PN)	3,736	0,055	0,610	0,435	4,371	0,038	6,527	0,012
Log₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L) x Alimentació (PN)	0,948	0,332	0,029	0,864	11,011	0,001	9,529	0,002

Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; IMC: Índex de massa corporal; PA: Perímetre abdominal; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; PN: Puntuació nutricional. Resultats obtinguts mitjançant model lineal general univariant.

La interacció entre el valor de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM amb els hàbits nutricionals és significativa amb l'HDL, en l'estudi basal ($B=11,011$; $p=0,001$) i de seguiment ($B=9,529$; $p=0,002$)

Les relacions entre les variables es poden observar a la gràfica de dispersió amb l'HDL basal i als 4 anys de seguiment dividits segons l'alimentació més favorable o menys favorable en correlació amb l'adiponectina d'APM (Figura 13).

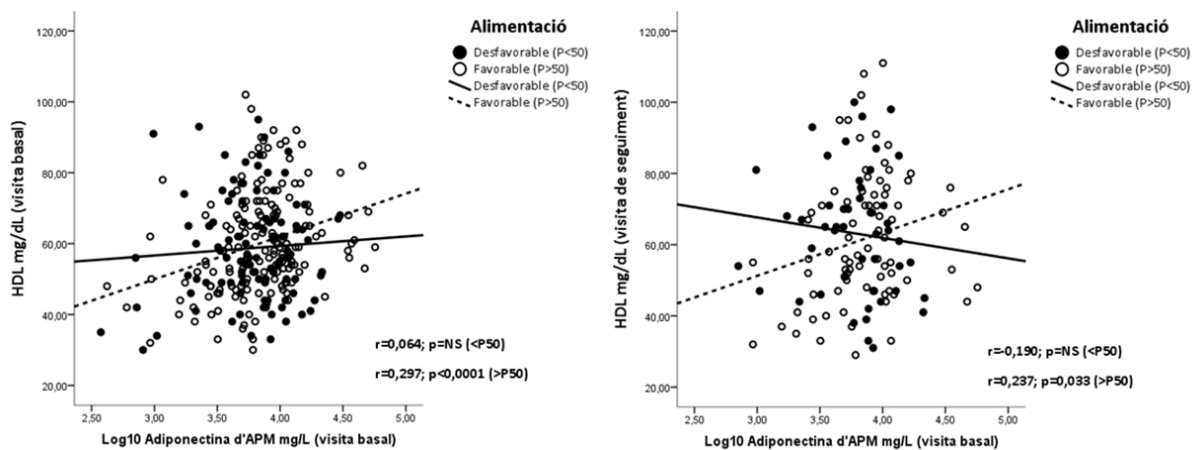


Figura 13: Gràfiques de dispersió on es mostra la correlació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal amb la concentració sèrica d'HDL basal i de seguiment en la mostra d'estudi segons grups d'alimentació.

HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular. Els punts negres i la recta de regressió contínua representen els subjectes amb una alimentació menys favorable ($Me<p50$; 8 PN). Els punts blancs i la recta de regressió discontinúta de representen els subjectes amb una alimentació més favorable ($Me>p50$; 8 PN).

El valor de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal s'associa positivament amb la concentració sèrica d'HDL basal i de seguiment en el dos subgrups de nutrició més favorable (Figura 13).

Per estudiar si l'associació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM amb la concentració sèrica d'HDL, en l'estudi basal i de seguiment, és independent de les variables d'obesitat i de RCM, en el grup d'alimentació més favorable i menys favorable, s'ha realitzat una

anàlisi multivariant amb la concentració sèrica d'HDL com a variable dependent i el valor de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal com a variable independent. Els resultats es presenten en els 2 grups d'alimentació (més favorable / menys favorable) (taula 23 i 24).

Taula 23: Models lineals multivariants, agrupats segons l'alimentació basal (més favorable / menys favorable), amb la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal com a variable independent i l'HDL basal, com a variable dependent.

	Alimentació basal (PN)			
	Més favorable Me > p50		Menys favorable Me < p50	
Visita basal Variable dependent: HDL mg/dL	B	p	B	p
Visita basal				
Sexe	0,154	0,033	0,176	0,039
IMC (Kg/m ²)	-0,281	0,002	-0,486	<0,000
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	-0,219	0,013	-	-
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	0,257	0,001	-	-
R2	0,290		0,244	

Excloses: edat, PA, Tanner.

HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; IMC: Índex de massa corporal; PA: Perímetre abdominal; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; PN: Puntuació nutricional, Me: Mediana, Tanner: Valoració de l'Escala de Tanner (índex de pubertat). Els resultats es presenten en els 2 grups d'alimentació (més favorable i menys favorable), obtinguts mitjançant model lineal general univariant.

La concentració sèrica d'adiponectina d'APM és una variable predictora (B=0,257; p=0,001) del valor de HDL, juntament amb el sexe (B=0,154; p=0,033), l'IMC (B=-0,281; p=0,002) i l'HOMA-IR (B=-0,219; p=0,013), en el subgrup basal d'alimentació més favorable (Me < p50; 8 PN). De forma conjunta la concentració sèrica d'adiponectina d'APM, el sexe, l'IMC i l'HOMA-IR basals expliquen de forma independent un 29% de la variança de l'HDL basal (taula 23).

Taula 24: Models lineals multivariants, agrupats segons l'alimentació (més favorable / menys favorable), amb la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal com a variable independent i l'HDL de seguiment, com a variable dependent.

	Alimentació basal (PN)			
	Més favorable Me> p50		Menys favorable Me< p50	
Visita de seguiment				
Variable dependent: HDL mg/dL	B	p	B	p
Visita basal				
IMC (Kg/m ²)	-	-	-0,556	<0,000
PA (cm)	-0,333	0,003	-	-
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	-0,309	0,005	-	-
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	0,215	0,024	-	-
R2	0,357		0,294	

Excloses: sexe, edat, Tanner.

HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; IMC: Índex de massa corporal; PA: Perímetre abdominal; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; PN: Puntuació nutricional, Me: Mediana, Tanner: Valoració de l'Escala de Tanner (índex de pubertat). Els resultats es presenten en els 2 grups d'alimentació (més favorable i menys favorable), obtinguts mitjançant model lineal general univariant.

En l'estudi de seguiment, la concentració sèrica d'adiponectina d'APM esdevé una variable predictora (B=0,215; p=0,024) de la concentració sèrica de HDL, juntament amb el valor del PA (B=-0,333; p=0,003) i HOMA-IR (B=-0,309; p=0,005), en el grup d'alimentació més favorable (Me>p50; 8 PN). De forma conjunta la concentració sèrica d'adiponectina d'APM, el PA i l'HOMA-IR basals expliquen de forma independent un 35,7% de la varianza de l'HDL de seguiment (taula 24).

4.5.1.2 Modulació de l'activitat física

Per determinar si les correlacions significatives prèviament identificades entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i els paràmetres d'obesitat i de RCM es troben modulades pels estils de vida basals, s'ha dividit la mostra pels valors de la Me (p50; 74,9 METs) de la puntuació de l'activitat física que realitzen els infants. Seguidament s'ha examinat l'associació de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal amb les diverses variables clíniques i analítiques, de la visita de seguiment, relacionades amb l'obesitat i el RCM (IMC valor-z, PA, TAS, TAD, HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR), el quocient NL i l'adiponectina d'APM en aquests subgrups (taula 25).

Taula 25: Correlacions entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i les variables clíniques, analítiques i d'ultrasonografia, dels subjectes inclosos en la visita inicial (N=337) i els inclosos en la visita de seguiment (N=145), agrupats segons l'activitat física basal (més favorable / menys favorable).

	Visita basal (N = 337)				Visita seguiment (N=145)			
	Activitat física basal (METs)				Activitat física basal (METs)			
	Més favorable Me> p50		Menys favorable Me< p50		Més favorable Me> p50		Menys favorable Me< p50	
N	184		153		73		72	
Log ₁₀ Adiponectina d'APM basal, mg/L	r	p	r	p	r	p	r	p
Variabls clíniques								
IMC (valor z)	-0,162	Ns	-0,225	0,008	-0,127	NS	-0,147	Ns
PA (cm)	-0,163	Ns	-0,239	0,005	-0,066	NS	-0,126	Ns
TAS (mmHg)	-0,107	Ns	-0,109	Ns	-0,060	NS	-0,128	Ns
TAD (mmHg)	-0,042	Ns	0,030	Ns	0,052	NS	-0,167	NS
Variabls analítiques								
HDL (mg/dL)	0,116	Ns	0,166	Ns	0,058	NS	0,137	Ns
Log ₁₀ TG (mg/dL)	-0,045	Ns	-0,093	Ns	-0,018	NS	-0,285	0,021
Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL)	0,095	Ns	-0,108	Ns	-0,124	NS	-0,321	0,009
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	0,091	Ns	-0,110	Ns	-0,095	NS	-0,331	0,007
Log ₁₀ PCRus (mg/L)	-0,042	Ns	0,038	Ns				
Quocient NL (valor relatiu)	0,022	Ns	0,151	Ns				
Variabls d'ultrasonografia								
GR (mm)	-0,229	Ns	-0,064	0,011	-0,086	NS	-0,213	Ns

Dades no valorades[!].

Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; GR: Greix renal; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques, Me: Mediana. Els resultats es presenten en 2 grups d'activitat física (més favorable / menys favorable). Resultats obtinguts mitjançant Correlació de Pearson i correlació d'Spearman^{||}.

A la mostra basal, en el subgrup que presenta una activitat física més favorable ($Me > p50$; 74,9 METs), l'adiponectina d'APM no s'associa de forma positiva amb paràmetres d'obesitat ni de RCM. En el subgrup que presenta una activitat física menys favorable ($Me < p50$; 74,9 METs), l'adiponectina d'APM s'associa negativament amb paràmetres d'obesitat, incloent IMC valor-z ($p = -0,225$; $p = 0,008$) i PA ($p = -0,239$; $p = 0,005$).

En el seguiment del subgrup que presenta una activitat física basal més favorable ($Me > p50$; 74,9 METs), es pot observar que la concentració sèrica d'adiponectina d'APM no s'associa de forma significativa amb paràmetres d'obesitat i de RCM. En el subgrup que presenta una activitat física basal menys favorable ($Me < p50$; 74,9 METs), l'adiponectina d'APM s'associa negativament amb paràmetres de risc metabòlic, incloent TG, insulina i HOMA-IR (tots entre $r = -0,285$ i $-0,331$; $p = 0,021$ i $0,007$), adoptant una funció protectora.

En relació a l'activitat física, en la visita basal la modulació afecta a l'obesitat i el RCM (IMC, PA i GR) i es perden les relacions amb la TAS i els TG, per tant aquells nens i nenes que en la primera visita presenten un valor més elevat d'adiponectina d'APM i un comportament menys actiu es relaciona amb paràmetres d'obesitat i risc metabòlic. Als 4 anys de seguiment la modulació de l'activitat física afecta a la capacitat predictora del valor d'adiponectina d'APM, els nens i nenes menys actius presenten més risc metabòlic relacionat amb la via insulínica (insulina i HOMA-IR) i l'increment dels TG, d'altra banda no s'observa la relació amb els paràmetres d'obesitat.

A causa de l'efecte modulador de l'activitat física i amb l'objectiu de confirmar la interacció entre l'activitat física i la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basals sobre les variables d'obesitat i de risc metabòliques associades en la visita de seguiment, es presenten els coeficients d'interacció (taula 26 i 27).

Taula 26: Coeficients d'interacció de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb paràmetres d'obesitat i de RCM basals, com a variables dependents.

	Visita basal					
	IMC (Kg/m ²)		PA (cm)		GR (mm)	
	B	p	B	p	B	p
Visita basal						
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	1,253	0,265	5,590	0,019	3,860	0,051
Activitat física (METs)	0,163	0,687	2,341	0,127	2,013	0,157
Log₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L) x Activitat física (METs)	1,251	0,265	1,966	0,162	2,992	0,085

Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; IMC: Índex de massa corporal; PA: Perímetre abdominal; GR: Greix renal; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques. Resultats obtinguts mitjançant model lineal general univariànt.

El producte de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal amb l'activitat física basal no interacciona de forma significativa amb paràmetres d'obesitat i de RCM basals (IMC, PA i GR) (taula 26).

Taula 27: Coeficients d'interacció de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal i l'activitat física basal, com a variables independents, amb paràmetres de RCM de seguiment, com a variables dependents.

	Visita de seguiment					
	Log ₁₀ TG (mg/dL)		Log ₁₀ Insulina (mcUI/mL)		Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	
	B	p	B	p	B	p
Visita basal						
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	0,121	0,728	1,538	0,217	1,862	0,175
Activitat física (METs)	2,052	0,154	4,921	0,028	5,263	0,023
Log₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L) x Activitat física (METs)	4,248	0,041	4,480	0,036	5,003	0,027

Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques. Resultats obtinguts mitjançant model lineal general univariànt.

El producte del valor de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM amb l'activitat física presenta interacció significativa amb els paràmetres metabòlics, incloent TG (B=4,248;

p=0,041), insulina (B=4,480; p=0,036) i HOMA-IR (B=5,003; p 0,027) en l'estudi de seguiment (taula 27).

Es pot observar, la relacions entre les variables, a la gràfica de dispersió. Els TG, la concentració sèrica d'insulina i L'HOMA-IR en la visita de seguiment, dividits segons l'activitat física més favorable o menys favorable, en correlació amb l'adiponectina d'APM (Figura 14).

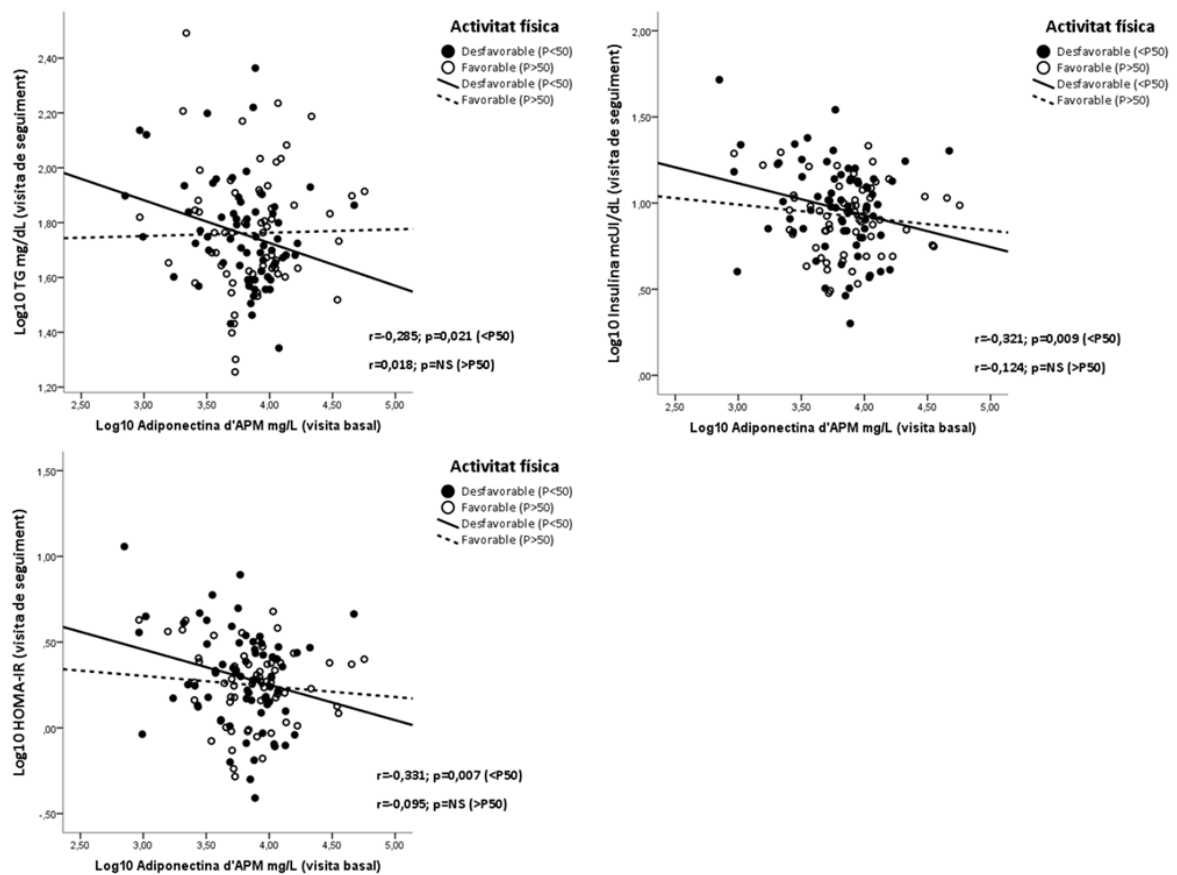


Figura 14: Gràfiques de dispersió on es mostra la correlació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal amb el valor de TG, insulina i HOMA-IR de seguiment en la mostra d'estudi segons grups d'activitat física.

Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; TG: Triglicèrids, HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina. Els punts negres i la recta de regressió contínua representen els subjectes amb una activitat física menys favorable. Els punts blancs i la recta de regressió discontinua de representen els subjectes amb una activitat física més favorable.

El valor de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal s'associa negativament amb el valor de TG, insulina i HOMA-IR de seguiment, en el grup d'activitat física menys favorable.

Per estudiar si l'associació entre la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal amb la concentració sèrica de TG, d'insulina i l'HOMA-IR, en l'estudi de seguiment, és independent de les variables d'obesitat i de RCM, per als grups d'activitat física, s'ha realitzat una anàlisi multivariant amb la concentració sèrica de TG, d'insulina i l'HOMA-IR com a variables dependents i el valor de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal com a variable independent. Els resultats es presenten en els 2 grups d'activitat física (més favorable / menys favorable) (taula 28).

Taula 28: Models lineals multivariants, agrupats segons l'activitat física basal (més favorable / menys favorable), amb la concentració sèrica de d'adiponectina d'APM basal com a variable independent i els paràmetres de RCM de seguiment, com a variables dependents.

