

Evaluación de marcadores inflamatorios y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en niños con exceso de peso y eutróficos del programa Buen comienzo de la Alcaldía de Medellín

Catalina Marín Echeverri

**Universidad de Antioquia
Escuela de Microbiología
Medellín
2015**

Evaluación de marcadores inflamatorios y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en niños con exceso de peso y eutróficos del programa Buen comienzo de la Alcaldía de Medellín

CATALINA MARÍN ECHEVERRI

**Trabajo de grado para optar al título de Magister en Microbiología y Bioanálisis
Énfasis en Bioquímica Clínica y Patología Molecular**

Tutor:

Jacqueline Barona Acevedo, Bact. MSc., Ph.D

Comité Tutorial

Andrés Augusto Arias Sierra, Bact., MSc., Ph.D.

Natalia Gallego Lopera, Bact., MSc.

Universidad de Antioquia

Escuela de Microbiología

Medellín, Colombia

2015

Evaluación de marcadores inflamatorios y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en niños con exceso de peso y eutróficos del programa Buen comienzo de la Alcaldía de Medellín

Catalina Marín Echeverri¹, Natalia Gallego Lopera^{1,2}, Marcela Hoyos Gómez^{3,4}, Marcela Ruiz Pineda^{3,4}, Ángela Orrego Cardona⁴, Andrés A. Arias Sierra¹, Juan C. Aristizábal Rivera³, Jacqueline Barona Acevedo¹

¹Grupo MICROBA, Línea: Bioquímica Clínica y patología molecular. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia.

²Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia.

³Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia.

⁴Unidad de Seguridad Alimentaria de la Secretaria de Inclusión Social y Familia, Alcaldía de Medellín.

Resumen

Introducción. La problemática de la obesidad afecta cada vez más a la población de niños menores de 5 años, y teniendo en cuenta que la inflamación que se produce en la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), contar con conocimiento sobre la inflamación sistémica a temprana edad podría permitir una mejor comprensión de los primeros procesos que ocurren con el desarrollo normal y la progresión de la obesidad, y en un futuro, podría tener importantes implicaciones para la prevención primaria de estas enfermedades. **Objetivo.** Evaluar los niveles de proteínas pro-inflamatorias y su relación con factores de riesgo cardiovascular en una población de niños con exceso de peso (sobrepeso y obesos) y eutróficos, de 2 a 5 años del programa “Buen Comienzo” de la Alcaldía de Medellín.

Materiales y métodos. Se incluyeron un total de 166 niños de ambos sexos que se clasificaron según el Índice de Masa Corporal (IMC) con criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se realizaron mediciones antropométricas

(circunferencia de cintura y medidas de pliegues cutáneos) y se obtuvieron muestras de sangre en ayunas. Se determinó la concentración de colesterol total, colesterol LDL (del inglés, *Low Density Lipoprotein*), colesterol HDL (del inglés, *High Density Lipoprotein*), triglicéridos, apolipoproteína (Apo)A1, ApoB, glucosa, insulina, proteína C-reactiva- (PCR) y se calculó el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (del inglés, *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*). A una submuestra de niños (n=100; 50 obesos y 50 eutróficos) se les midió adicionalmente factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleuquina (IL)-6, IL-1 β , proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1 o (CCL-2), leptina, adiponectina, y las moléculas de adhesión, VCAM-1 e ICAM-1. **Resultados.** Se incluyeron 102 niños (61,4%) y 64 niñas (38,6%). La media (\pm DS) de edad fue de $4,1 \pm 0,7$ años. El 36,7% tenía obesidad. Los niños con exceso de peso mostraron mayores niveles de glucosa, insulina, HOMA-IR, colesterol VLDL y colesterol no HDL que los niños eutróficos ($p \leq 0,05$). Según los niveles de PCR-us, el 15,5% de los niños (29/166) tenían niveles de PCR-us entre 2 y 3 mg/L (lo cual representa un riesgo moderado de ECV, según la clasificación en adultos) y el 12% (20/166) tenían niveles de PCR-us >3 mg/L (en adultos representa un riesgo alto de ECV). Cuando se estudió la concentración de citoquinas pro-inflamatorias y la adiponectina, no se evidenció diferencias significativas entre los niños eutróficos y obesos. Sin embargo, encontramos que la PCR-us se relacionó directamente con la suma de pliegues ($p=0,044$, $r=0,157$) y la circunferencia de cintura ($p=0,013$, $r=0,193$), y la ICAM-1 con circunferencia de cintura ($p=0,027$, $r=0,226$). Los niveles séricos de IL-6 se relacionaron directamente con la insulina ($p=0,040$, $r=0,211$) y con el índice HOMA-IR ($p=0,014$, $r=0,240$). Y el VCAM-1 con los niveles de glucosa ($p=0,01$, $r=0,28$). **Conclusión.** Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los marcadores inflamatorios entre niños eutróficos y con exceso de peso, los resultados de las correlaciones sugieren una serie de modificaciones del perfil inflamatorio asociadas con aumento en los marcadores de adiposidad evaluados desde edades tempranas, y los efectos que esto trae sobre el metabolismo de la glucosa e insulina, lo cual es un indicativo de aumento de riesgo cardiovascular y