	Activitat física basal (METs)			
	Activitat física més favorable Me > p50		Activitat física menys favorable Me < p50	
Visita de seguiment	B	p	B	p
Variable dependent: Log₁₀ TG (mg/dL)				
Visita basal				
Edat (anys)	-	-	-0,241	0,041
IMC (Kg/m ²)	-	-	0,562	<0,001
Log ₁₀ HOMA-IR (valor relatiu)	0,430	<0,000	-	-
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	-	-	-0,219	0,042
R2	0,172		0,298	
Excloses : Sexe, PA, Tanner.				
Visita de seguiment	B	p	B	p
Variable dependent: Log₁₀ Insulina (mg/dL)				
Visita basal				
IMC (Kg/m ²)	0,238	0,032	0,447	<0,0001
Log ₁₀ TG (mg/dL)	0,465	<0,000	-	-
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	-	-	-0,285	0,01
R2	0,151		0,280	
Excloses : Edat, sexe, PA, Tanner.				
Visita de seguiment	B	p	B	p
Variable dependent: Log₁₀ HOMA-IR				
Visita basal				
Sexe	-	-	-0,279	0,023
IMC (Kg/m ²)	-	-	0,519	0,022
Log ₁₀ Adiponectina d'APM (mg/L)	-	-	-0,305	0,005
R2	0,247		0,315	
Excloses : Edat, PA, TG, Tanner.				

TG: Triglicèrids; IMC: Índex de massa corporal; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular; PA: Perímetre abdominal; METs: Equivalents metabòlics per activitats específiques, Me: Mediana, Tanner: Valoració de l'Escala de Tanner (índex de pubertat). Els resultats es presenten en els 2 grups d'activitat física (més favorable i menys favorable), obtinguts mitjançant model lineal general univariant.

La concentració sèrica d'adiponectina d'APM prediu ($B=-0,219$; $p=0,042$) l'increment dels TG, juntament amb l'edat ($B=-0,241$; $p=0,041$) i IMC ($B=0,562$; $p<0,001$), en el subgrup basal d'activitat física menys favorable ($Me<p50$; 74,9 METs). De forma conjunta la concentració sèrica d'adiponectina d'APM, l'edat i l'IMC basals expliquen de forma independent un 29,8% de la variança dels TG en el seguiment.

De la mateixa forma, la concentració sèrica d'adiponectina d'APM és una variable predictora ($B=-0,285$; $p=0,01$) del valor de la insulina, juntament amb l'IMC ($B=0,447$; $p<0,0001$), en el subgrup basal d'activitat física menys favorable ($Me<p50$; 74,9 METs). De forma conjunta la concentració sèrica d'adiponectina d'APM i l'IMC basals expliquen de forma independent un 28% de la variança de la insulina en el seguiment.

Finalment la concentració sèrica d'adiponectina d'APM esdevé una variable predictora ($B=-0,305$; $p=0,005$) del valor de HOMA-IR, juntament amb el sexe ($B=-0,279$; $p=0,023$) i IMC ($B=0,519$; $p<0,022$), en el subgrup basal d'activitat física menys favorable ($Me<p50$; 74,9 METs). De forma conjunta la concentració sèrica d'adiponectina d'APM, el sexe i l'IMC basals expliquen de forma independent un 31,5% de la variança de la HOMA-IR en el seguiment.

L'adiponectina d'APM s'associa amb l'obesitat i el RCM, presentant una efecte predictiu als 4 anys de seguiment amb paràmetres de RCM.

En relació als estils de vida, als 4 anys de seguiment és on s'observa l'efecte modulador de l'alimentació i l'activitat física, on l'adiponectina d'APM esdevé un marcador de risc davant l'alimentació menys favorable i una menor activitat física amb un perfil metabòlic, establint també entre ells un efecte d'interacció.

5. DISCUSSIÓ

El sobrepès i l'obesitat són unes de les alteracions que han augmentat dràsticament en la població infantil, des del 1975 la seva prevalença s'ha multiplicat per 8 i representa entre el 20 i el 25% de les morts d'origen CV en l'edat adulta. Cal millorar la salut individual i col·lectiva per evitar alteracions futures (12,273–275).

Mitjançant els resultats d'aquest estudi proposem que la concentració sèrica de PCRus, el quocient NL i la concentració sèrica d'adiponectina d'APM poden ser indicadors relacionats amb l'obesitat i el RCM en l'edat infantil, i que l'alimentació i l'activitat física poden modular aquestes associacions.

5.1 RELACIÓ ENTRE LA PCRus I ELS PARÀMETRES D'OBESITAT, RCM, EFECTE DE L'ALIMENTACIÓ I L'ACTIVITAT FÍSICA.

Hi ha una àmplia evidència científica publicada sobre la influència de la PCR en els processos inflamatoris, actualment és reconeguda com a un bon marcador de la inflamació (58,276). Diversos estudis epidemiològics realitzats en adults han demostrat que la concentració sèrica de PCRus es troba fortament associada amb l'obesitat i el RCM (117,124,277,278). No obstant això, no es coneix del tot l'efecte de la inflamació subclínica i el conseqüent RCM en l'edat infantil (122,124,279,280).

Els resultats derivats d'aquest estudi indiquen que la PCRus presenta una forta associació amb paràmetres relacionats amb l'obesitat i el RCM en infants de 8 anys d'edat. De manera interessant, s'observa que aquesta associació es manté als 4 anys de seguiment de la mostra (12anys), adoptant un efecte predictor per els paràmetres acceptats d'obesitat (IMC valor-z, PA) i de RCM (TAS, TAD, HDL, TG, insulina i HOMA-IR) en edat pediàtrica. D'altra banda no es concreta l'efecte predictor de la PCRus pel GR, com paràmetre de RCM.

Actualment es coneix la PCR com un marcador inflamatori de fase aguda i la seva capacitat predictiva per esdeveniments CV en l'edat adulta (58). Fins el moment, les dades que relacionen la capacitat predictiva de la PCRus i les alteracions cardiometabòliques provenen de resultats d'estudis en adults, no hi ha una evidència clara de la funció de la PCRus per predir alteracions cardiometabòliques des de l'edat infantil, tampoc està clar a partir de quina edat s'estableix un risc causal (24,58,61,122). D'altra banda hi ha controvèrsia en relació a la causalitat entre l'associació de la PCRus i els paràmetres d'obesitat i RCM, s'ha proposat que l'obesitat, mitjançant l'elevada infiltració de macròfags en el teixit adipós, podria afavorir l'increment de la

PCRus (281). Landgraf et al, proposa que a partir dels 6 anys aquest fet es fa més evident en cas de presentar obesitat (282).

Malgrat que les conseqüències de la inflamació subclínica no es troben del tot resoltes, sí que existeix literatura que suggereix una relació entre els marcadors subclínic amb l'obesitat i el RCM en l'edat pediàtrica (24,58,122,124,276,279,283), tot i així no acaba de concretar-se el seu efecte i tampoc la relació amb alguns estils de vida com l'alimentació i l'activitat física.

Es coneix l'efecte de l'alimentació i l'activitat física desfavorable sobre el risc d'obesitat i alteracions metabòliques en població adulta i infantil (275), existeix la relació entre una conducta físicament activa i una alimentació desfavorable amb l'obesitat i algunes alteracions cardiometabòliques com la HTA, la DM i la DLP (20,284). Es creu que els factors inflamatoris podrien modular la relació entre els estils de vida i certs problemes de salut relacionats amb l'obesitat i el RCM (281,285–287).

És àmpliament conegut que l'obesitat és una alteració complexa i multifactorial que deteriora la salut metabòlica i CV, es recomana una dieta saludable durant la infància per tal de poder controlar el pes i poder prevenir-la. Diversos estudis proposen que l'adherència a una dieta favorable es considera un important predictor de la salut cardiometabòlica i s'associa a una menor concentració de biomarcadors d'inflamació i de paràmetres cardiometabòlics (61,287).

Estruch et al (288) i Schwingshackl i Hoffman et al (287), entre d'altres, coincideixen en la relació entre la dieta favorable i la inhibició de diverses vies inflamatòries, com la de la PCRus, responsable de complicacions metabòliques associades a l'obesitat, afavorint la disminució del risc de les causes de mort per alteracions CV si metabòliques (279). D'altra banda hi ha estudis que conclouen que no es coneix del tot el paper predictor d'una dieta desfavorable en l'increment d'indicadors inflamatoris com la PCRus. Està ben establert que l'increment de l'IMC condueix a la inflamació crònica, però també és possible que un patró proinflamatori afavoreix l'obesitat. Estudis realitzats amb adults occidentals van evidenciar que els marcadors

inflamatoris podrien predir l'augment de l'IMC, encara que els mecanismes que ho provoquen no es coneixen del tot (289). Es creu que la inflamació sorgeix principalment de les cèl·lules adiposes i l'acció de les cèl·lules immunitàries circumdants pròximes al teixit, com els limfòcits T i els macròfags, que produeixen grans quantitats de citoquines proinflamatòries (290). La major producció de citoquines, com la interleucina 6 en el teixit adipós pot afavorir l'increment d'altres factors inflamatoris com ara la PCRus. Aquest fet podria explicar l'estreta relació entre la PCRus i l'IMC, tant en adults com en nens i nenes (291).

Els nostres resultats no són indicatius de l'efecte de modulació de la dieta sobre la relació de la PCRus basal i els paràmetres d'obesitat i RCM mesurats en la visita inicial. Es pot observar que l'efecte predictor de la PCRus es manté independentment del tipus de dieta, tant en valors més favorables ($Me > p50$; 8 PN) com per valors menys favorables ($Me < p50$; 8 PN). Aquest fet es pot explicar per la gran associació que hi ha entre la PCRus i els paràmetres d'obesitat i RCM, aquesta forta relació esdevé independent, sense produir diferències davant l'efecte modulador de la dieta. D'altra banda el nombre de participants en l'estudi es va veure disminuït en el seguiment als 4 anys, aquesta limitació podria provocar que els resultats estadístics no siguin prou concloents. També cal esmentar que s'ha dividit el grup d'alimentació pel valor de la Me i no per l'indicador de qualitat de la dieta, aquest biaix s'hauria d'estudiar per intentar resoldre l'efecte en les associacions de la PCRus amb els paràmetres d'obesitat i risc cardiometabòlic. Un valor ≥ 8 en el test Kidmed és un indicatiu òptim d'adherència a la dieta mediterrània, en el nostre cas, encara que el valor de la Me és de 8 no hem tingut en compte els diferents grups (dieta de baixa qualitat, necessita millorar i dieta òptima) establert pel test Kidmed. Estudis posteriors són necessaris per poder demostrar l'efecte concret dels diferents grups relacionats amb l'alimentació. No obstant, tampoc es pot descartar que en la infància, la dieta no tingui un paper tant rellevant en l'obesitat i el RCM com en l'edat adulta.

Gran part de la bibliografia publicada coincideix en què el manteniment de nivells suficients d'activitat física de moderada a vigorosa intensitat es considera un estil de vida sa per a una salut i desenvolupament correcte en els joves (292). S'ha descrit que l'increment d'activitat física afavoreix el manteniment o l'augment de la despesa energètica, fet que provoca un increment del metabolisme i una disminució dels paràmetres inflamatoris. L'efecte de l'activitat física permet millorar el control glucèmic, intervenint en el control lipídic, el perfil tensional i altres comorbilitats associades a les alteracions cardiometabòliques. L'activitat física ajuda a incrementar la despesa energètica i l'activitat muscular incrementant la captació muscular de glucosa, és a dir millorant la sensibilitat a la insulina, afavorint així la sensibilitat muscular a la insulina. L'increment d'activitat física també augmenta l'oxidació dels àcids grassos actuant sobre diverses etapes de la lipòlisi adipocítica. La infiltració del teixit adipós pels macròfags incrementa la producció de diverses citoquines i adipoquines afavorint la síntesi de PCRus (21,284,293). Per tant, un comportament poc actiu físicament es planteja com un possible factor addicional de risc per la salut (292,294–296), associant-se amb un major risc d'inflamació, sobrepès, obesitat i trastorn metabòlic (275,281,294,297). Confirmant aquestes propostes, Garcia-Hermoso et al (120), conclou que l'efecte de l'activitat física es troba inversament associada a la concentració sèrica de la PCRus, el mecanisme a través del qual es produeix es relaciona amb paràmetres d'adipositat i metabòlics relacionats amb la distribució ectòpica de greixos corporals (120,174).

Hi ha evidència que indica que els nivells d'activitat física en nens i nenes es troba per sota de les recomanacions establertes. Segons "*Centers for Disease Control and Prevention*" dels Estats Units i l'OMS recomanen, com a mínim, 60 minuts d'activitat física moderada o vigorosa al dia entre infants i adolescents en edat escolar (294). D'altra banda i en relació amb l'efecte de l'activitat física, Garcia Hermoso et al (120), proposa que l'aptitud cardiorespiratòria, entesa com la capacitat de realització d'activitat física de moderada intensitat, es relaciona amb una

disminució de la concentració de PCRus sèrica, sense quedar ben establert el mecanisme mediador de l'obesitat i les alteracions relacionades en població infantil (120,298).

Els nostres resultats indiquen que el valor de la concentració sèrica de la PCRus presenta una important associació amb l'obesitat (IMC valor-z i PA) i els paràmetres metabòlics (HDL, TG, insulina, HOMA-IR i GR) independentment de l'activitat física.

Als 4 anys de seguiment de la mostra, proposem un efecte modulador de l'activitat física en la relació entre la inflamació subclínica i l'obesitat i també el RCM (Figura 15). Es pot determinar l'efecte predictor de la PCRus per l'obesitat (IMC i PA) i el RCM (TAD, TG i GR), en el subgrup d'activitat física menys favorable ($Me < p50$; 74,9 METs). També observem que la concentració sèrica de PCRus i l'activitat física interaccionen amb l'obesitat (IMC) i el RCM (TG i GR) mesurats en la visita de seguiment, establint una dependència de la inflamació entre d'altres variables confusores conegudes com els propis paràmetres d'obesitat, en el subgrup d'activitat física menys favorable ($Me < p50$; 74,9 METs). Per tant proposem que els infants que presenten un valor més elevat de PCRus i mantenen un estil de vida menys favorable, en el moment inicial de l'estudi, podrien tenir més risc d'obesitat i RCM al cap de 4 anys. Aquest fet indica la importància d'afavorir la millora de l'activitat física a edats primerenques, podem pensar que un estil de vida menys actiu, juntament amb valors més alts de PCRus, poden ser dos factors de mal pronòstic per desenvolupar obesitat i presentar un increment del RCM als 12 anys d'edat.

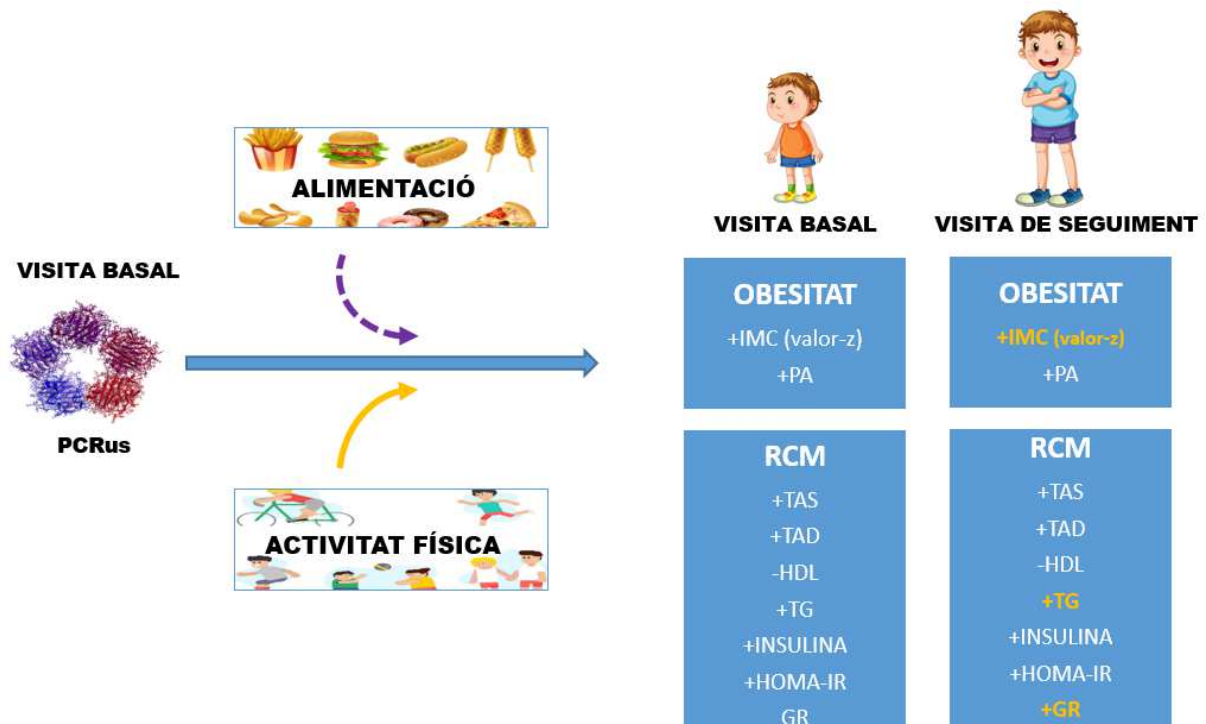


Figura 15: Model proposat d'associació de la concentració sèrica de PCRus amb paràmetres d'obesitat i de RCM, modulació de l'alimentació i l'activitat física.

Fletxa corba contínua: L'estil de vida modula; Fletxa corba discontinua: L'estil de vida no modula; Fletxa blava: associació de la PCRus amb paràmetres d'obesitat i RCM⁹, en la visita basal i de seguiment; Variables de color blanc: Variables (visita basal i de seguiment) associades amb la PCRus basal; Variables de color taronja: Variables modulades per l'activitat física; PCRus: Proteïna C-reactiva ultrasensible; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; GR: Greix renal.