predisposición a presentar resistencia a la insulina que podría llevar a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en un futuro en esta población de niños.

Palabras claves: Niños, preescolares, obesidad, sobrepeso, inflamación crónica de bajo grado, riesgo cardiovascular.

Introduction. Obesity is increasingly affecting the population of children under 5 years, and considering that the inflammation that is produced in obese people is an important risk factor for the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes, having more knowledge about the systemic inflammation in an early age, could allow a better understanding about the first processes in the normal development and progression of the obesity, and in the future, it could have important implications for the primary prevention of these diseases. **Objective.** To evaluate the levels of pro-inflammatory cytokines and their relationship to cardiovascular risk factors in a population of overweight/obese, and eutrophic children of 2-5 years of the "Buen Comienzo" program of the Mayor of Medellín.

Materials and methods. 166 children of both sexes were included and were classified by body mass index (BMI) using World Health Organization (WHO) criteria. Anthropometric measurements (waist circumference and skinfolds) were taken and blood samples were obtained. Total cholesterol, Low Density Lipoprotein cholesterol (LDL-C), High Density Lipoprotein Cholesterol, triglycerides, ApoA1, ApoB, glucose, insulin, and high sensitivity –C-reactive protein (hsCRP) levels were measured and the insulin resistance (HOMA-IR) index was calculated. In a subsample of children (n=100; 50 obese and 50 eutrophic) were measured additionally tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-1 β , monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 o (CCL-2), leptin, adiponectin, and the adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1.

Results. 102 boys (61.5%) and 64 girls (38, 6) were included. The mean (\pm SD) age was 4.1 ± 0.7 years old. 36.7% were obese. Overweight and obese children showed higher levels of glucose, insulin, HOMA-IR, VLDL-C, and non-HDL-C than eutrophic children ($p \leq 0.05$). Using hs-CRP cut-off points for cardiovascular risk, 15.5% of children (29/166) have hs-CRP levels between 2 and 3 mg / L (which representacual represents a moderate risk of cardiovascular disease, according to the classification

in adults) and 12% (20/166) have levels of hs-CRP > 3 mg / L (in adults poses a high risk of CVD). Other pro-inflammatory cytokines and adiponectin were not different between obese and eutrophic. However, hs-CRP levels were directly related to the sum of skinfolds ($p = 0.044$, $r = 0.157$) and waist circumference ($p = 0.013$, $r = 0.193$), and ICAM-1 levels were positive correlated to waist circumference ($p = 0.027$, $r = 0.226$). Serum levels of IL-6 were directly related to insulin ($p = 0.004$, $r = 0.211$) and HOMA-IR ($p = 0.014$, $r = 0.240$). In addition, VCAM-1 correlated positively with glucose ($p = 0.01$, $r = 0.28$). **Conclusion.** Although no statistically significant differences in the inflammatory markers between eutrophic and overweight children were found, the results of the correlations suggest a series of modifications of the inflammatory profile associated with increasing levels of the adiposity markers evaluated at this early age, and their effects on glucose and insulin metabolism, which is indicative of increased cardiovascular and type 2 diabetes risk.

Keywords: Children, pre-schoolers, obesity, overweight, chronic low-grade inflammation, cardiovascular risk.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son enfermedades crónicas no transmisibles que comprometen el corazón y los vasos sanguíneos (1), y representan la principal causa de mortalidad a nivel mundial, y una importante fuente de discapacidad, alteración en la calidad de vida, costos sociales y económicos (2).

Esta problemática se ha agravado en los últimas décadas, en donde cambios en la dieta con incremento en el consumo de grasas saturadas y carbohidratos, junto con una disminución en los niveles de actividad física, han contribuido con la epidemia de obesidad (3), la cual se ha convertido en un contribuyente global para la incidencia y mortalidad de la enfermedad cardiovascular (4).

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial en la que se encuentran involucrados componentes sociales, culturales, genéticos y metabólicos (5). Se

desarrolla principalmente cuando la ingesta de energía excede el gasto energético, lo que resulta en el almacenamiento excesivo de triglicéridos en el tejido adiposo (5). Este exceso de grasa ocasiona la hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos, afectando su función endocrina, inflamatoria y metabólica, y tiene como resultado la disfunción de los adipocitos (6).

La sobrealimentación y la disfunción de los adipocitos en la obesidad inducen una inflamación crónica de bajo grado, la cual involucra la expresión e interacción de múltiples proteínas inflamatorias producidas en el tejido adiposo, llamadas adipocitoquinas, con un efecto autocrino, paracrino y endocrino (6). Estas moléculas pueden desencadenar mecanismos que llevan a alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de la insulina, dislipidemia, desarrollo de hipertensión arterial, e inducen un estado protrombótico y proinflamatorio (7,8). Todos estos factores incrementan el riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y ECV, tales como la enfermedad isquémica del corazón y el accidente cerebrovascular (7).

La inflamación crónica de bajo grado se manifiesta con un aumento en la expresión de citoquinas pro inflamatorias desde el tejido adiposo, como IL-6, TNF- α , IL-1 β y MCP-1 (o CCL-2 *del inglés, motif chemokine ligands-2*) (7,9). Como producto de esta inflamación y de la disfunción de los adipocitos se incrementan también algunas adipoquinas como la leptina. En condiciones normales, esta hormona está involucrada en la reducción del apetito, sin embargo, se ha demostrado que la ingesta de alimentos, el aumento de peso corporal y el aumento de adiposidad inducen una resistencia central a la leptina, lo cual impulsa a la hiperfagia y a la obesidad (10,11). A nivel hepático se induce la síntesis de la proteína C reactiva (PCR) y a nivel endotelial un incremento de moléculas implicadas en el desarrollo de aterosclerosis como las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1/CD54, *del inglés, intercellular adhesion molecule-1*) y las moléculas de adhesión a las células vasculares-1 (VCAM-1/CD106, *del inglés, vascular cell adhesion molecule-1*) (7,9,12–14). Todas estas proteínas están implicadas en la patogénesis de la

resistencia a la insulina inducida por obesidad, la DM2, el desarrollo de aterosclerosis y mayor riesgo cardiovascular (7,9,12–14).

Durante los procesos inflamatorio inducidos por la obesidad se produce también una disminución de la adiponectina, una adipoquina liberada por el tejido adiposo la cual es conocida por sus efectos anti-inflamatorios y de aumento de sensibilidad a la insulina (7,9).