Coincidint amb els nostres resultats, nombrosos estudis, entre ells la gran Cohort Europea IDEFICS/I family, afirmen que alguns estils de vida, com l'activitat física, poden ser rellevants per al desenvolupament d'alteracions cardiometabòliques en infants i adolescents (281,299). Els nivells més alts d'activitat física s'associa a nivells més baixos de factors de RCM. També es suggereix que, tot i que l'associació de l'activitat física i biomarcadors d'inflamació es pot veure modificada per la massa grassa, pot ser independent afavorint la disminució de la inflamació sistèmica (21,300,301). Hi ha evidència entre la distribució ectòpica de greix i el RCM. Les ubicacions específiques de la disposició del greix, entre d'altres el GR, s'associa amb el deteriorament metabòlic esdevenint també un factor de RCV (35–37). Grigolas et al (38) proposa que l'exercici físic pot afavorir la disminució del GR conjuntament amb la reducció de la

ingesta. Tot i que no es troba del tot demostrat en població pediàtrica, es creu que a edats primerenques l'increment de l'activitat física pot disminuir el greix ectòpic afectant també al GR, afavorint així la disminució de paràmetres inflamatoris i metabòlics com la PCRus, la resistència a la insulina i també la millora de la DLP (38,40–42,302–304).

Fins al moment, estudis clínics han demostrat que l'efecte d'un canvi de l'estil de vida pot tenir un efecte protector sobre la inflamació en la població pediàtrica (120). Encara que hi ha discrepàncies i el mecanisme fisiopatològic subjacent no estigui del tot clar, hi ha evidència que descriu que l'activitat física sembla que no influeixi significativament en els nivells de PCRus (124,275,305). El coneixement actual sobre els efectes de l'activitat física en biomarcadors d'inflamació encara no està concretat. La majoria d'estudis en basen en poblacions d'infants amb sobrepès o obesitat, establint també diferències entre la intensitat de l'activitat física realitzada (21,24,306). Sembla que hi ha un efecte entre l'activitat física i el procés inflamatori, un nivell baix d'activitat es relaciona amb un increment de la PCRus (120,292,307).

Börnhorst et al (281), exposa conjuntament amb altres estudis, la relació entre l'obesitat central, la DLP, HTA, la HOMA-IR i la insulina com a paràmetres afectats per la influència de la concentració sèrica de la PCRus. També proposa que l'activitat física podria ser particularment rellevant en aquesta associació, afavorint una menor inflamació (252,263,264).

Com a proposta innovadora i per tal de donar resposta a la manca de resultats publicats, d'acord amb la relació de la concentració sèrica de la PCRus i l'efecte modulador de l'activitat física, proposem que els nens i nenes de la visita inicial de la nostra mostra, que adopten una conducta menys activa i que presenten valors superiors de PCRus poden incrementar el RCM als 4 anys de seguiment.

5.2 RELACIÓ ENTRE EL QUOCIENT NL I ELS PARÀMETRES D'OBESITAT, RCM, EFECTE DE L'ALIMENTACIÓ I L'ACTIVITAT FÍSICA.

El quocient NL es troba descrit com un marcador d'inflamació subclínica que es correlaciona fortament amb la PCRus (137,140,310,311). Es coneix la relació amb l'obesitat, principalment amb l'IMC, en població adulta. El quocient NL s'associa principalment amb l'excés d'adipositat visceral i l'alliberament de citoquines inflamatòries, actuant com un marcador de RCM (137,139,311–313).

Els resultats derivats d'aquest estudi indiquen, tal i com es troba descrit, que el quocient NL presenta una forta associació amb la concentració sèrica de la PCRus i també amb paràmetres relacionats amb l'obesitat (PA) i el RCM (TAS, TAD, GR i de forma negativa amb l'HDL), en infants de 8 anys d'edat. Aquestes associacions no es mantenen en la visita de seguiment, per tant s'observa que el quocient NL no és un bon predictor pels paràmetres d'obesitat i RCM.

Els nostres resultats concorden amb els estudis previs que també descriuen l'associació del quocient NL amb l'obesitat i el RCM (140,283,314). Hi ha evidència sobre la relació entre els glòbuls blancs i els paràmetres relacionats amb la SM. Concretament, un estudi amb 6700 pacients va trobar correlacions entre limfòcits i neutròfils amb l'IMC i el PA (140). D'altra banda Mărginean et al (140) i Aydin et al (315), suggereixen que un increment del valor del quocient NL, en una mostra de nens i nenes obesos envers els controls sans, s'associa amb l'obesitat.

Mitjançant la diapedesi, els neutròfils poden migrar del torrent sanguini fins als teixits. Aquest fet pot tenir lloc com a conseqüència de l'estimulació mediada pel procés inflamatori que afavoreix que els neutròfils migrin cap al teixit adipós, seguit de la infiltració de macròfags i la posterior activació dels limfòcits perifèrics. Aquest procés pot culminar amb l'increment de

l'IMC, aportant així, una possible explicació entre la relació de l'obesitat i la inflamació sistèmica (140,316). No obstant altres treballs conclouen que els resultats poden ser contradictoris, Bahadir et al (141), no va poder demostrar una relació entre el quocient NL i l'obesitat amb paràmetres de RCM en adults, tampoc hi ha resultats clars sobre la funció predictora del quocient NL en l'edat infantil. Aquesta manca d'evidència pot ser deguda a l'absència de comorbiditats associades a l'obesitat en els infants. La majoria d'estudis relacionats amb l'obesitat i el RCM s'ha realitzat en població adulta, on el quocient NL presenta causalitat per possibles alteracions cardiometabòliques. Es creu que la temporalitat i l'increment dels risc de comorbiditats associades a l'obesitat pot afavorir el resultat de causa-efecte de l'indicador (140,141,315). D'altra banda Prats-Puig et al (137), conclou en una associació del quocient NL, en funció de l'edat, amb mesures d'obesitat i marcadors de RCM en la infància. Suggereix que abans del 7 anys d'edat no s'aprecien relacions, tanmateix entre els 7 i es 9 anys d'edat s'evidencien associacions amb paràmetres d'obesitat, finalment a partir dels 9 anys d'edat també s'estableix una associació amb paràmetres de RCM (314). Coincidint amb l'evidència científica publicada, els nostres resultats recolzen que el quocient NL és un indicador per l'obesitat i el RCM en l'edat inicial de l'estudi, també tal com era d'esperar, amb l'adipositat visceral (GR) i de forma negativa amb l'HDL (paràmetre protector pel RCM).

Actualment es coneix l'associació entre una alimentació favorable i una manca d'estat inflamatori en la població adulta (317). Murat Aydin et al, relaciona l'increment de la concentració del quocient NL amb el RCM i relaciona una dieta adequada com a mètode per a reduir el RCM associat (315). Hi ha molt poca evidència científica publicada sobre la modulació de l'alimentació en l'associació del quocient NL amb l'obesitat i el RCM, no obstant estudis clínics proposen que després d'una dieta rica en greixos es podria augmentar significativament el nombre de neutròfils, suggerint un altre vincle amb la inflamació sistèmica. Cal tenir en compte que el recompte de limfòcits es relaciona amb l'estat nutricional, incrementant el nombre davant l'augment calòric de la dieta (140,318).

Segons els nostres resultats, proposem un efecte modulador de l'alimentació en la relació del valor del quocient NL amb paràmetres basals d'obesitat (PA) i de RCM (GR i de forma negativa amb l'HDL) (Figura 16). En relació als paràmetres inflamatoris, tal i com està descrit, s'observa una forta associació amb la PCRus, que es manté independent de l'efecte de l'alimentació.

Als 4 anys de seguiment de la mostra, es manté l'efecte modulador de l'alimentació (Figura 16). Es pot determinar l'efecte predictor del valor del quocient NL per un paràmetre d'obesitat (PA) i un paràmetre de RCM (TAS), en el subgrup d'alimentació menys favorable ($Me < p50$; 8 PN). També observem que el valor del quocient NL i l'alimentació interaccionen amb l'obesitat (PA), mesurats en a visita basal i de seguiment, i el RCM (TAS) mesurats en a visita de seguiment, establint una dependència del valor del quocient NL entre d'altres variables confusores conegudes, en el subgrup d'alimentació menys favorable ($Me < p50$; 8 PN).

Per tant podem suggerir que una alimentació menys favorable juntament amb concentracions elevades del quocient NL poden esdevenir dos factors, que combinats a l'edat de 8 anys, podrien ser indicatius de mal pronòstic per desenvolupar obesitat i alteracions de RCM als 12 anys d'edat. Aquesta relació indica la importància de seguir una alimentació saludable, fet que pot ajudar a prevenir paràmetres inflamatoris, d'obesitat i RCM.

En relació a l'activitat física, s'ha descrit la possible relació entre un estil de vida poc actiu i l'increment d'un estat més oxidatiu, l'estrès oxidatiu provoca l'alteració de sistemes fisiològics claus per al manteniment de la homeòstasi; entre ells el sistema immunitari, que condueix a un estat inflamatori crònic de baix grau. Aquest fet suggereix que un estat proinflamatori afavoreix el recompte anormal dels neutròfils i es relaciona amb l'increment de pes i paràmetres d'obesitat (140,318).

Els resultats derivats d'aquest estudi indiquen un efecte modulador de l'activitat física en la relació del quocient NL amb paràmetres basals d'obesitat (PA) i de RCM (TAS, GR i de forma

negativa amb l'HDL mesurats en la visita inicial. Tal i com està descrit, es presenta una forta associació amb la PCRus, que es manté independent de l'efecte de l'activitat física.

Als 4 anys de seguiment de la mostra, només es manté l'efecte modulador de l'activitat física per paràmetres d'obesitat (Figura 16). Es pot determinar l'efecte predictor del valor del quocient NL per paràmetres d'obesitat (IMC i PA), en el subgrup d'alimentació menys favorable (Me<p50; 8 PN). Tot i això no observem interaccions entre el valor del quocient NL, l'activitat física i paràmetres d'obesitat o de RCM.

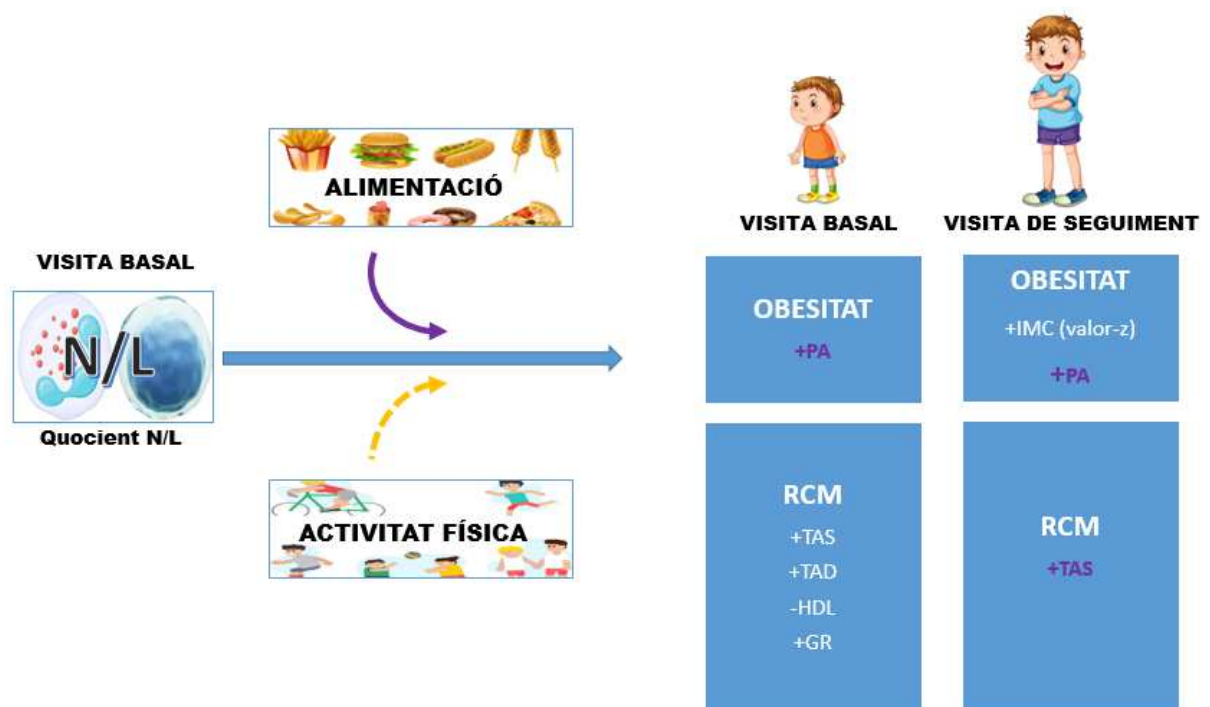


Figura 16: Model proposat d'associació del valor del quocient NL amb paràmetres d'obesitat i de RCM, modulació de l'alimentació i l'activitat física.

Fletxa corba contínua: L'estil de vida modula; Fletxa corba discontinua: L'estil de vida no modula; Fletxa blava: associació del valor del quocient NL amb paràmetres d'obesitat i RCM, en la visita basal i de seguiment; Variables de color blanc: Variables (visita basal i de seguiment) associades amb el valor del quocient NL basal; Variables de color lila: Variables modulades per l'alimentació; Quocient NL: Quocient Neutròfils/Limfòcits; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; TAD: Tensió arterial diastòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; GR: Greix renal.

Per tant, segons els nostres resultats, la concentració del quocient NL basal per aquells nens i nenes que presenten una activitat física menys favorable (Me<p50; 74,9 METs) es pot considerar

predictor d'obesitat en la visita de seguiment. Tot i no presentar interaccions amb l'activitat física i els paràmetres de RCM, suggerim que una activitat física menys favorable, juntament amb concentracions més elevades del quocient NL podrien ser dos factors, que combinats a l'edat de 8 anys, indicar un pitjor pronòstic per desenvolupar obesitat i presentar un major RCM, als 12 anys d'edat.

Diversos estudis han descrit l'associació entre el quocient NL i el risc de patir certes malalties cardiometabòliques, entre elles DM i HTA, en aquells infants menys actius (319), tot i així hi ha una manca de coneixement que examini les correlacions per establir una modulació de l'activitat física en la causalitat establerta entre el quocient NL i l'obesitat o el RCM. Es considera que els estils de vida, com l'activitat física, poden conduir a la intervenció conductual que porti a una millora de l'estat d'inflamació sistèmica i una disminució en el risc de patologia de l'individu (319).

Els resultats concorden amb el coneixement actual, relacionant el quocient NL com a possible factor predictiu per l'obesitat i el RCM, tot i així, davant la manca de resultats publicats en l'edat pediàtrica, proposem aquest marcador com un predictor acceptable i suggerim la modulació de l'alimentació com estil de vida. Segons la nostra mostra, els nens i nenes de 8 anys que presentin una concentració més elevada del quocient NL i portin una alimentació menys favorable tindran un risc més elevat d'obesitat i RCM als 12 anys d'edat. Cal proposar noves línies d'investigació per tal de determinar l'efecte conjunt del valor del quocient NL, com a marcador de risc, amb l'activitat física i els diferents paràmetres d'obesitat i RCM estudiats.

5.3 RELACIÓ ENTRE L'ADIPONECTINA D'APM I ELS PARÀMETRES D'OBESITAT, RCM, EFECTE DE L'ALIMENTACIÓ I L'ACTIVITAT FÍSICA.

L'excés d'adipositat en l'edat infantil actua com un marcador de RCM per adolescents i adults. És ben conegut que l'excés d'adipositat presenta un efecte directe en la instauració d'alteracions cardiometabòliques com la HTA, la resistència a la insulina, la DLP i la DMII (275,320). El teixit adipós és una font coneguda d'inflamació que produeix diverses citoquines o adipoquines, i pot contribuir a la patogènesi de les alteracions cardiometabòliques esmentades anteriorment (1,51,120,165,321).

La importància de les adipoquines, entre elles l'adiponectina d'APM, ha esdevingut una prioritat en les línies d'estudi actuals a causa de l'extensió epidemiològica de l'obesitat en els darrers anys (164,322). Els resultats publicats coincideixen en que les propietats antiinflamatòries, antiaterogèniques i insulinosensibilitzadores de l'adiponectina d'APM. Els nivells baixos es relacionen amb l'increment del RCM, incloent pitjor perfil lipídic, un increment de la resistència a la insulina i un estat proinflamatori. El multímer que més relacions presenta amb el RCM en l'etapa infantil i prepuberal és la forma d'APM (1,174,323).

Els resultats derivats del present estudi indiquen que la l'adiponectina d'APM presenta una associació negativa amb paràmetres relacionats amb l'obesitat (IMC i PA), el RCM (TAS, TG, GR i de forma positiva amb l'HDL) i també de forma negativa amb el quocient NL, a l'inici de l'estudi. D'altra banda no presenta relació amb paràmetres metabòlics (insulina i HOMA-IR). Per tant podríem dir que a edats inicials l'adiponectina d'APM és un indicador d'obesitat i RCM sense afectar directament a la via metabòlica de la insulina.

Els nostres resultats coincideixen amb diversos estudis en els que conclouen que un increment d'adiponectina d'APM s'associa amb una millora de l'adipositat i una disminució de paràmetres relacionats amb l'obesitat en etapes infantils (123,174,323–325). Rupérez et al (16), conclou que valors disminuïts d'adiponectina d'APM es relaciona amb un increment del greix corporal i distribució ectòpica de greixos, també amb anomalies metabòliques relacionades amb l'obesitat en infants i adolescents. L'inici d'aquest trastorns metabòlics es dona a edats primerenques però no està del tot clar la instauració de l'efecte predictor a causa de la variabilitat de condicions antropomètriques i metabòliques, com ara l'obesitat o la composició del múscul esquelètic (282,283).

Els resultats obtinguts indiquen que l'associació no es manté pels paràmetres d'obesitat en la visita de seguiment, per tant no es pot concretar l'efecte predictor de l'adiponectina d'APM per aquests paràmetres. Una possible explicació per aquesta observació podria ser la limitació del valor de l'IMC valor-z (≥ 2 i ≤ 4) en la inclusió dels nens i nenes en el present estudi, afavorint així una mostra metabòlicament sana. D'altra banda es pot observar que l'adiponectina d'APM basal es relaciona negativament amb valors d'insulina i d'HOMA-IR en la visita de seguiment, adoptant un efecte predictor per paràmetres metabòlics relacionats amb la via insulínica, és a dir que una disminució de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal prediu un increment de concentració sèrica d'insulina i un increment de resistència a la insulina en la mostra.

Mark D. De Boer, 2019 exposa que la disfunció dels adipòcits, provocada per un increment de l'IMC associat amb l'adipositat visceral, presenta una disminució d'adiponectina d'APM i s'incrementa la resistència a la insulina i l'increment de producció de la mateixa (294). Vázquez et al conclou que, abans dels 7 anys de vida, els indicadors d'adipositat no es relacionen amb paràmetres cardiometabòlics com la insulina i l'HOMA-IR, manté que a partir dels 10 anys es fan més evidents (11). Es podria pensar que a mesura que els nens i nenes s'acosten a edats puberals es comença a produir una associació significativa amb el metabolisme de la glucosa.

L'adiponectina d'APM presenta un efecte predictor pel RCM. Es coneix l'efecte predictor en l'edat adulta, però es desconeix en quin moment de l'edat pediàtrica adopta aquest efecte, no obstant cal conèixer la causa de la reducció dels nivells d'adiponectina d'APM en l'obesitat i els paràmetres de RCM i quins són els factors reguladors en l'edat infantil (1,16,100,275,294,323,328,329). Els resultats indiquen que una disminució de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM podria predir un empitjorament metabòlic a través de la via insulínica en etapes prepuberals. D'altra banda, nombrosos treballs coincideixen que el teixit adipós s'adapta als canvis dels estils de vida, per influenciar en el metabolisme dels greixos i afectar a la seva capacitat endocrina. Els efectes de l'alimentació i l'activitat física en la funció protectora de l'adiponectina sobre l'obesitat i el RCM es poden observar de forma més clara en l'edat adulta, però hi ha controvèrsies en el seu efecte en l'edat pediàtrica (120,175,248,292,330–333).

En relació als estils de vida, en la nostra mostra s'observa un efecte modulador de l'alimentació en la relació de la concentració sèrica de l'adiponectina d'APM, de forma negativa amb paràmetres basals d'obesitat (IMC i PA) i de forma positiva amb paràmetres de RCM (HDL) (Figura 17). El fet de tenir un nivell d'adiponectina d'APM més baix i portar una alimentació menys favorable incrementa el risc d'obesitat, d'altra banda si tenim nivells elevats d'adiponectina d'APM i porten una dieta adequada es relaciona amb l'increment d'HDL, que actua com a factor protector pel risc cardiometabòlic.

Als 4 anys de seguiment de la mostra, es pot determinar un efecte predictor de la concentració sèrica de l'adiponectina d'APM amb la concentració sèrica d'HDL, per aquells infants que porten una alimentació més favorable. Es manté la relació basal i l'adiponectina d'APM actua com a variable predictora de l'HDL en la visita de seguiment, sota la modulació d'una bona alimentació. També observem que el valor del quocient NL i l'alimentació interaccionen amb el RCM (HDL), mesurats en a visita basal i de seguiment, establint una dependència del valor del quocient NL

entre d'altres variables confusores conegudes, tant en el moment basal com en el seguiment, en el subgrup d'activitat física més favorable ($Me > p50$; 74,9 METs).

Actualment hi ha poc coneixement descrit en relació a la modulació dels estils de vida davant l'efecte predictiu d'indicadors d'obesitat i RCM en població pediàtrica. Els resultats d'aquest estudi concorden amb estudis previs, s'ha descrit la relació entre l'alimentació i l'efecte de l'adiponectina d'APM davant paràmetres d'obesitat i RCM, però no està del tot clar l'efecte predictiu modulat per una alimentació més favorable (58,334). En el futur cal treballar per identificar la rellevància clínica de l'adiponectina d'APM com a factor predictor durant la infància.

En relació a l'activitat física, Mark D. De Boer 2019, proposa l'increment d'activitat per tal d'augmentar la utilització energètica i reduir el risc d'anomalies metabòliques, causat per la producció reduïda d'adiponectina d'APM (294). Tanmateix Felice Sirico et al, contempla l'efecte de l'activitat física com una influència independent de l'alimentació, per obtenir un increment de l'adiponectina i una reducció de la inflamació sistèmica (175). Diversos estudis conclouen que la pràctica d'exercici en població adulta incrementa els nivells d'adiponectina i aquesta desencadena efectes beneficiosos que milloren els paràmetres d'obesitat i el RCM. La majoria de resultats publicats concorden amb la millora de paràmetres d'obesitat, com l'IMC, el greix corporal i el PA. Aquests canvis en la massa de teixit adipós provoquen efectes significatius sobre els nivells plasmàtics d'adiponectina. D'altra banda hi ha controvèrsia generada per la pràctica d'activitat física intensa i l'efecte de l'estrès oxidatiu que pot desencadenar, disminuint els nivells d'adiponectina i incrementant els paràmetres inflamatoris. Es creu que la pràctica d'exercici, de forma contínua i d'intensitat moderada, pot afavorir l'increment de la concentració d'adiponectina i que aquesta adopti una funció sensibilitzadora de la insulina i faciliti el metabolisme de la glucosa (335–340).

Els nostres resultats indiquen que el valor de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM presenta una associació negativa amb paràmetres d'obesitat i RCM (IMC valor-z, PA i GR) modulats per l'activitat física (Figura 17).

Als 4 anys de seguiment de la mostra, proposem un efecte modulador de l'activitat física en la relació al RCM (Figura 17). Es pot determinar l'efecte predictor de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM pel RCM (TG, insulina i HOMA-IR), en el subgrup d'activitat física menys favorable (Me<p50; 74,9 METs). També observem que la concentració sèrica d'adiponectina d'APM i l'activitat física interaccionen amb el RCM (TG, insulina i HOMA-IR) mesurats en la visita de seguiment, establint una dependència de la concentració sèrica de l'adiponectina d'APM, en el subgrup d'activitat física menys favorable (Me<p50; 74,9 METs).

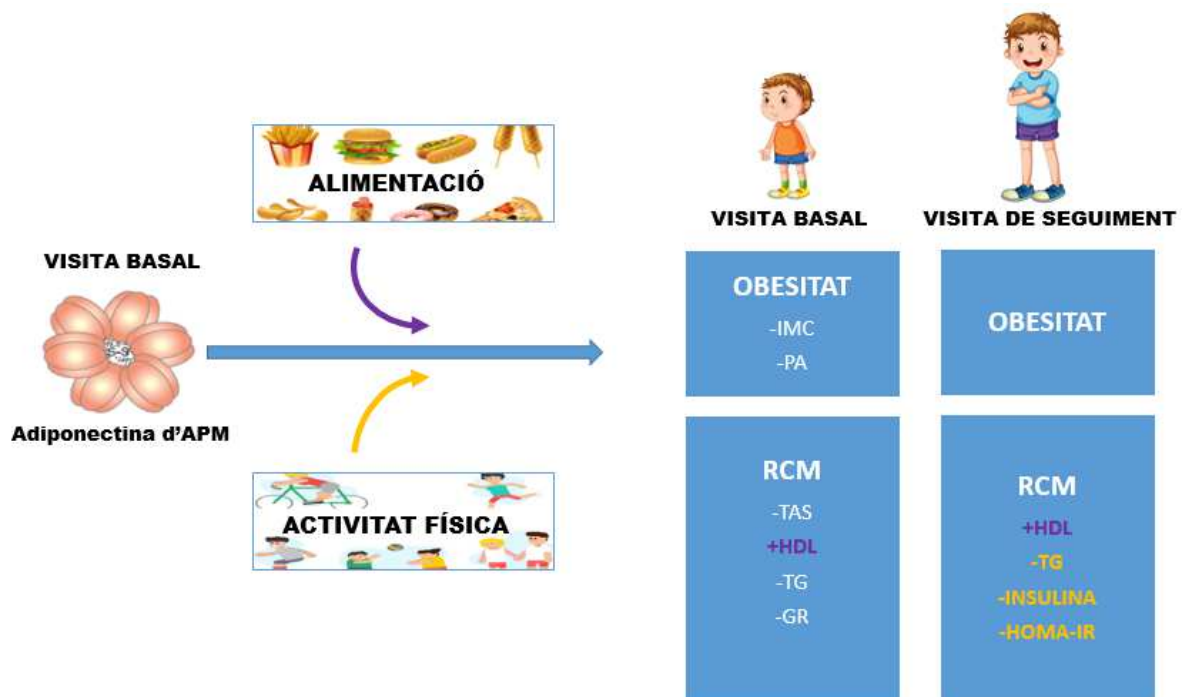


Figura 17: Model proposat d'associació de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM amb paràmetres d'obesitat i de RCM, modulació de l'alimentació i l'activitat física.

Fletxa corba contínua: L'estil de vida modula; Fletxa blava: associació de la concentració sèrica d'adiponectina d'APM amb paràmetres d'obesitat i RCM, en la visita basal i de seguiment; Variables de color blanc: Variables (visita basal i de seguiment) associades amb la concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal; Variables de color lila: Variables modulades per l'alimentació; Variables de color taronja: Variables modulades per l'activitat física; Adiponectina d'APM: Adiponectina d'alt pes molecular ; IMC valor-z: Índex de massa corporal valor-z; PA: Perímetre abdominal; TAS: Tensió arterial sistòlica; HDL: Lipoproteïnes d'alta densitat; TG: Triglicèrids; HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina; GR: Greix renal.

Ens trobem davant una manca de coneixement en relació a l'efecte de les conductes poc actives en etapes infantils en comparació a l'edat adulta. Cal conèixer la causa de la reducció dels nivells d'adiponectina en el context de l'obesitat i les alteracions metabòliques relacionades com la diabetis i quins són els factors que regulen aquesta proteïna. És probable que les conductes desfavorables creixents iniciades en etapes prepuberals es relacionin amb una pitjor salut cardiometabòlica en el futur (58,328).

Finalment, proposem que l'adiponectina d'APM es podria considerar un indicador de RCM, aportant un efecte predictiu de risc metabòlic, modulats per l'alimentació, afectant a la producció de colesterol HDL. L'adiponectina d'APM també es troba afectada per un estil de vida poc actiu, modulant l'associació de l'hormona amb paràmetres metabòlics relacionats amb el greix i sobretot per paràmetres metabòlics relacionats amb la via insulínica (insulina i HOMA-IR). L'increment de l'adiponectina d'APM aportaria un efecte protector, davant conductes més favorables d'alimentació i activitat física, per predir millors valors de perfils metabòlics.

5.4 DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS

En la visita inicial de l'estudi hem observat que els nens i nenes amb una major concentració sèrica de PCRus i del quocient NL i una menor concentració sèrica d'adiponectina d'APM, presenten majors valors de paràmetres d'obesitat i RCM; tot i això, al determinar l'efecte predictor al seguiment només la PCRus manté l'associació amb els paràmetres d'obesitat i de forma conjunta amb l'adiponectina d'APM per paràmetres de RCM.

Al valorar l'efecte modulador dels estils de vida, la PCRus prediu paràmetres d'obesitat i RCM en aquells infants que realitzen menys activitat física. En el cas del quocient NL, es pot observar una relació basal amb paràmetres d'obesitat i RCM en nens i nenes que tenen una pitjor dieta. Al determinar l'efecte predictor, el quocient NL prediu l'obesitat i el RCM en aquells que presenten una alimentació menys favorable.

La PCRus i el quocient NL es correlacionen entre ells a causa del seu efecte davant el procés inflamatori, esdevenint marcadors d'inflamació crònica subclínica (127,129,140,142). L'obesitat és un dels principals determinants de la inflamació i la PCRus, juntament amb el quocient NL. Així mateix, aquesta associació es pot veure afectada pels nivells més favorables o menys favorables dels estils de vida com l'alimentació o l'activitat física.

En el cas de l'adiponectina d'APM, ens trobem davant d'un marcador antiinflamatori que presenta una associació inversa amb paràmetres metabòlics. L'adiponectina d'APM pot ser un indicador de la disminució d'un paràmetre antiinflamatori com l'HDL en aquells nens i nenes que tenen una dieta menys favorable, i prediu també el risc metabòlic relacionat amb la via insulínica (insulina i HOMA-IR) en aquells menys actius.

Per tant tots tres marcadors estudiats en aquest treball presenten un efecte predictor per l'obesitat i el RCM, que juntament amb l'alimentació i l'activitat física saludables poden ajudar a prevenir alteracions relacionades amb aquests processos.

5.5 APLICABILITAT

Una de les millors formes de reduir la prevalença d'alteracions futures en infants amb marcadors de risc alterats i conductes de risc detectades és la prevenció, mitjançant intervencions destinades a modificar els estils de vida poc saludables. Cal mantenir un estil de vida actiu i una alimentació saludable fent partícips a les famílies i reforçar el seu efecte (193,199,294,341).

Per poder incidir en la població, afavorir el seu empoderament i aconseguir un canvi dels estils de vida en la població pediàtrica, cal tenir en compte la salut i els seus determinants. L'OMS defineix aquests determinants com les circumstàncies en les que les persones neixen, creixen, viuen, treballen i envelleixen, incloent també el sistema de salut, les quals es troben sotmeses a contingències pròpies influenciades en part per factors ambientals i biològics. Els estils de vida, considerats com aquells comportaments que poden afectar o modular condicions de la salut, es caracteritzen per conductes que poden influenciar l'aspecte biològic produint alteracions o risc de patologia. El concepte de salut s'ha modificat al llarg del temps, des de que l'OMS la va definir al 1948 com l'estat de complert benestar físic, mental i social i no només l'absència de malalties o afectacions. La salut contempla aspectes subjectius (benestar físic, mental i social), objectius (capacitat de funcionament) i socials (adaptació i activitat col·lectiva que produeixi un efecte o un canvi). Per tant la salut és un recurs per afavorir una tendència de canvi en la població (342–344).

S'ha de tenir en compte l'epidemiologia, entesa com el reconeixement dels determinants de la salut, i la promoció de la salut (PS), com a l'estratègia per intervenir en condicions detectades i instrumentalitzar les accions necessàries per incidir sobre les mateixes. La PS facilita la constitució d'un procés mitjançant accions dirigides a enfrontar les habilitats i capacitats dels individus. Aquest procés permet a les persones incrementar el control sobre els seus determinants de la salut i en conseqüència millorar-los. D'altra banda el model operatiu de la PS

permet intervenir en els determinants positius de la salut, contribuint a la qualitat de vida (342,345).

Per tal d'afavorir la prevenció del risc d'obesitat i alteracions relacionades amb el RCM en nens i nenes, cal establir accions dirigides a enfortir les habilitats, capacitats i l'increment de coneixement, en el propi nen i el seu entorn més pròxim com és la família. Cal fomentar l'empoderament mitjançant intervencions orientades a la prevenció del risc (345). Esdevé de gran importància l'adherència de la població al coneixement, per tal de promoure estils de vida saludables. Cal incidir en l'educació sanitària, compresa com un conjunt d'activitats amb l'objectiu d'aconseguir la contribució participativa i responsable en la modificació de conductes perjudicials i consolidant les saludables. L'educació per la salut ajuda a la població a adaptar i mantenir pràctiques i estils de vida saludables. Es fa necessari disposar de fonaments científics, que recolzin i desenvolupin la base teòrica i justificar el canvi explicant els diversos processos biològics relacionats amb l'efecte dels estils de vida (342,345,346).

En relació a la mostra estudiada, el seguiment i la realització d'intervencions per afavorir l'empoderament i la modificació d'hàbits perjudicials, s'hauria de realitzar en localitzacions normalitzades per al nen i els seus familiars. En l'entorn del programa del nen sa, entès com el conjunt de visites periòdiques al servei de pediatria i d'infermeria pediàtrica en les ABS, on s'orienta l'acció a la prevenció i detecció de problemes que poden afectar al nen i al seu desenvolupament. Seria recomanable realitzar activitats informatives als infants i als seus familiars, afavorint així una adopció de coneixements que afavoreixin un canvi d'estil.

Les intervencions que promouen els canvis de conducta a la consulta d'infermeria s'ha incrementat en els últims anys (347). Es recomana avaluar els diversos riscos presents en l'individu i la seva disposició al canvi de conducta, tant en el nen com en els seus familiars, és molt important el recolzament i l'empoderament familiar per tal d'afavorir la motivació i l'eficàcia del procés.

Durant els darrers anys s'han proposat diversos programes relacionats amb la modificació dels estils de vida com l'alimentació i l'activitat física, per afavorir la prevenció i proposar intervencions prèvies a la instauració d'alteracions relacionades amb el risc d'obesitat i RCM. Tot i que el compliment de les recomanacions pot ser complicat a causa de la manca d'adherència, els beneficis a llarg termini es troben descrits (12,175,348,349).

Per reforçar la orientació al canvi d'estils de vida, cal conèixer els paràmetres indicadors i ajudar a evitar l'aparició del risc. És important consolidar l'evidència amb l'aplicació d'indicadors com la concentració sèrica PCRus, el quocient NL i la concentració sèrica d'adiponectina d'APM, relacionats amb l'obesitat i el RCM, que justifiquin la valoració dels estils de vida i la contemplació de la seva modulació. Cal fomentar la disminució del risc d'alteracions d'obesitat i metabòliques infantils en el futur. Tal i com proposem, hi ha estudis que recolzen el paper dels marcadors proinflamatoris i antiinflamatoris com a predictors sota la influència dels estils de vida per al risc d'obesitat i alteracions cardiometabòliques. D'altra banda no queda clar el tipus d'intervenció, la durada i el valor del marcador per tal que sigui efectiu (20,174,175,350).

Com a futures línies de recerca caldria estudiar els valors dels marcadors, mitjançant la determinació sanguínia dels mateixos, per disposar de punts de tall i límits correctes per aplicar-los a la població infantil, així es podria establir un sistema de prevenció mitjançant el cribatge pediàtric. També caldria valorar la determinació de variables poc habituals a la consulta d'infermeria, com el GR. Les mesures ecogràfiques de distribució de greixos no es realitzen de forma rutinària, tot i així permeten valorar i justificar els possibles riscos, mitjançant l'evidència científica i les associacions estudiades, en un futur. Tanmateix caldria proposar programes d'intervenció contemplant l'alimentació i l'activitat física per aquell grups de nens i nenes amb els predictors elevats.