Aunque la inflamación crónica de bajo grado y demás factores de riesgo cardiovascular relacionados con la obesidad como la dislipidemia aterogénica (triglicéridos aumentados, colesterol HDL bajo y LDL pequeñas y densas), la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina, se han descrito principalmente en adultos (9,12,14), actualmente es cada vez más frecuente la identificación de alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad en la población infantil. Por ejemplo, el *Bogalusa Heart Study* encontró una asociación entre el incremento del peso en los niños, con un aumento de riesgo cardiovascular (15). Es decir, que los niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad presentan una alta probabilidad de tener múltiples factores de riesgo para DM2, enfermedad cardiovascular y una variedad de otras de co-morbilidades a edad temprana (15).

Estos hallazgos han llevado a la realización de múltiples investigaciones que tratan de identificar las alteraciones bioquímicas producto de la obesidad que se comienzan a producir desde la niñez, y que pueden ser marcadores que permitan contribuir de forma temprana la aparición de enfermedad cardiovascular (16–19). La mayoría de estos estudios se han realizado en niños mayores de 5 años, en los cuales se ha encontrado asociación de la obesidad con el incremento de adipoquinas proinflamatorias (16,17,19,20), activación de la células endoteliales a nivel vascular (21–23), el aumento del grosor de la íntima-media carotídea (24), alteración del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina (17,25,26), alteración en el metabolismo de los lípidos (26) e hipertensión arterial (23).

Según estos hallazgos es claro que la obesidad tiene un efecto perjudicial importante en esta población (niños >5 años); sin embargo, la problemática de la obesidad se presenta incluso desde edades más tempranas, es decir, desde los primeros años de vida, como es el caso de la situación en nuestro país. Según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) realizada en el año 2010, existe un exceso de peso en niños menores de 5 años, con una prevalencia de sobrepeso del 20.2% y de obesidad del 5.2% (27). Sin embargo, adicional a que la información sobre las alteraciones bioquímicas e inflamatorias asociadas a la obesidad en este grupo etáreo son limitadas, los estudios en esta población podrían permitir una mejor comprensión de la primeros procesos que ocurren con el desarrollo normal y la progresión de la obesidad. Adicionalmente, tener un mejor entendimiento sobre la inflamación sistémica a temprana edad, podría tener importantes implicaciones para la prevención primaria de muchas enfermedades crónicas relacionadas con alteraciones en el metabolismo de los lípidos, de la glucosa y el endotelio vascular, que son indicativos de un mayor riesgo de desarrollo prematuro de enfermedad cardiovascular y DM2. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue valorar los niveles de proteínas pro-inflamatorias y su relación con algunos factores de riesgo cardiovascular (obesidad, dislipidemia, alteración de la glicemia en ayunas, resistencia a la insulina) en una población de niños obesos y eutróficos de 2 a 5 años del programa “Buen Comienzo” de la Alcaldía de Medellín.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio descriptivo transversal.

Participantes. Se incluyeron niños y niñas de 2 a 5 años del Programa “Buen Comienzo”, administrado por la Unidad de Seguridad Alimentaria, Secretaria de Inclusión Social y Familia de la Alcaldía de Medellín-Colombia. Se excluyeron aquellos niños con diagnóstico de VIH, enfermedades neoplásicas, genéticas, metabólicas, congénitas, renales o endocrinas. Niños cuya madre reportó episodios diarreicos repetitivos para el momento del estudio, enfermos o con malestar general

al momento de la evaluación, o que se encontraran en tratamiento médico o nutricional para cualquiera de los factores de riesgo cardiovascular evaluados. También se excluyeron los niños con bajo peso de acuerdo a los estándares de crecimiento del índice de masa corporal (IMC) y puntos de corte de la OMS (28,29). Usando también los criterios de la OMS se incluyeron en el estudio 95 niños eutróficos (IMC entre -2 y +2 desviaciones estándar (DS)) y 86 niños con sobrepeso (IMC entre 2 y 3 DS) y obesidad (IMC >3 DS) (28). Para los análisis de los marcadores inflamatorios (excepto PCR-ultrasensible) se tomó una submuestra por conveniencia de 50 niños eutróficos y 50 obesos.