6. LIMITACIONES

Reconeixem que el present treball presenta algunes limitacions:

- El mètode per a la valoració de l'activitat física ha estat un diari autoadministrable, hi ha qüestionaris validats i tècniques conegudes com l'accelerometria que aporten dades més concretes. En el cas del nostre estudi s'ha valorat el registre de l'activitat física amb la participació dels pares i una eina que resulti senzilla d'utilitzar i registrar-ne els valors.
- El mètode utilitzat per valorar la qualitat de l'alimentació ha estat el qüestionari Kidmed de l'estudi enKid. El qüestionari Kidmed es troba validat per mesurar l'adherència a la dieta mediterrània i pot perdre validesa quan s'avalua la ingesta d'aliments o patrons alimentaris amb propietats antiinflamatòries. Tot i així diversos estudis valoren la dieta mediterrània com una dieta favorable i recomanada en l'edat pediàtrica i el seu seguiment afavoreix una ingesta correcta tant en quantitat com en qualitat.
- En el seguiment de la mostra s'ha perdut un nombre de participants considerables, encara que hem disposat de mostra suficient per a valorar les relacions. S'ha acceptat la validesa al no presentar diferències basals, entre els que han participat en el seguiment i els que no.
- No s'ha realitzat la determinació de les variables principals (PCRus, quocient NL i Adiponectina d'APM) en la visita de seguiment.
- No s'han valorat els estils de vida (alimentació i activitat física) en la visita de seguiment.
- En els models multivariants no s'ha controlat la persistència de l'efecte dels estils de vida en la visita de seguiment, aquest fet podria modificar les associacions. En el cas de la PCR endocrinometabòlica no es veu afectada per diferències amb associacions basals i de seguiment, en relació als estils de vida.

7. CONCLUSIONS

1. Associació de PCRus amb paràmetres d'obesitat i de RCM

- La concentració sèrica de PCRus basal s'associa amb un perfil desfavorable d'obesitat i RCM, en una mostra de nens i nenes prepuberals sans als 8 anys d'edat i és un factor predictor de l'obesitat i el RCM als 4 anys de seguiment.
- L'alimentació no modula les associacions de la concentració sèrica de PCRus basal amb els paràmetres d'obesitat i de RCM, en una mostra de nens i nenes prepuberals sans als 8 anys d'edat ni tampoc als 4 anys de seguiment.
- L'activitat física desfavorable modula les associacions de la concentració sèrica de PCRus basal amb l'obesitat i el RCM als 4 anys de seguiment.

2. Associació del quocient NL amb paràmetres d'obesitat i de RCM

- El valor del quocient NL basal s'associa amb un perfil desfavorable d'obesitat i RCM, en una mostra de nens i nenes prepuberals sans als 8 anys d'edat però no és un factor predictor de l'obesitat i el RCM als 4 anys de seguiment.
- L'alimentació desfavorable modula les associacions del quocient NL basal amb paràmetres d'obesitat, en una mostra de nens i nenes prepuberals sans als 8 anys d'edat i als 4 anys de seguiment.
- L'activitat física no modula les associacions del valor del quocient NL basal amb els paràmetres d'obesitat i de RCM, en una mostra de nens i nenes prepuberals sans als 8 anys d'edat ni tampoc als 4 anys de seguiment.

3. Associació de l'adiponectina d'APM amb paràmetres d'obesitat i de RCM

- La concentració sèrica d'adiponectina d'APM basal s'associa amb un perfil desfavorable d'obesitat i RCM en una mostra de nens i nenes prepuberals sans als 8 anys d'edat, i és un factor predictor del risc metabòlic als 4 anys de seguiment.
- L'alimentació desfavorable modula les associacions de l'adiponectina d'APM basal amb el RCM, en una mostra de nens i nenes prepuberals sans als 8 anys d'edat i als 4 anys de seguiment.
- L'activitat física desfavorable modula les associacions de l'adiponectina d'APM basal amb paràmetres d'obesitat i de RCM als 4 anys de seguiment.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Orlando A, Nava E, Giussani M, Genovesi S. Adiponectin and cardiovascular risk. From pathophysiology to clinic: Focus on children and adolescents. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3228.
2. Greydanus D, Agana M, Kamboj M, Shebrain S, Soares N, Eke R, et al. Pediatric obesity: Current concepts. *Disease-a-Month.* 2018;64(4):98–156.
3. Bouchard C, Perusse L, Rice T. Genetics of human obesity. In: Bray GA, Bouchard C, editors. *Handbook of Obesity, Clinical Applications.* 4th ed. New York: CRC Press; 2014. p. 18–28.
4. Kostovski M, Tasic V, Laban N, Polenkovic M, Danilovski D, Gucev Z. Obesity in childhood and adolescence. *Prilozy (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauk.* 2017;38(3):121–33.
5. Skelton J, Irby M, Grzywacz J, Millern G. Etiologies of Obesity in Children: Nature and Nurture. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(6):1333–54.
6. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766–81.
7. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndwarome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1–17.
8. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KGMM, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol.* 2012 Apr;41(2):484–94.
9. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Sonia L-M. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(6):579–87.
10. Pérez-Rodrigo C, Hervás Bárbara G, Gianzo Citores M, Aranceta-Bartrina J. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo cardiovascular asociados en la población general española: estudio ENPE. *Rev Española Cardiol.* 2022 Mar;75(3):232–41.
11. Vásquez FD, Corvalán CL, Uauy RE, Kain JA. Anthropometric indicators as predictors of total body fat and cardiometabolic risk factors in Chilean children at 4, 7 and 10 years of

- age. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(4):536–43.
12. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep.* 2018;7(4):254–9.
 13. Oussaada SM, van Galen KA, Coومان MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:26–36.
 14. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):254–66.
 15. Araújo AJS, Santos ACO, Prado WL. Body composition of obese adolescents: association between adiposity indicators and cardiometabolic risk factors. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(2):193–202.
 16. Rupérez AI, Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, et al. Cardiovascular risk biomarkers and metabolically unhealthy status in prepubertal children: Comparison of definitions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(5):524–30.
 17. Ferri F. Ferri's Clinical Advisor 2014. In: *Ferri's Clinical Advisor 2014: 5 Books in 1.* 1st editio. an imprint of Elsevier Inc.; 2014. p. 786–8.
 18. Tobisch B, Blatniczky L, Barkai L. Cardiometabolic risk factors and insulin resistance in obese children and adolescents: Relation to puberty. *Pediatr Obes.* 2015;10(1):37–44.
 19. Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P, Starc G, Hejgaard T, Júlíusson PB, et al. Thinness, overweight, and obesity in 6- to 9-year-old children from 36 countries: The World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative—COSI 2015–2017. *Obes Rev.* 2021 Nov 7;22(S6).
 20. Seo YG, Lim H, Kim Y, Ju YS, Lee HJ, Jang HB, et al. The effect of a multidisciplinary lifestyle intervention on obesity status, body composition, physical fitness, and cardiometabolic risk markers in children and adolescents with obesity. *Nutrients.* 2019;11(1):1–16.
 21. Haapala EA, Väistö J, Ihalainen JK, González CT, Leppänen MH, Veijalainen A, et al. Associations of physical activity, sedentary time, and diet quality with biomarkers of inflammation in children. *Eur J Sport Sci.* 2022;22(6):906–15.
 22. López Sobaler AM, Aparicio Vizuete A, Salas González MD, Loria Kohen V, Bermejo López

- LM. Childhood obesity in Spain and associated factors. *Nutr Hosp.* 2021;
23. Cano Pérez J, Tomás Santos P. *Obesidad. Síndrome metabólico.* 8th ed. Elsevier, editor. 2019. 9, 212–235 p.
 24. García-Hermoso A, Ceballos-Ceballos R, Poblete-Aro C, Hackney A, Mota J, Ramírez-Vélez R. Exercise, adipokines and pediatric obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes.* 2017;41(4):475–82.
 25. Sabbatini A, Fontana V, Laurent S, Moreno H. An Update on the Role of Adipokines in Arterial Stiffness and Hypertension. *J Hypertens.* 2015;33(3):435–44.
 26. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. Vol. 2014, *BioMed Research International.* Hindawi Publishing Corporation; 2014.
 27. Hall JE. Lipid Metabolism. In: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 14th ed. Elsevier; 2021. p. 853–64.
 28. Young B. *Wheater's Functional Histology.* 6th ed. Vol. 4. Churchill Livingstone; 2013. 65–81 p.
 29. Sivak WN, Rubin JP. Reconstructive fat grafting. In: *Plastic Surgery.* Fourth Edi. Elsevier Inc.; 2017. p. 327–39.
 30. Kahn C, Ferris H, O'neill B. *Williams Textbook of Endocrinology.* Fourteenth. Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier; 2015. 1349–1370 p.
 31. Kavey R. Combined dyslipidemia in childhood. *J Clin Lipidol [Internet].* 2015;9:41–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.06.008>
 32. Bassols J, Martínez-Calcerrada JM, Prats-Puig A, Carreras-Badosa G, Díaz-Roldán F, Osiniri I, et al. Uric acid, carotid intima-media thickness and body composition in prepubertal children. *Pediatr Obes.* 2016 Oct;11(5):375–82.
 33. Bassols J, Martínez-Calcerrada J-M, Prats-Puig A, Carreras-Badosa G, Xargay-Torrent S, Lizarraga-Mollinedo E, et al. Perirenal fat is related to carotid intima-media thickness in children. *Int J Obes.* 2018 Apr 25;42(4):641–7.

34. Britton KA, Fox CS. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011 Dec 13;124(24).
35. Hernández MJG, Klünder M, Nieto NG, Alvarenga JCL, Gil JV, Huerta SF, et al. PEDIATRIC VISCERAL ADIPOSITY INDEX ADAPTATION CORRELATES with HOMA-IR, MATSUDA, and TRANSAMINASES. *Endocr Pract*. 2018;24(3):294–301.
36. Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Nov;83(5):656–62.
37. Després J-P. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2012 Sep 4;126(10):1301–13.
38. Grigoraș A, Balan RA, Căruntu I-D, Giușcă SE, Lozneau L, Avadanei RE, et al. Perirenal Adipose Tissue—Current Knowledge and Future Opportunities. *J Clin Med*. 2021 Mar 21;10(6):1291.
39. De Pergola G, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Caccavo D, Gesualdo L, et al. 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 Dec 30;15(1):108.
40. Ricci MA, Scavizzi M, Ministrini S, De Vuono S, Pucci G, Lupattelli G. Morbid obesity and hypertension: The role of perirenal fat. *J Clin Hypertens*. 2018 Oct;20(10):1430–7.
41. Geraci G, Zammuto MM, Mattina A, Zanolli L, Geraci C, Granata A, et al. Para-perirenal distribution of body fat is associated with reduced glomerular filtration rate regardless of other indices of adiposity in hypertensive patients. *J Clin Hypertens*. 2018 Oct;20(10):1438–46.
42. Manno C, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Zupo R, Gesualdo L, et al. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes*. 2019 Feb 28;24(1):67–72.
43. Vogelezang S, Monnereau C, Gaillard R, Renders CM, Hofman A, Jaddoe VW V, et al. Adult adiposity susceptibility loci, early growth and general and abdominal fatness in

- childhood: the Generation R Study. *Int J Obes*. 2015 Jun 2;39(6):1001–9.
44. Sakuno T, Tomita LM, Tomita CM, Giuliano I de CB, Ibagy A, Perin NMM, et al. Avaliação ultrassonográfica da gordura visceral e subcutânea em crianças obesas. *Radiol Bras*. 2014 Jun;47(3):149–53.
 45. Hupfeld CJ, Olefsky JM. Type 2 Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, and Natural History [Internet]. Seventh Ed. Vols. 1–2, *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Elsevier; 2015. 691–714 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00040-8>
 46. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:71–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>
 47. Muir L, Neeley C, Meyer K, Baker N, Brosius A, Washabaugh A, et al. Adipose Tissue Fibrosis, Hypertrophy, and Hyperplasia: Correlations With Diabetes in Human Obesity. *Obesity*. 2016;24(3):597–605.
 48. Blüher M. Adipose Tissue Dysfunction Contributes to Obesity Related Metabolic Diseases. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(2):163–77.
 49. Bell J, Carslake D, O’Keefe L, Frysz M, Howe L, Hamer M, et al. Associations of Body Mass and Fat Indexes With Cardiometabolic Traits. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3142–54.
 50. Després J-P, Larose E, Poirier P. Obesity: Medical and Surgical Management. *Braunwald’s Heart Disease, 2 Vol Set*. 2022.
 51. Ravussin E, Smith S. Role of the Adipocyte in Metabolism and Endocrine Function [Internet]. Seventh Ed. Vols. 1–2, *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Elsevier; 2015. 627-647.e9 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00036-6>
 52. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The Endocrine Function of Adipose Tissue: An Update. *Clin Endocrinol*. 2006;64(4):355–65.
 53. Ciangura C, Carette C, Faucher P, Czernichow S. Obesidad del adulto. *Tratado Med*. 2017;21(2):1–10.
 54. Caprio S, Perry R, Kursawe R. Adolescent Obesity and Insulin Resistance: Roles of Ectopic

- Fat Accumulation and Adipose Inflammation. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;152(7):1638–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.051>
55. Samouda H, de Beaufort C, Stranges S, Guinhouya BC, Gilson G, Hirsch M, et al. Adding anthropometric measures of regional adiposity to BMI improves prediction of cardiometabolic, inflammatory and adipokines profiles in youths: A cross-sectional study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2015;15(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-015-0486-5>
 56. Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An pediatría* [Internet]. 2011;75(2):135–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571600>
 57. CM P. Metabolically Healthy Obesity Across the Life Course: Epidemiology, Determinants, and Implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1391(1):85–100.
 58. Gabel L, Ridgers ND, Della Gatta PA, Arundell L, Cerin E, Robinson S, et al. Associations of sedentary time patterns and TV viewing time with inflammatory and endothelial function biomarkers in children. *Pediatr Obes*. 2016;11(3):194–201.
 59. Skinner A, Perrin E, Moss L, Al. E. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*. 2015;373:1307–1317.
 60. Caprio S, Daniels S, Drewnowski A, Al. E. Influence of race, ethnicity, and culture on childhood obesity: implications for prevention and treatment: a consensus statement of Shaping America’s Health and the Obesity Society. *Diabetes Care*. 2008;31:2211–21.
 61. Agostinis-Sobrinho C, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, Lopes L, Oliveira-Santos J, et al. Ability of Nontraditional Risk Factors and Inflammatory Biomarkers for Cardiovascular Disease to Identify High Cardiometabolic Risk in Adolescents: Results From the LabMed Physical Activity Study. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2018;62(3):320–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.09.012>
 62. Friend A, Craig L. The prevalence of metabolic syndrome in children: A systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11:71–80.
 63. Ridker P, Libby P, Buring J. Risk Markers and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease [Internet]. 11th ed. Braunwald’s Heart Disease. Elsevier Inc.; 2019. 876–910 p.

Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46342-3.00045-1>

64. Elliott WJ, Peixoto AJ, Bakris GL. Primary and Secondary Hypertension [Internet]. 11th ed. Brenner and Rector's The Kidney, 2-Volume Set. Elsevier; 2016. 1522–1566 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-4836-5.00047-3>
65. Riley M, Hernandez A, Kuznia A. High blood pressure in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2018;98(8):486–94.
66. Flynn J, Kaelber D, Baker-Smith, CM et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20173035.
67. Weaver D. Hypertension in children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2017;38(8):369–80.
68. Rile M, Dobson M, Sen A, Green L. Recognizing elevated BP in children and adolescents: how are we doing? *J Fam Pr*. 2013;62(6):294–9.
69. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804–1814.
70. Hall J, do Carmo J, da Silva A et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006.
71. Dorresteyn J, Visseren F, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev*. 2012;13(1):17–26.
72. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank K et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887–920.
73. Archbold K, Vasquez M, Goodwin J, Quan S. Effects of sleep patterns and obesity on increases in blood pressure in a 5-year period: report from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *J Pediatr*. 2012;161(1):26–30.
74. Martino F, Puddu P, Pannarale, G et al. Hypertension in children and adolescents attending a lipid clinic. *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1573–9.
75. Park M. Dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular. *Cardiología Pediátrica*.

2015. 522–551 p.
76. Kliegman RM, Blum NJ, Shah SS, St Geme JW, Tasker RC, Wilson KM, et al. Defectos del metabolismo de los lípidos. In: Nelson Tratado de pediatría. 21st ed. España: Elsevier; 2020. p. 739–45.
 77. Ridker P, Libby P, Buring J. Marcadores de riesgo y prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares [Internet]. Braunwald. Tratado de cardiología. Elsevier; 2017. 891–933 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9022-911-8/00042-1>
 78. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450.
 79. Khera A, Cuchel M, de la Llera-Moya M. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:127.
 80. Cook S, Kavey R. Dyslipidemia and Pediatric Obesity. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2011;58(6):1363–1373. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 81. Kwiterovich Poj. Recognition and Management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4200–4209.
 82. Ogden C, Carroll M, Curtin L, Lamb M, Flegal K. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2010;303:242–249.
 83. Weiss R, Lustig R. Obesity, metabolic syndrome, and disorders of energy balance. 4th ed. *Pediatric Endocrinology*. Elsevier Inc.; 2014. 956–1014 p.
 84. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner D, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: Part A: Mechanisms of obesity induced hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(7):1427–40.
 85. Toth P, Potter D, Ming E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *J Clin Lipidol*. 2012;6:325–

330.

86. Turer C, Brady T, De Ferranti S. Obesity, hypertension, and dyslipidemia in childhood are key modifiable antecedents of adult cardiovascular disease: A call to action. *Circulation*. 2018;137(12):1256–9.
87. Skinner A, Perrin E, Moss L, Skelton J. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*. 2015;373:1307–1317.
88. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Hear J*. 2016;37:2999–3058.
89. Cohen J, Boerwinkle E, Mosley Thj, Hobbs H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264.
90. Siri-Tarino P, Williams P, Fernstrom H, Rawlings R, Krauss R. Reversal of small, dense LDL subclass phenotype by normalization of adiposity. *Obesity*. 2009;17:1768–1775.
91. Alberti G, Zimmet P, Shaw J GS. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic syndrome. In: IDF Communications, editor. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006.
92. Fernando Carrasco N, José Eduardo Galgani F, Marcela Reyes J. Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]*. 2013;24(5):827–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70230-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70230-X)
93. Pajuelo J, Pando R, Leyva M, Hernández K, Infantes R. Resistencia a la insulina en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *An la Fac Med*. 2013;67(1):23–9.
94. Alvarez Caro F, Díaz Martín J, Riaño Galán I, Pérez Solís D, Venta Obaya R, Málaga Guerrero S. Classic and emergent cardiovascular risk factors in schoolchildren in Asturias. *An Pediatr [Internet]*. 2011 Jun [cited 2014 Jul 21];74(6):388–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411387>
95. Larry Jameson J DGL. Endocrinology, Sixth Edition. In: Saunders, editor. Elsevier Inc.; 2010. p. 636–59.
96. Pajuelo Ramírez J, Bernui Leo I, Sánchez González J, Arbañil Huamán H, Miranda Cuadros M, Cochachin Henostroza O, et al. Obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus

tipo 2 en adolescentes. *An la Fac Med.* 2018;79(3):200.

97. Genoni G, Menegon V, Secco GG, Sonzini M, Martelli M, Castagno M, et al. Insulin resistance, serum uric acid and metabolic syndrome are linked to cardiovascular dysfunction in pediatric obesity. *Int J Cardiol [Internet].* 2017;249:366–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.031>
98. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Mar;316(2):129–39.
99. Chanwon K, Bomtaeck K, Namseok J, Yongwoo P, Hyoungjune L, Youngsu J, et al. Determination of the BMI threshold that predicts cardiovascular risk and insulin resistance in late childhood. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;88(3):307–13.
100. Rivera P, Martos-Moreno G, Barrios V, Suárez J, Pavón FJ, Chowen JA, et al. A novel approach to childhood obesity: circulating chemokines and growth factors as biomarkers of insulin resistance. *Pediatr Obes.* 2019;14(3).
101. Singer K, Lumeng C. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest.* 2017;127(1):65–73.
102. Todendi P, Possuelo L, Klinger E, Reuter C, Burgos M, Moura D, et al. Low-grade inflammation markers in children and adolescents: Influence of anthropometric characteristics and CRP and IL6 polymorphisms. *Cytokine.* 2016;88:177–83.
103. Roth C, Kratz M, Ralston M, Reinehr T. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism.* 2011;60:445–52.
104. Luciardi M, Carrizo T, Díaz E, Áleman M, Bazán M, Abregú A. Proinflammatory state in obese children. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(3):346–51.
105. Firestein G, Budd R, Gabriel S, Iain B. Kelley's Textbook of Rheumatology , Ninth Edition. In: Saunders, editor. Elsevier Inc.; 2013. p. 819–29.
106. Kwon H, Pessin J. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol.* 2013;4(71).
107. Lloyd M, Aiello P, Sun J, Cooper M, Feldman E, Plutzky J, et al. Complications of Diabetes

- Mellitus. In: Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. 2020. p. 37,1438-1524.
108. Saltiel A, Olefsky J. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127:1–4.
 109. Spite M, Claria J, Serhan C. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab.* 2014;19:21–36.
 110. Kasikara C, Doran A, Cai B, Tabas. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2018;128(2713–2723).
 111. Rahman K, Fisher E. Insights from pre-clinical and clinical studies on the role of innate inflammation in atherosclerosis regression. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:32.
 112. Tomar A, Tallapragada, DS Nongmaithem S, Shrestha S, Yajnik C, Chandak G. Intrauterine Programming of Diabetes and Adiposity. *Curr Obes Rep.* 2015;4(4):418–28.
 113. Remaley A, Rifai N, Warnick G. Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Other Cardiovascular Risk Factors. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics [Internet]. 11th ed. Elsevier Inc.; 2018. p. 539–603. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-35921-4.00034-X>
 114. Haybar H, Shokuhian M, Bagheri M, Davari N, Saki N. Involvement of circulating inflammatory factors in prognosis and risk of cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2019;132(March 2019):110–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.05.010>
 115. Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Núñez V, Añez R, Torres Y, et al. C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *Int Sch Res Not.* 2014;2014(December):1–11.
 116. Chercecky C. C-Reactive Protein (CRP, High-Sensitivity CRP, HS-CRP)— Plasma or Serum. In: *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures.* 6th ed. Elsevier Inc.; 2013. p. 266–432.
 117. Kitsios K, Papadopoulou M, Kosta K, Kadoglou N, Papagianni M, Tsiroukidou K. High-sensitivity C-reactive protein levels and metabolic disorders in obese and overweight children and adolescents. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(1):44–9.
 118. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res.*

2013;56(1):131–42.

119. Tenner S, Steinberg W. Pancreatitis aguda. In: Sleisenger y Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas. 10th ed. p. 969–93.
120. Garcia-Hermoso A, Agostinis-Sobrinho C, Mota J, Santos R, Correa-Bautista J, Ramírez-Vélez R. Adiposity as a full mediator of the influence of cardiorespiratory fitness and inflammation in schoolchildren: The FUPRECOL Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2017;27(6):525–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.005>
121. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Connor E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2006;29:1363–9.
122. Agirbasli M, Tanrikulu A, Acar Sevim B, Azizy M, Bekiroglu N. Total cholesterol-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts high-sensitivity C-reactive protein levels in Turkish children. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2015;9(2):195–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.12.010>
123. Jain V, Kumar A, Agarwala A, Vikram N, Ramakrishnan L. Adiponectin, interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in overweight/obese Indian children. *Indian Pediatr*. 2017;54(10):848–50.
124. Suhett L, Hermsdorff H, Miranda, Rocha N, Silva M, Filgueiras M, et al. Increased C-Reactive Protein in Brazilian Children: Association with Cardiometabolic Risk and Metabolic Syndrome Components (PASE Study). *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:10.
125. Abbass L. Evaluation of serum C-reactive protein and lipid profile in patients with myocardial infarction. *Zanco J Med Sci*. 2018;22(3):349–354.
126. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys M, Thompson S, Collins R, et al. C-reactive Protein Concentration and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Mortality: An Individual Participant Meta-Analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–40.
127. Wärnberg J, Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(1):11–5.
128. Kartal A, Kartal Ö. High-sensitivity C-reactive protein in obese children: Too complex a

- marker to use? *Rev Port Cardiol (English Ed)*. 2015;34(10):631.
129. Thomas N, Rowe D, Murtagh E, Stephens J, Williams R. Associations between metabolic syndrome components and markers of inflammation in Welsh school children. *Eur J Pediatr*. 2018;177(3):409–17.
 130. González M, del Mar Bibiloni M, Pons A, Llompart I, Tur J. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(10):1141–1145.
 131. Mathur SC, Hutchison RE, Mohi G. Hematopoiesis. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 2022.
 132. Young B, O'Dowd G, Woodford P. Blood, haematopoiesis and bone marrow. In: Livingstone C, editor. *Wheater's Functional Histology*. 6th ed. 2014. p. 46–64.
 133. Benjamin J, Torres B, Maheshwari A. Neonatal Leukocyte Physiology and Disorders. In: *Avery's Diseases of the Newborn: Tenth Edition [Internet]*. Tenth Edit. Elsevier Inc.; 2019. p. 1187–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40139-5.00083-8>
 134. Young B. Immune system. In: *Wheater's Functional Histology*. Elsevier Ltd.; 2014. p. 197–223.
 135. Rosales C. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front Physiol*. 2018;9(FEB):1–17.
 136. Çöl N, Demircioglu-Kiliç B, Nacak M, Araz M. Adolescent obesity and the role of the fat mass and obesity-associated gene polymorphism. *Clin Investig Med*. 2017;40(6):235–42.
 137. Prats-Puig A, Gispert-Saüch M, Díaz-Roldán F, Carreras-Badosa G, Osiniri I, Planella-Colomer M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: An inflammation marker related to cardiovascular risk in children. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):727–34.
 138. Nauseef W, Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat Immunol*. 2014;15:602–11.
 139. Suárez-Cuenca JA, Ruíz-Hernández AS, Mendoza-Castañeda AA, Domínguez-Pérez GA, Hernández-Patricio A, Vera-Gómez E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with pro-inflammatory mediators, visceral adiposity and carotid intima-media thickness in population with obesity. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(5):1–9.

140. Mărginean C, Meliț L, Ghiga D, Mărginean M. Early inflammatory status related to pediatric obesity. *Front Pediatr*. 2019;7(JUN):1–7.
141. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, Türker Y, Iliev D, Öztürk S, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anadolu Kardiyol Derg*. 2015;15(10):816–22.
142. Balta S, Celik T, Mikhailidis D, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clin Appl Thromb*. 2014;22(5):405–11.
143. Liu CC, Ko HJ, Liu WS, Hung CL, Hu KC, Yu LY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Med (United States)*. 2019;98(43).
144. Huguet E, Maccallini G, Pardini P, Hidalgo M, Obregon S, Botto F, et al. Reference Values for Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), a Biomarker of Cardiovascular Risk, According to Age and Sex in a Latin American Population. *Curr Probl Cardiol [Internet]*. 2019;0:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.04.002>
145. Forget P, Khalifa C, Defour J, Latinne D, Van Pel M, de Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10:12.
146. Balta S, Kurtoglu E, Kucuk U, Demirkol S, Ozturk C. Neutrophil–lymphocyte ratio as an important assessment tool. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(5):537–8.
147. Kiliçaslan B, Dursun H, Kaymak S, Aydin M, Ekmekçi C, Susam I, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and blood pressure variability in hypertensive and normotensive subjects. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(1):18–24.
148. Klimczak-Tomaniak D, Pilecki T, Żochowska D, Sieńko D, Janiszewski M, Kuch M, et al. Plasma microRNA-126-3p and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with chronic kidney disease: relationships to ambulatory 24-h blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2020;34(3):248–57.
149. Vuong J, Qiu Y L, Clarke G, Swinkels D, Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own “normal values?” *Am J Hematol*. 2014;89(671–677).
150. Heiker J, Kosel D, Beck A. Molecular mechanisms of signal transduction via adiponectin

- and adiponectin receptors. *Biol Chem*. 2010;391(9):1005-18.
151. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: Un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005;124(10):388–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13072576>
 152. Ryan C, Pearce G. Polypeptide hormones. Vol. 125, *Plant Physiology*. 2001. 65–68 p.
 153. Pandey G, Vadivel S, Raghavan S, Mohan V, Balasubramanyam M, Gokulakrishnan K. High molecular weight adiponectin reduces glucolipotoxicity-induced inflammation and improves lipid metabolism and insulin sensitivity via APPL1-AMPK-GLUT4 regulation in 3T3-L1 adipocytes. *Atherosclerosis* [Internet]. 2019;288(June):67–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.011>
 154. Goto M, Goto A, Morita A, Deura K, Sasaki, S et al. Low-molecular-weight, Adiponectin and high-molecular-weight Adiponectin levels in relation to diabetes, Obesity. *Obesity*. 2014;22:401–7.
 155. Van Andel M, Heijboer A, Drent M. Adiponectin and its isoforms in pathophysiology. *Adv Clin Chem* [Internet]. 2018;85:115–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.%0A2018.02.007>.
 156. Engin A. Adiponectin-Resistance in Obesity. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017;960:415–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-48382-5>
 157. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;(26):439–51.
 158. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:15–23.
 159. Tanabe H, Fujii Y, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Nakamura Y, Hosaka T, et al. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature*. 2015;520:312–6.
 160. Katira A, Tan P. Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. *Cancer Biol Med*. 2016;13:101–19.
 161. Perrotta F, Nigro E, Costigliola A, D’Agnano V, Daniele A. Pulmonary Hypertension and

- Obesity: Focus on Adiponectin. *Int J Mol Sci.* 2019;20:912.
162. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Vol. 11, *Nature Reviews Immunology.* 2011. p. 85–97.
 163. Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. La adiponectina como blanco terapéutico. *Med Interna Mex.* 2017;33(6):770–7.
 164. Stroescu RF, Mărginean O, Bizerea T, Gafencu M, Voicu A, Doros G. Adiponectin, leptin and high sensitivity C-reactive protein values in obese children - Important markers for metabolic syndrome? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(1):27–31.
 165. Nappo A, González-Gil EM, Ahrens W, Bammann K, Michels N, Moreno LA, et al. Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2017;27(6):543–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.003>
 166. Albataineh S, Badran E, Tayyem R. Overweight and obesity in childhood: Dietary, biochemical, inflammatory and lifestyle risk factors. *Obes Med.* 2019;15(May 2019).
 167. Choe S, Young H, Hwang J, Kim J, Kim J. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol.* 2016;7:30.
 168. Matsuda M, Shimomura I. Roles of oxidative stress, adiponectin, and nuclear hormone receptors in obesity-associated insulin resistance and cardiovascular risk. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;19(2):75–88.
 169. Jain V, Kumar A, Agarwala A, Vikram N, Ramakrishnan L. Adiponectin; Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein Levels in Overweight/Obese Indian children. *Indian Pediatr.* 2017;54:848–50.
 170. Nehus E, Mitsnefes M. Childhood Obesity and the Metabolic Syndrome. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019;66(1):31–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.004>
 171. Achari A, Jain S. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017;18. Available from: doi.org/10.3390/ijms18061321.

172. Xu X, Babo F, Qin F, Croteau D, Colucci W. Short-term caloric restriction in db/db mice improves myocardial function and increases high molecular weight (HMW) Adiponectin. *IJC Metab Endocr* [Internet]. 2016;13:28–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/%0Aj.ijcme.2016.10.002>.
173. Mirhafez S, Ebrahimi M, Saberi Karimian M, Avan A, Tayefi M, Heidari-Bakavoli A, et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: Evidence-based study with 7284 subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1298–304.
174. Nascimento H, Costa E, Rocha S, Lucena C, Rocha-Pereira P, Rêgo C, et al. Adiponectin and markers of metabolic syndrome in obese children and adolescents: Impact of 8-month regular physical exercise program. *Pediatr Res*. 2014;76(2):159–65.
175. Sirico F, Bianco A, D’Alicandro G, Castaldo C, Montagnani S, Spera R, et al. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes*. 2018;14(4):207–17.
176. Gokulakrishnan K, Amutha A, Ranjani H, Bibin S, Balakumar M, Pandey G, et al. Relationship of Adipokines and Proinflammatory Cytokines Among Asian Indians With Obesity and Youth Onset Type 2 Diabetes. *Endocr Pract*. 2015;21(10):1143–51.
177. Shunsuke A, Kazushige D, Kazuyasu K, Kohtaro A, Akira S. High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):5113-6.
178. Valerio G, Balsamo A, Baroni M, Brufani C, Forziato C, Grugni G, et al. Childhood obesity classification systems and cardiometabolic risk factors: A comparison of the Italian, World Health Organization and International Obesity Task Force references. *Ital J Pediatr*. 2017;43:1–7.
179. Zhang M, Cheng H, Zhao X, Hou D, Yan Y, Cianflone K. Leptin and Leptin-to-Adiponectin Ratio Predict Adiposity Gain in Nonobese Children over a Six-Year Period. *Child Obes*. 2017;13:213–21.
180. Rubin D, Hackney A. Inflammatory cytokines and metabolic risk factors during growth and maturation: Influence of physical activity. *Med Sport Sci*. 2010;55(1):43–55.

181. Kardas F, Kendirci M, Kurtoglu S. Cardiometabolic risk factors related to vitamin d and adiponectin in obese children and adolescents. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:503270.
182. Li G, Xu L, Zhao Y, Li L, Fu J, Zhang Q. Leptin-adiponectin imbalance as a marker of metabolic syndrome among Chinese children and adolescents: The BCAMS study. *PLoS One*. 2017;12:0186222.
183. Balsan G, Vieira J, Oliveira A, Portal V. Relationship between adiponectin; obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61:72–80.
184. Brambilla P, Antolini L, Street M, Giussani M, Galbiati S, Valsecchi M. Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children. *Am J Hypertens*. 2013;26:257–264.
185. Lopes L, Ribeiro S, Figueiredo V, Leite A, Nicolato R, Gomes J, et al. The overweight increases circulating inflammatory mediators commonly associated with obesity in young individuals. *Cytokine* [Internet]. 2018;110(April):169–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.04.024>
186. Tarp J, Child A, White T, Westgate K, Bugge A, Grøntved A, et al. Physical activity intensity, bout-duration, and cardiometabolic risk markers in children and adolescents. *Int J Obes* [Internet]. 2018;42(9):1639–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-018-0152-8>
187. Koskinen J, Magnussen C, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs D. Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Hear Assoc*. 2017;16(6):8.
188. Murray M. Obesity. In: *Textbook of Natural Medicine*. 4th ed. Elsevier Inc.; 2013. p. 1638–50.
189. García Hermoso A, Escalante González Y, Domínguez A, Saavedra García J. Efectos de un programa de ejercicio y dieta en niños obesos: un estudio longitudinal. *J Sport Heal Res*. 2013;5(3):273–82.
190. Tyson N, Frank M. Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet].

- 2018;48:158–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.06.003>
191. Dabas A, Seth A. Prevention and Management of Childhood Obesity. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2018;85(7):546–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2636-x>
 192. Styne D, Arslanian S, Connor, EL et al. Pediatric obesity: assessment, treatment and prevention- a European society clinical guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:709–57.
 193. Castro-Piñero J, Ortega F, Ruiz J. Adiposity and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents: Implications of the Amount of Fat Carried and Where. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(10):1928–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.020>
 194. Bleich S, Vercammen K, Zatz L, Frelief J, Ebbeling C, Peeters A. Interventions to prevent global childhood overweight and obesity: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):332–46.
 195. Labayen I, Medrano M, Arenaza, L et al. Effects of exercise in addition to a family-based lifestyle intervention program on hepatic fat in children with overweight. *Diabetes Care*. 2019;
 196. Lee G, Ham O. Factors affecting underweight and obesity among elementary school children in South Korea. *Asian Nurs Res*. 2015;9:298–304.
 197. World Health Organization. Sugars intake for adults and children [Internet]. 2017. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/%0A10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf.
 198. MKaren M, Marcdante J, Robert M, Kliegman M. Diet of the Normal Child and Adolescent. In: *Nelson Essentials of Pediatrics*. 2019. p. 102–4.
 199. Baranowski E, Barrett T, Parsons L. Metabolic syndrome: unravelling or unravelled? *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* [Internet]. 2019;29(7):297–302. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.04.003>
 200. Peláez Barrios EM, Santana MV. Adherencia a la dieta mediterránea en niños y adolescentes deportistas: revisión sistemática. *Pensar en Mov Rev Ciencias del Ejerc y la*

Salud. 2021 Feb 4;19(1):e42850.