Medidas antropométricas. El peso se midió utilizando una balanza digital Seca 813 (California, USA) con una precisión de 0,1kg. Para la medición de la estura se utilizó la cinta métrica mecánica Seca 206 (California, USA), con una precisión de 0,1cm. La circunferencia de cintura se midió con una cinta flexible (Lufkin W606PM, Maryland, USA), con una precisión de 0,1cm. Los pliegues cutáneos subescapulares y tricipitales se midieron utilizando un plicómetro (Slim Guide, Miami, USA), con una precisión de 1mm. El cálculo del IMC se realizó dividiendo el peso sobre la estatura al cuadrado.

Obtención de muestras de sangre. Los participantes (acompañados de su padre/madre o acudiente) guardaron ayuno previo de 10 a 12 horas. Se recolectaron 5 mL de muestras de sangre periférica en tubos vacutainer sin anticoagulante. Posteriormente se centrifugaron a 1500 g por 10 minutos, se separaron en alícuotas de suero y se congelaron a -80°C para análisis posteriores.

Marcadores e índices bioquímicos. La determinación de las concentraciones de glucosa y lípidos en suero se realizó por métodos colorimétricos y enzimáticos (Roche Diagnostics ®) utilizando un analizador automático (c501 Roche, Cobas, Mannheim, Alemania). La concentración del colesterol LDL se realizó de forma directa mediante el estuche comercial de Colesterol Plus de segunda generación siguiendo las instrucciones del fabricante (Roche Diagnostics ®). La concentración

de insulina sérica se determinó por quimioluminiscencia, y Apolipoproteína (Apo) A-I y ApoB por métodos inmunturbidimétricos (Roche Diagnostics ®), utilizando el mismo analizador automático (c501 Roche, Cobas, Mannheim, Alemania). Para calcular el índice HOMA-IR se utilizó la fórmula glucosa en plasma (mmol / L) x insulina en plasma (mU / l) / 22.5 según Matthews y colaboradores (30).

Marcadores inflamatorios. La determinación de PCR-ultrasensible (PCR-us) se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante (Wiener Lab ®) con un equipo automatizado CM 250 de Wiener Lab. Este método tiene como principio de reacción la cuantificación por turbidimetría de la aglutinación entre la PCR presente en la muestra y partículas de látex cubiertas con anticuerpos específicos contra la PCR. Este método presenta un límite de detección de 0,1mg/L permitiendo detectar concentraciones muy bajas del analito, por lo cual se denomina ultrasensible. En adultos los niveles séricos de PCR-us se clasifican según el punto de corte para riesgo de enfermedad cardiovascular así: riesgo bajo (<1mg/L), riesgo moderado (1-3 mg/L) y riesgo alto (>3 mg/L) (31). Sin embargo, debido a la falta de evidencia para definir puntos de corte en niños para la PCR-us, se utilizarán de forma arbitraria los puntos de corte utilizados en adultos para categorizar los niveles de PCR-us en la población estudiada. Los casos con concentraciones superiores a 10 mg/L fueron excluidos ya que estos niveles son indicativos de inflamación aguda o infección (32).

Las concentraciones séricas de IL-6, TNF-alfa, MCP-1, adiponectina, y leptina, y de VCAM-1 e ICAM-1 se midieron usando los siguientes estuches comerciales: *Human adipocyte magnetic bead panel* (Número de catálogo HADCYMag-61K, Millipore Corporation, USA), y *Human cardiovascular panel 2* (número de catálogo HCVD2MAG-67K, Millipore Corporation, USA), respectivamente, usando la tecnología Luminex® xMAP® (Millipore Corporation, USA). Esta tecnología emplea microesferas doblemente marcadas, lo cual permite realizar simultáneamente hasta 100 inmunoensayos usando poco volumen de muestra.