201. Lynch C, Kristjansdottir AG, te Velde SJ, Lien N, Roos E, Thorsdottir I, et al. Fruit and vegetable consumption in a sample of 11-year-old children in ten European countries – the PRO GREENS cross-sectional survey. *Public Health Nutr.* 2014 Nov 15;17(11):2436–44.
202. Dussaillant C, Echeverría G, Urquiaga I, Velasco N, Rigotti A. Evidencia actual sobre los beneficios de la dieta mediterránea en salud. *Rev Med Chil.* 2016 Aug;144(8):990–7.
203. Rubio-Árias JÁ, Campo DJR, Poyatos JMRN, Poyatos MC, Ramón PEA, Díaz FJJ. Adhesión a la dieta mediterránea y rendimiento deportivo en un grupo de mujeres deportistas de élite de fútbol sala. *Nutr Hosp.* 2015;31(5):2276–82.
204. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJR, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, et al. Evidence Based Physical Activity for School-age Youth. *J Pediatr.* 2005 Jun;146(6):732–7.
205. Donini LM, Serra-Majem L, Bulló M, Gil Á, Salas-Salvadó J. The Mediterranean diet: culture, health and science. *Br J Nutr.* 2015 Apr 7;113(S2):S1–3.
206. Sahingoz SA, Sanlier N. Compliance with Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) and nutrition knowledge levels in adolescents. A case study from Turkey. *Appetite.* 2011 Aug;57(1):272–7.
207. González-Neira M, San Mauro-Martín I, García-Angulo B, Fajardo D, Garicano-Vilar E. Valoración nutricional, evaluación de la composición corporal y su relación con el rendimiento deportivo en un equipo de fútbol femenino. *Rev Española Nutr Humana y Dietética.* 2014 Sep 16;19(1):36–48.
208. Juton C, Berruezo P, Rajmil L, Lerin C, Fíto M, Homs C, et al. Prospective Association between Adherence to the Mediterranean Diet and Health-Related Quality of Life in Spanish Children. *Nutrients.* 2022 Dec 14;14(24):5304.
209. Santomauro F, Lorini C, Tanini T, Indiani L, Lastrucci V, Comodo N, et al. Adherence to Mediterranean diet in a sample of Tuscan adolescents. *Nutrition.* 2014 Nov;30(11–12):1379–83.
210. Hernández-Camacho JD, Fuentes-Lorca E, Moya-Amaya H. Anthropometric characteristics, somatotype and dietary patterns in youth soccer players. *Rev Andaluza*

- Med del Deport. 2017 Dec;10(4):192–6.
211. Manzano-Carrasco S, Felipe JL, Sanchez-Sanchez J, Hernandez-Martin A, Clavel I, Gallardo L, et al. Relationship between Adherence to the Mediterranean Diet and Body Composition with Physical Fitness Parameters in a Young Active Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 11;17(9):3337.
 212. Marques GFS, Pinto SMO, Reis ACR da S, Martins TDB, Conceição AP da, Pinheiro ARV. ADHERENCE TO THE MEDITERRANEAN DIET IN ELEMENTARY SCHOOL CHILDREN (1ST CYCLE). *Rev Paul Pediatr*. 2021;39.
 213. Prieto-González P, Sánchez-Infante J, Fernández-Galván LM. Association between Adherence to the Mediterranean Diet and Anthropometric and Health Variables in College-Aged Males. *Nutrients*. 2022 Aug 24;14(17):3471.
 214. Matana A, Franić I, Radić Hozo E, Burger A, Boljat P. Adherence to the Mediterranean Diet among Children and Youth in the Mediterranean Region in Croatia: A Comparative Study. *Nutrients*. 2022 Jan 12;14(2):302.
 215. Bibiloni M del M, Gallardo-Alfaro L, Gómez SF, Wärnberg J, Osés-Recalde M, González-Gross M, et al. Determinants of Adherence to the Mediterranean Diet in Spanish Children and Adolescents: The PASOS Study. *Nutrients*. 2022 Feb 9;14(4):738.
 216. Costarelli V, Michou M, Panagiotakos DB, Lionis C. Adherence to the Mediterranean diet and weight status in children: the role of parental feeding practices. *Int J Food Sci Nutr*. 2021 Jan 2;72(1):112–22.
 217. Varela Arévalo M, Ochoa Muñoz A, Tovar Cuevasc J. Measuring eating habits and physical activity in children: Synthesis of information using indexes and clusters. *Rev Mex Trastor Aliment J Eat Disord*. 2018;9(2):264–76.
 218. Pérez-Rodrigo C, Escauriaza B, Bartrina J, Allúe I. Evaluación de la ingesta en niños y adolescentes: Problemas y recomendaciones. *Nutr Hosp*. 2015;21(1):72–80.
 219. Adamson A, Baranowski T. Developing technological solutions for dietary assessment in children and young people. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27:1–3.
 220. Serra-Majem L, García-Closas R, Ribas L, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Food patterns of Spanish schoolchildren and adolescents: The enKid Study. *Public Health Nutr*. 2001 Dec

1;4(6a).

221. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004 Oct 2;7(7):931–5.
222. A. Ayechu TD. Quality of dietary habits (adherence to a mediterranean diet) in pupils of compulsory secondary education. *An Sist Sanit Navar.* 2010 Jan;33(1):35–42.
223. Cabrera SG, Fernández NH, Hernández CR, Nissensohn M, Román-Viña B, Serra-Majem L. Test KIDMED; prevalencia de la Baja Adhesión a la Dieta Mediterránea en Niños y Adolescentes; Revisión Sistemática. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2390–9.
224. Serra-Majem L, Ribas L, García A, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Sep 1;57(S1):S35–9.
225. Jurado-Castro J, Llorente-Cantarero F, Gil-Campos M. Evaluación de la actividad física en niños. *Acta Pediatr.* 2019;77(5–6):94–9.
226. Warburton D, Bredinm S. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32:541–56.
227. Shook R, Hand G, Drenowatz C, Hebert J, Paluch A, Blundell J. Low levels of physical activity are associated with dysregulation of energy intake and fat mass gain over 1 year. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1332–1338).
228. Raimann X, Verdugo F. ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD INFANTIL. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2011;23(3):218–25.
229. Aguilar Cordero MJ, Ortegón Piñero A, Mur Villar N, Sánchez García JC, García Verazaluce JJ, García IG, et al. Programas de actividad física para reducir sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes; revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2014;30(4):727–40.
230. Martin A, Jn B, Laird Y, Sproule J, Jj R, Dh S, et al. Actividad física, dieta y otras intervenciones conductuales para mejorar la cognición y el rendimiento escolar en niños y adolescentes con obesidad o sobrepeso/ Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school. *Cochrane Database Syst Rev Phys.* 2018;(3):152.

231. Skelton J, Gail C. Obesity. In: Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 2016. p. 155–68.
232. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr, Montoye HJ, Sallis JF PRJ. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sport Exerc.* 1993;25(1):71–80.
233. Ayan Pérez C, Sanchez Lastra A, Candela Carral J, Valcarce Sánchez R. Cuestionarios de actividad física para niños y adolescentes españoles : una revisión sistemática Physical activity questionnaires for Spanish children and adolescents : a systematic review. *An Sist Sanit Navar.* 2016;39(3):417–28.
234. Lucove JC, Kaufman JS, James S. Association between adult and childhood socioeconomic status and prevalence of the metabolic syndrome in African Americans: the Pitt County Study. *Am J public Heal [Internet] [Internet].* 2007 Feb [cited 2014 Jul 20];97(2):234-6 [aprox.3p.]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1781392&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
235. Shank L, Tanofsky-Kraff M, Kelly N, Schvey N, Marwitz S, Mehari R, et al. Pediatric Loss of Control Eating and High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentrations. *Child Obes.* 2017;13(1):1–8.
236. Simmonds M, Llewellyn A, Wen C, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17:95–107.
237. Albaum J, Carsley S, Chen Y, Dai D, Lebovic G, McCrindle B, et al. Persistent High Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Early Childhood: A Latent Class Growth Model Analysis. *J Pediatr [Internet].* 2017;191:152–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.079>
238. Jamurtas A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Koutsias S, Outedakis Y, Fatouros I. Adiponectin, Resistin, and Visfatin in Childhood Obesity and Exercise. *Pediatr Exerc Sci.* 2015;27:454–462.
239. Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management. *Pediatr Clin North Am [Internet].* 2015;62(4):821–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2015.04.001>

240. Luca P, Birken C, Grewal P et al. Complex obesity. *Curr Pediatr Rev.* 2012;8:179–87.
241. Kelley G, Kelley K. Exercise and BMI z-score in overweight and obese children and adolescents: Protocol for a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open.* 2016;6(4):1–7.
242. Kelley G, Kelley K, Pate R. Effects of exercise on BMI z-score in overweight and obese children and adolescents: a systematic review with meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2014;14:225.
243. Kelley G, Kelley K, Pate R. Exercise and BMI in overweight and obese children and adolescents: a systematic review with trial sequential meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:704539.
244. Garcia-Hermoso A, Ceballos-Ceballos R, Poblete-Aro C et al. Exercise, adipokines and pediatric obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes.* 2017;41:475–482.
245. Garcia-Hermoso A, Sanchez-Lopez M, Escalante Y et al. Exercise-based interventions and C-reactive protein in overweight and obese youths: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Res.* 2016;79:522–527.
246. Hens W, Vissers D, Hansen D, Peeters S, Gielen J, Van Gaal L, et al. The effect of diet or exercise on ectopic adiposity in children and adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2017;18(11):1310–22.
247. Vissers D, Hens W, Hansen D, Taeymans J. The effect of diet or exercise on visceral adipose tissue in overweight youth. *Med Sci Sport Exerc.* 2016;2016.
248. Knaeps S, Bourgois J, Charlier R, Mertens E, Lefevre J, Wijndaele K. Ten-year change in sedentary behaviour, moderate-to-vigorous physical activity, cardiorespiratory fitness and cardiometabolic risk: Independent associations and mediation analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(16):1063–8.
249. Merino B, González E. Actividad física y salud en la infancia y la adolescencia Guía para todas las personas y Salud en la Infancia y la Adolescencia Guía para todas las personas. *Act Física y Salud en la Infanc y la Adolesc.* 2010;3–100.
250. Agostinis-Sobrinho C, Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Moreira C, Lopes L, Oliveira-

- Santos J, et al. Low-grade inflammation and muscular fitness on insulin resistance in adolescents: Results from LabMed Physical Activity Study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):429–35.
251. Peplies J, Börnhorst C, Günther K et al. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFICS. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13:97.
252. Lv N, Kristen M, Azar L, Sharon W, Lan X, Jun M. Behavioral lifestyle interventions for moderate and severe obesity: a systematic review. *Prev Med*. 2017;301:42–51.
253. Marshall W, Tanner J. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13–23.
254. Marshall W, Tanner J. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291–303.
255. Atencio-Osorio MA, Carrillo-Arango HA, Correa-Rodríguez M, Ochoa-Muñoz AF, Ramírez-Vélez R. Adherence to the Mediterranean Diet in College Students: Evaluation of Psychometric Properties of the KIDMED Questionnaire. *Nutrients*. 2020 Dec 20;12(12):3897.
256. Ainsworth B, Cahalin L, Buman M, Ross R. The Current State of Physical Activity Assessment Tools. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Jan;57(4):387–95.
257. Pietiläinen KH, Korkeila M, Bogl LH, Westerterp KR, Yki-Järvinen H, Kaprio J, et al. Inaccuracies in food and physical activity diaries of obese subjects: complementary evidence from doubly labeled water and co-twin assessments. *Int J Obes*. 2010 Mar 15;34(3):437–45.
258. C. rush E, Valencia ME, Plank LD. Validation of a 7-day physical activity diary against doubly-labelled water. *Ann Hum Biol*. 2008 Jan 9;35(4):416–21.
259. Stel VS, Smit JH, Pluijm SM., Visser M, Deeg DJ., Lips P. Comparison of the LASA Physical Activity Questionnaire with a 7-day diary and pedometer. *J Clin Epidemiol*. 2004 Mar;57(3):252–8.
260. Bratteby L-E, Sandhagen B, Fan H, Samuelson G. A 7-day activity diary for assessment of daily energy expenditure validated by the doubly labelled water method in adolescents.

- Eur J Clin Nutr. 1997 Sep 1;51(9):585–91.
261. de la Puente M, Canela J, Alvarez J, Salleras L, Vicens-Calve E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann Hum Biol.* 1997;24:435–52.
 262. Formiguera X. Circunferencia de la cintura y riesgo cardiovascular en población española. *Clin Invest Arter.* 2007;19:90–101.
 263. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412–9.
 264. Hirooka, Kumagi T, Kurose K et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.* 2005;44(8):794–9.
 265. Ferrozzi F, Zuccoli G, Tognini G et al. An assessment of abdominal fatty tissue distribution in obese children. A comparison between echography and computed tomography. *Radiol Med.* 1999;98(6):490–4.
 266. López-Bermejo A, Prats-Puig A, Osiniri I, Martínez-Calcerrada JM, Bassols J. Perirenal and epicardial fat and their association with carotid intima-media thickness in children. Vol. 24, *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* Korean society of pediatric endocrinology; 2019. p. 220–5.
 267. de Arriba Muñoz A, López Úbeda M, Rueda Caballero C, Labarta Aizpún JI, Ferrández Longás Á. Valores de normalidad de índice de masa corporal y perímetro abdominal en población española desde el nacimiento a los 28 años de edad. *Nutr Hosp.* 2016;33(4):887–93.
 268. de la Cerda Ojeda F, Herrero Hernando C. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1(1):171–89.
 269. Arroyo Díez FJ, Romero Albillos JA, López Valero GN. Dislipemias en edad pediátrica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;(1):125–40.
 270. Barlow SE, Turer CB. Lipid Screening and Treatment Practices Conflict With Conflicting Recommendations: Where Do We Go From Here? *J Pediatr.* 2017 Jun;185:16–8.

271. Berumen EA, Gómez Miranda LM, Balcázar ET, Padilla Alvarado VH, Rentería I. Valores de referencia de colesterol, triglicéridos y glucosa en niños hispanos, de entre 6 a 11 años, en estados de la frontera norte de México y Estados Unidos de América. *Nutr Hosp*. 2015 Nov 30;31(2):704–9.
272. María B, Ballerini G, Bergadá I, Rodríguez E, Keselman DA, Viviana D, et al. Concentración de insulina e índices de insulinosensibilidad en niños y adolescentes sanos Insulin level and insulin sensitivity indices among healthy children and adolescents [Internet]. Available from: www.westgard.com/biodatabase3.htm
273. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2430–40.
274. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* [Internet]. 2017 Dec;390(10113):2627–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321293>
275. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan;1411(1):166–83.
276. Rumińska M, Majcher A, Pyrżak B, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Brzewski M, Demkow U. Cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2016. p. 39–47.
277. Kato K, Otsuka T, Saiki Y, Kobayashi N, Nakamura T, Kon Y, et al. Association Between Elevated C-Reactive Protein Levels and Prediabetes in Adults, Particularly Impaired Glucose Tolerance. *Can J Diabetes*. 2019 Feb 1;43(1):40-45.e2.
278. de las Heras Gala T, Herder C, Rutters F, Carstensen-Kirberg M, Huth C, Stehouwer CDA, et al. Association of changes in inflammation with variation in glycaemia, insulin resistance and secretion based on the KORA study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Nov;34(8):e3063.
279. Agostinis-Sobrinho CA, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, Luís L, Oliveira-Santos J, et al. Cardiorespiratory fitness and inflammatory profile on cardiometabolic risk in adolescents

- from the LabMed Physical Activity Study. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(11):2271–9.
280. Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Roche E, Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obes Rev*. 2012 May;13(5):441–55.
281. Börnhorst C, Russo P, Veidebaum T, Tornaritis M, Molnár D, Lissner L, et al. The role of lifestyle and non-modifiable risk factors in the development of metabolic disturbances from childhood to adolescence. *Int J Obes*. 2020 Nov 1;44(11):2236–45.
282. Landgraf K, Rockstroh D, Wagner I V., Weise S, Tauscher R, Schwartz JT, et al. Evidence of Early Alterations in Adipose Tissue Biology and Function and Its Association With Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance in Children. *Diabetes*. 2015 Apr 1;64(4):1249–61.
283. Elmas B, Karacan M, Dervişoğlu P, Kösecik M, İşgüven ŞP, Bal C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(5):361–9.
284. Tanné C. Actividades físicas y deportivas de niños y adolescentes: de las creencias a las recomendaciones de salud. *EMC - Pediatría*. 2021 Jun;56(2):1–9.
285. Tomiyama H, Shiina K, Matsumoto-Nakano C, Ninomiya T, Komatsu S, Kimura K, et al. The Contribution of Inflammation to the Development of Hypertension Mediated by Increased Arterial Stiffness. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul;6(7).
286. Fizeleva M, Jauhiainen R, Kangas AJ, Soininen P, Ala-Korpela M, Kuusisto J, et al. Differential Associations of Inflammatory Markers With Insulin Sensitivity and Secretion: The Prospective METSIM Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9):3600–9.
287. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Sep;24(9):929–39.
288. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Apr 4;368(14):1279–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200303>
289. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Villamor E. Chronic inflammation is

- associated with overweight in Colombian school children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2012;22(3):244–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2010.06.001>
290. Balter LJ, Raymond JE, Aldred S, Higgs S, Bosch JA. Age, BMI, and inflammation: Associations with emotion recognition. *Physiol Behav*. 2021 Apr 1;232.
291. Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B, et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(10):1051–8.
292. Wijndaele K, White T, Andersen LB, Bugge A, Kolle E, Northstone K, et al. Substituting prolonged sedentary time and cardiovascular risk in children and youth: A meta-analysis within the International Children’s Accelerometry database (ICAD). *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019 Oct 31;16(1).
293. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Sep 5;11(9):607–15.
294. Deboer MD. Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrients*. 2019 Aug 1;11(8).
295. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018 Nov 20;320(19):2020–8.
296. Strizich G, Kaplan RC, Sotres-Alvarez D, Diaz KM, Daigre AL, Carnethon MR, et al. Objectively Measured Sedentary Behavior, Physical Activity, and Cardiometabolic Risk in Hispanic Youth: Hispanic Community Health Study/Study of Latino Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3289–98.
297. Stabelini Neto A, de Campos W, dos Santos GC, Mazzardo Junior O. Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. *BMC Pediatr*. 2014 Feb 14;14(1).
298. Sun C, Magnussen CG, Ponsonby AL, Schmidt MD, Carlin JB, Huynh Q, et al. The contribution of childhood cardiorespiratory fitness and adiposity to inflammation in young adults. *Obesity*. 2014 Dec 1;22(12):2598–605.

299. Barker AR, Gracia-Marco L, Ruiz JR, Castillo MJ, Aparicio-Ugarriza R, González-Gross M, et al. Physical activity, sedentary time, TV viewing, physical fitness and cardiovascular disease risk in adolescents: The HELENA study. *Int J Cardiol.* 2018 Mar;254:303–9.
300. García Solano M, Gutiérrez González E, López Sobaler AM, Ruiz Álvarez M, Bermejo López LM, Aparicio Vizuete A, et al. Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: results of the ALADINO 2019 Study. *Nutr Hosp.* 2021;
301. Poitras VJ, Gray CE, Borghese MM, Carson V, Chaput J-P, Janssen I, et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016 Jun;41(6 (Suppl. 3)):S197–239.
302. Zhao SQ SHZN. Effects of different intensity interval exercise of 6 weeks on body composition of obese rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2019 Jul;28;35(4):326–30.
303. Warner A, Kjellstedt A, Carreras A, Böttcher G, Peng X-R, Seale P, et al. Activation of β_3 -adrenoceptors increases in vivo free fatty acid uptake and utilization in brown but not white fat depots in high-fat-fed rats. *Am J Physiol Metab.* 2016 Dec 1;311(6):E901–10.
304. Huang N, Mao E-W, Hou N-N, Liu Y-P, Han F, Sun X-D. Novel insight into perirenal adipose tissue: A neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease. *World J Diabetes.* 2020 Apr 15;11(4):115–25.
305. Felső R, Lohner S, Hollódy K, Erhardt É, Molnár D. Relationship between sleep duration and childhood obesity: Systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Sep;27(9):751–61.
306. Han Y, Liu Y, Zhao Z, Zhen S, Chen J, Ding N, et al. Does Physical Activity-Based Intervention Improve Systemic Proinflammatory Cytokine Levels in Overweight or Obese Children and Adolescents? Insights from a Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Obes Facts.* 2019;12(6):653–68.
307. Aadland E, Kvalheim OM, Hansen BH, Kriemler S, Ried-Larsen M, Wedderkopp N, et al. The multivariate physical activity signature associated with metabolic health in children and youth: An International Children’s Accelerometry Database (ICAD) analysis. *Prev Med (Baltim).* 2020 Dec 1;141.

308. Giannini DT, Kuschnir MCC, De Oliveira CL, Bloch K V., Schaan BD, Cureau F V., et al. C-reactive protein in Brazilian adolescents: Distribution and association with metabolic syndrome in ERICA survey. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Oct 1;71(10):1206–11.
309. Garcia-Hermoso A, Agostinis-Sobrinho C, Mota J, Santos RM, Correa-Bautista JE, Ramírez-Vélez R. Adiposity as a full mediator of the influence of cardiorespiratory fitness and inflammation in schoolchildren: The FUPRECOL Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Jun;27(6):525–33.
310. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Clin Lab Anal.* 2013 Jan;27(1):72–6.
311. Shah N, Parikh V, Patel N, Patel N, Badheka A, Deshmukh A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *Int J Cardiol.* 2014 Feb;171(3):390–7.
312. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: A retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(7):1300–6.
313. Lee C-TC, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, et al. White blood cell subtypes, insulin resistance and β -cell dysfunction in high-risk individuals - the PROMISE cohort. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Oct;81(4):536–41.
314. Prats-puig A, Díaz-roldán F, Carreras-badosa G, Osiniri I. Neutrophil-to-lymphocyte ratio : an inflammation marker related to cardiovascular risk in children. 2015;(11):1–7.
315. Aydın M. Neutrophil lymphocyte ratio in obese adolescents. *North Clin Istanbul.* 2015;
316. Țaranu I, Lazea C, Creț V, Răcățăianu N, Iancu M, Bolboacă SD. Inflammation-related markers and thyroid function measures in pediatric patients: Is the grade of obesity relevant? *Diagnostics.* 2021 Mar 1;11(3).
317. Rodríguez-Rodríguez E, López-Sobaler AM, Ortega RM, Delgado-Losada ML, López-Parra AM, Aparicio A. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio with abdominal

- obesity and healthy eating index in a representative older Spanish population. *Nutrients*. 2020 Mar 1;12(3).
318. Vehapoglu A, Turkmen S, Goknar N, Özer ÖF. Reduced antioxidant capacity and increased subclinical inflammation markers in prepubescent obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters. *Redox Rep*. 2016 Nov 1;21(6):271–80.
319. Howard R, Scheiner A, Kanetsky PA, Egan KM. Sociodemographic and lifestyle factors associated with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Ann Epidemiol*. 2019 Oct 1;38:11-21.e6.
320. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, Giles CM, Cradock AL, Gortmaker SL. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2145–53.
321. Young B, O’Dowd Geraldine, Woodford P. Supporting/connective tissues. In: Churchill L, editor. *Wheater’s Functional Histology*. 6th ed. Elsevier; 2014. p. 65–81.
322. Ahadi Z, Bahreynian M, Qorbani M, Heshmat R, Motlagh ME, Shafiee G, et al. Association of anthropometric measures and cardio-metabolic risk factors in normal-weight children and adolescents: The CASPIAN-V study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Aug 28;31(8):847–54.
323. Martinez SM, Blanco E, Burrows R, Lozoff B, Gahagan S. Mechanisms linking childhood weight status to metabolic risk in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2020 Mar 1;21(2):203–9.
324. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Nanri H, Ohtsu T, Hoshino H, et al. Abdominal obesity and serum adiponectin complexes among population-based elementary school children in Japan: a cross-sectional study [Internet]. 2014. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/81>
325. Akcan N, Obaid M, Salem J, Bundak R. Evidence in obese children: Contribution of tri-ponderal mass index or body mass index to dyslipidemia, obesity-inflammation, and insulin sensitivity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(2):223–31.
326. Manco M, Morandi A, Marigliano M, Rigotti F, Manfredi R, Maffei C. Epicardial fat,

- abdominal adiposity and insulin resistance in obese pre-pubertal and early pubertal children. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013;226(2):490–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.11.023>
327. Cheng S, Wiklund P. The effects of muscle mass and muscle quality on cardio-metabolic risk in peripubertal girls: a longitudinal study from childhood to early adulthood. *Int J Obes*. 2018 Apr 30;42(4):648–54.
 328. Weiss R, Dufour S, Groszmann A, Petersen K, Dziura J, Taksali SE, et al. Low adiponectin levels in adolescent obesity: A marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2014–8.
 329. Shulman GI. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2236–8.
 330. Chastin SFM, Egerton T, Leask C, Stamatakis E. Meta-analysis of the relationship between breaks in sedentary behavior and cardiometabolic health. *Obesity*. 2015 Sep 1;23(9):1800–10.
 331. Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, Saunders TJ, Larouche R, Colley RC, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. Vol. 8, *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2011.
 332. Verswijveren SJJM, Lamb KE, Bell LA, Timperio A, Salmon J, Ridgers ND. Associations between activity patterns and cardio-metabolic risk factors in children and adolescents: A systematic review. *PLoS One*. 2018 Aug 1;13(8).
 333. Cliff DP, Hesketh KD, Vella SA, Hinkley T, Tsiros MD, Ridgers ND, et al. Objectively measured sedentary behaviour and health and development in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016 Apr 24;17(4):330–44.
 334. Canas JA, Sweeten S, Balagopal P (Babu). Biomarkers for cardiovascular risk in children. *Curr Opin Cardiol*. 2013 Mar;28(2):103–14.
 335. Saeidi A, Haghighi MM, Kolahdouzi S, Daraei A, Abderrahmane A Ben, Essop MF, et al. The effects of physical activity on adipokines in individuals with overweight/obesity across the lifespan: A narrative review. Vol. 22, *Obesity Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2021.

336. Akbarpour M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. *Biol Sport*. 2013;30(1):21–7.
337. Becic T, Studenik C, Hoffmann G. Exercise Increases Adiponectin and Reduces Leptin Levels in Prediabetic and Diabetic Individuals: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci*. 2018 Oct 30;6(4):97.
338. Saunders TJ, Palombella A, McGuire KA, Janiszewski PM, Després JP, Ross R. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab*. 2012;2012.
339. Zhang C, Luo H, Gao F, Zhang C-T, Zhang R. A reduction in both visceral and subcutaneous fats contributes to increased adiponectin by lifestyle intervention in the Diabetes Prevention Program. *Acta Diabetol*. 2015 Jun 1;52(3):625–8.
340. Kolahdouzi S, Talebi-Garakani E, Hamidian G, Safarzade A. Exercise training prevents high-fat diet-induced adipose tissue remodeling by promoting capillary density and macrophage polarization. *Life Sci*. 2019 Mar 1;220:32–43.
341. Lee AM, Gurka MJ, DeBoer MD. Trends in metabolic syndrome severity and lifestyle factors among adolescents. *Pediatrics*. 2016 Mar 1;137(3).
342. De MA, Guardia Gutiérrez L, Carlos J, Ledezma R. La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria Health and its determinants, health promotion and health education.
343. Spencer N. The social determinants of child health. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2018 Mar;28(3):138–43.
344. Avelar Rodriguez D, Toro Monjaraz EM, Ignorosa Arellano KR, Ramirez Mayans J. Childhood obesity in Mexico: Social determinants of health and other risk factors. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
345. Calpa Pastas AM, Santacruz Bolaños GA, Álvarez Bravo M, Zambrano Guerrero CA, Hernández Narváez E de L, Matabanchoy Tulcan SM. Promoción de estilos de vida saludables: estrategias y escenarios. *Hacia la promoción la salud [Internet]*. 2019 Jul 1;24(2):139–55. Available from:

<https://revistasoj.s.ucaldas.edu.co/index.php/hacialapromociondelasalud/article/view/2911>

346. Skelton JA, Palakshappa D, Moore JB, Irby MB, Montez K, Rhodes SD. Community engagement and pediatric obesity: Incorporating social determinants of health into treatment. *J Clin Transl Sci.* 2020 Aug;4(4):279–85.
347. Córdoba García R, Camaralles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente JM, José Arango JS, Ramírez Manent JI, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria.* 2018 May 1;50:29–40.
348. Reinehr T. Long-term effects of adolescent obesity: Time to act. Vol. 14, *Nature Reviews Endocrinology.* Nature Publishing Group; 2018. p. 183–8.
349. González-Ruiz K, Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Peterson MD, García-Hermoso A. The Effects of Exercise on Abdominal Fat and Liver Enzymes in Pediatric Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes.* 2017;13(4):272–82.
350. Farpour-Lambert NJ, Martin XE, Bucher Della Torre S, von Haller L, Ells LJ, Herrmann FR, et al. Effectiveness of individual and group programmes to treat obesity and reduce cardiovascular disease risk factors in pre-pubertal children. *Clin Obes.* 2019 Dec;9(6).

9. ANNEXES

9.1 ANNEX 1: Qüestionari d'alimentació (Kidmed)

QÜESTIONARI D'ALIMENTACIÓ:

(marqueu amb una rodona la resposta que considereu correcta)

No Esmorza: -1	sí	no
Per esmorzar pren un làctic (llet, iogurt, etc): +1	sí	no
Per esmorzar pren cereals o derivats (inclòs pa): +1	sí	no
Per esmorzar pren pastisseria industrial: -1	sí	no
Pren una fruita o un suc de fruita natural cada dia: +1	sí	no
Pren una segona fruita cada dia: +1	sí	no
Pren un segon làctic al llarg del dia: +1	sí	no
Pren verdures fresques o cuinades un cop al dia: +1	sí	no
Pren verdures fresques o cuinades més d'un cop al dia: +1	sí	no
Pren peix amb regularitat (al menys 2 o 3 vegades per setmana): +1	sí	no
Menja un cop o més a la setmana en un restaurant de fast-food (menjar ràpid), tipus hamburgueseria: -1	sí	no
Li agrada menjar llegums (en pren més d'un cop a la setmana): +1	sí	no
Pren "chuches" més d'un cop al dia: -1	sí	no
Pren pasta o arròs quasi cada dia (5 o més vegades a la setmana): +1	sí	no
Pren fruits secs amb regularitat (al menys 2-3 vegades a la setmana): +1	sí	no
Fa servir oli d'oliva a casa: +1	sí	no

Valor de l'índex KIDMED

≤3: Dieta de molt baixa qualitat.

4 a 7: Necessitat de millorar el patró alimentari per ajustar-lo al model mediterrani.

≥8: Dieta mediterrània òptima.

9.2 ANNEX 2: Diari / Qüestionari d'activitat física.



Risc cardiovascular en l'edat pediàtrica

Data d'avui: _____

Nom i cognoms del seu fill/a: _____

Data de naixement del seu fill filla: _____

QÜESTIONARI D'ACTIVITAT FÍSICA:

Si us plau, escriviu i marqueu amb l'ajuda de fletxetes les dades corresponents a l'activitat del vostre fill al llarg de la setmana en les següents taules (completar format horari):

Entre setmana, quan surts de l'escola, quines activitats fas?

	DILLUNS	DIMARTS	DIMECRES	DIJOUS	DIVENDRES	EXEMPLE
17h						BERENAR MUSICA/ BASQUET
18h						DEURES/ JUGAR
19h						DUTXA
20h						SOPAR
21h						TELEVISIÓ, JUGAR, ETC
22h						DORMIR
23h						
24h						

Durant el cap de setmana, quines activitats fas?

	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h	17h	18h	19h	20h	21h	22h	23h	24h
DISSABTE																
DIUMENGE																
EXEMPLE	DORMIR		JUGAR SOL		DINAR		MIRAR TV		JUGAR, PASSEJAR			SOPAR		DORMIR		

Si us plau, contesteu les preguntes següents:

(ex: en el cas de dormir 9 hores i mitja:)

Durant aquest curs escolar, quantes hores al dia (total) dorms de dilluns a divendres?:	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
Durant aquest curs escolar, a quina hora l'aixeques de dormir de dilluns a divendres?:	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
Durant aquest curs escolar, quantes hores al dia (total) dorms durant el cap de setmana?:	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
Durant aquest curs escolar, quants pisos al dia (per les escales) pugues de mitjana (casa+escola+fora)?:	<input type="text"/> <input type="text"/>

Referent a l'ESCOLA, contesteu les preguntes següents:

Durant **aquest curs escolar**, fas la sisena hora? És a dir, plegues a les 13h cada matí? Sí No

Com **vas i tornes** de l'escola?

Caminant Bicicleta Cotxe/autobús Altres:.....

Quan temps dediques a anar i tornar de l'escola **cada dia**?.....

A l'escola, quantes **HORES A LA SETMANA**, dediques a l'esport i/o gimnàstica: :

A l'escola, **què fas o a què jugues** durant la mitja hora de pati?

Deures Jugar pilota Altres (especificar):

Dines a casa o a l'escola? Casa Escola

Què **fas o a què jugues** abans i després de **dinar**, de 13h a 15h?

Deures Mirar televisió Jugar ordinador Jugar pilota Altres (especificar):

FORA DE l'horari escolar, responeu les preguntes següents:

(ex: en el cas d'una hora: : , en el cas de 1/2h: :)

FORA de l'horari escolar (de dilluns a divendres);

Quantes **HORES AL DIA**, dediques a:

- Jugar sol (no ordinador/console): :

- Jugar amb altres persones: :

- Estudiar/fer deures: :

- Mirar la televisió o DVD: :

- Jugar a l'ordinador o consola: :

- Escoltar música: :

- Llegir (no deures): :

Activitats **no diàries** (no incloure caps de setmana) :
 Anoteu el nombre de vegades que fa l'activitat a la setmana i la durada total de l'activitat al llarg de l a setmana

- Caminar, bicicleta, patins:
 Nº vegades/setmana:..... Durada total setmana: :

- Altres esports (indicar quins):.....
 Nº vegades/setmana:..... Durada total setmana: :

- Altres activitats (indicar quines):

Ex: música, dansa, catequesi, idiomes, etc.

Nº vegades/setmana:..... Durada total setmana: :

FORA de l'horari escolar (els caps de setmana);

Quantes **HORES AL DIA**, dediques a:

- Jugar sol (no ordinador/console): :

- Jugar amb altres persones: :

- Estudiar/fer deures: :

- Mirar la televisió o DVD: :

- Jugar a l'ordinador o consola: :

- Escoltar música: :

- Llegir (no deures): :

Activitats **no diàries**:
 Anoteu el nombre de vegades que fa l'activitat a la setmana i la durada total de l'activitat al llarg de l a setmana

- Caminar, bicicleta, patins:
 Nº vegades/setmana:..... Durada total setmana: :

- Altres esports (indicar quins):

Nº vegades/setmana:..... Durada total setmana: :

- Altres activitats (indicar quines):

Ex: música, dansa, catequesi, idiomes, etc.

Nº vegades/setmana:..... Durada total setmana: :