Análisis estadístico

Se describen los resultados con base en medidas de resumen como media y

desviación estándar (DS), mediana y rango intercuartil. Se evaluó la distribución de los datos utilizando la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. En el análisis bivariado para las variables que distribuyeron normal se utilizó t-student y correlación de Pearson, y para las que no distribuyeron normal se empleó U de Mann Whitney y correlación de Spearman. Para estos análisis se utilizó la versión 21 de SPSS para Windows (SPSS Statistics, IBM Corporation, 2012). Diferencias con un valor de $P \leq 0.05$ fueron consideradas como significativas.

Aspectos éticos. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética y de Investigaciones científicas y de Salud Pública de la Secretaría de Salud de Medellín. El consentimiento informado se obtuvo de tutores de los niños, con asentimiento de todos los participantes.

Resultados

Características generales de los participantes

Se incluyeron un total de 166 niños de ambos sexos (102 niños (61.4%) y 64 niñas (38.6%)). Las características de edad, sexo, y medidas antropométricas se muestran en la **Tabla 1**. La media de edad fue de 4,1 años \pm 0,7, 81 niños presentaron exceso de peso, de ellos 61 eran obesos (39 niños y 22 niñas). Las diferencias estadísticas entre los niños con exceso de peso (sobrepeso y obesidad) y con peso adecuado (eutróficos) fueron similares a las observadas al comparar los niños obesos con los eutróficos; por lo cual, los resultados de las medidas antropométricas, bioquímicas (metabolismo de lípidos y de glucosa) y de PCR-us mostrados para los niños con exceso de peso, corresponden a la población de niños con obesidad y sobrepeso como un solo grupo.

Como era de esperarse, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) en el peso, el IMC, la circunferencia de cintura, y la suma de pliegues entre los niños eutróficos y aquellos que tenían sobrepeso y obesidad (**Tabla 1**). Los niños con exceso de peso (sobrepeso y obesidad) fueron más altos que los niños con peso adecuado ($p=0,000$).

Marcadores bioquímicos e inflamatorios

Los niños con sobrepeso y obesidad tenían concentraciones séricas significativamente superiores de colesterol VLDL ($p=0,043$), glucosa ($p=0,01$), insulina ($p=0,000$), y colesterol no-HDL ($p=0,050$) en comparación con los niños eutróficos. El índice HOMA-IR también fue superior en los niños con sobrepeso y obesidad ($p=0,000$) (**Tabla 2**). Cuando se analizaron otras variables bioquímicas como ApoA1, ApoB, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de niños.

Los niveles séricos de PCR-us de los niños eutróficos no fueron significativamente diferentes de los niños con exceso de peso (**Tabla 3**). Al clasificar los niños en categorías de PCR-us, se encontró que el 15,5% de los niños (29/166) tienen niveles de PCR-us entre 2 y 3 mg/L (lo cual representa un riesgo moderado de ECV, según la clasificación en adultos) y el 12% (20/166) tiene niveles de PCR-us >3 mg/L (en adultos representa un riesgo alto de ECV) (**Tabla 4**).

La medición de los otros marcadores de inflamación se realizó en una submuestra de 50 niños eutróficos y 50 niños obesos. Al comparar la concentración de estas proteínas entre los dos grupos de estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 3**).

Tabla 1. Características generales de los participantes

Variables	Eutróficos				Exceso de peso				p
	n	Media ± DS	Mediana	(RI)	n	Media ± DS	Mediana	(RI)	
Edad	85	4,01 ± 0,74	4,01	(3,394,70)	81	4,14 ± 0,71	4,22	(3,62-4,69)	0,26††
Sexo (M/F)			53/32				49/32		NA
Peso (Kg)	85	16,22 ± 1,74	16,15	(15,2-17,1)	81	24,12 ± 3,41	23,90	(21,20-26,80)	0,000††
Estatura (cm)	85	102,45 ± 5,37	102,80	(98,9-106,05)	81	106,00 ± 6,34	105,85	(101,30-110,80)	0,000 ††
IMC (Kg/m²)	85	15,44 ± 0,94	15,37	(14,74-16,11)	81	21,40 ± 1,83	21,02	(20,29-22,05)	0,000**
Circunferencia de cintura (cm)	84	50,75 ± 4,10	49,88	(48,58-52)	81	62,08 ± 5,92	62,15	(58,90-66)	0,000**
Suma de pliegues	85	14,27 ± 2,71	14,00	(12-16)	80	29,11 ± 6,50	28,00	(25-33)	0,000**

DS: desviación estándar

RI: rango intercuartil

** U de Mann Whitney

†† t student

Diferencias significativas $p \leq 0,05$

Tabla 2. Perfil lipídico, glucosa, insulina y HOMA-IR según el IMC de los niños

Variables	Eutróficos					Exceso de peso					p
	n	Media	± DS	Mediana	(RI)	n	Media	± DS	Mediana	(RI)	
ApoA (g/L)	85	1,25 ± 0,20		1,23	(1,11-1,39)	81	1,23 ± 0,21		1,20	(1,09-1,37)	0,667††
ApoB (g/L)	84	0,80 ± 0,21		0,78	(1,67-0,86)	80	0,81 ± 0,15		0,83	(1,70-1,89)	0,376**
Glucosa (mmol/L)	85	4,54 ± 0,33		4,50	(4,30-4,80)	80	4,68 ± 0,36		4,70	(4,40-4,90)	0,010**
Colesterol total (mmol/L)	84	4,29 ± 0,88		4,10	(3,90-4,60)	81	4,37 ± 0,71		4,50	(3,90-4,80)	0,119**
Colosterol HDL (mmol/L)	85	1,19 ± 0,33		1,17	(0,96-1,40)	81	1,13 ± 0,30		1,06	(0,93-1,32)	0,156**
Colesterol LDLdirecto (mmol/L)	84	2,77 ± 0,81		2,70	(2,30-3)	81	2,86 ± 0,62		2,90	(2,50-3,30)	0,051**
Colesterol VLDL (mmol/L)	83	0,48 ± 0,22		0,43	(0,35-0,57)	80	0,53 ± 0,20		0,47	(0,39-0,62)	0,043**
Triglicéridos (mmol/L)	83	1,06 ± 0,47		0,90	0,80-1,20)	80	1,15 ± 0,43		1,00	(0,80-1,40)	0,061**
Colesterol no HDL (mmol/L)	84	3,10 ± 0,88		3,01	(2,63-3,40)	81	3,23 ± 0,65		3,22	(2,78-3,77)	0,050**
Insulin (pmol/L)	84	34,64 ± 46,88		28,70	(19,8-39,6)	78	58,30 ± 33,95		49,00	(33-69,60)	0,000**
Indice HOMA-IR	84	1,05 ± 1,62		0,85	(0,55-1,18)	78	1,77 ± 1,09		1,47	(0,99-2,11)	0,000**

DS: desviación estándar

RI: rango intercuartil

** U de Mann Whitney

†† t student

Diferencias significativas $p \leq 0,05$

Tabla 3. Marcadores inflamatorios según el IMC de los niños

Variables	Eutróficos					Exceso de peso*					p
	n	Media	±	DS	Mediana (RI)	n	Media	±	DS	Mediana (RI)	
PCR-us (mg/L)	85	1,14	±	1,78	0,20 (0,10-1,30)	81	1,20	±	1,80	0,40 (0,10-1,30)	0,368**
TNF (pg/mL)	47	2,93	±	1,33	2,74 (2,2-4,13)	46	3,21	±	1,46	3,43 (2,26-4,06)	0,330††
IL_6 (pg/mL)	49	1,72	±	1,06	1,35 (1,13-1,84)	50	1,83	±	1,04	1,56 (1,15-1,95)	0,367**
IL_1 (pg/mL)	47	0,27	±	0,19	0,23 (0,14-0,35)	47	0,31	±	0,21	0,26 (0,16-0,41)	0,296**
MCP_1 (pg/mL)	50	294,98	±	113,82	285,40 (216,47-368,27)	48	282,38	±	124,69	262,34 (201,46-363,90)	0,504**
Leptina (pg/mL)	49	499,36	±	509,92	282,63 (76,4-785,60)	50	578,40	±	701,63	223,64 (56,18-964,71)	0,922**
Adiponectina (pg/mL)	40	138385,2	±	89228,4	125528,2 (67081,2-162659,1)	42	120646,7	±	74617,1	115119,3 (63791,1-143089,1)	0,354**
VCAM-1 (pg/mL)	47	5,81	±	1,33	5,84 (5,03-6,81)	48	6,17	±	1,51	6,07 (4,93-7,01)	0,221††
ICAM-1 (pg/mL)	47	1,31	±	0,34	1,29 (1-1,56)	49	1,37	±	0,40	1,39 (1,16-1,61)	0,427††

DS: desviación estándar

RI: rango intercuartil

** U de Mann Whitney

†† t student

Diferencias significativas $p \leq 0,05$

*La determinación de los marcadores inflamatorios se realizó en una submuestra de niños obesos y eutróficos, excepto para la PCR-us en el cual se incluyó también niños con sobrepeso y obesidad.

Tabla 4. Niveles de PCR-us en niños eutróficos y con exceso de peso

Variable IMC	< 1 mg/L		1 a 3 mg/L		> 3 mg/L	
	n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS
Eutróficos	61	0,2 ± 0,2	12	1,9 ± 0,6	12	4,8 ± 1,9
Exceso de peso	56	0,3 ± 0,2	17	1,8 ± 0,7	8	5,8 ± 2,1
p		0,188		0,705		0,165

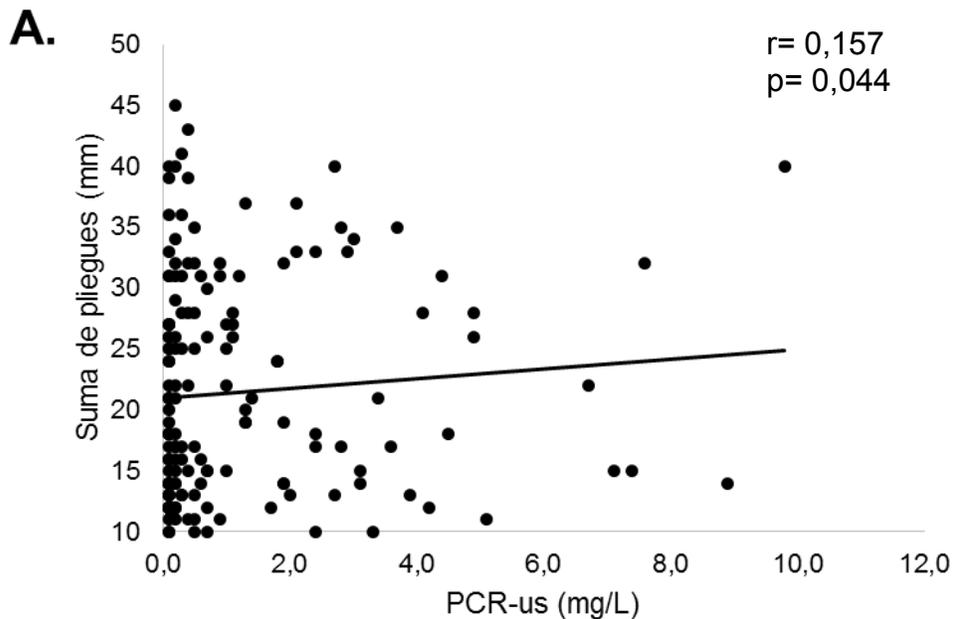
Prueba estadística: U de Mann Whitney

DS: desviación estándar

Diferencias significativas $p \leq 0,05$

Correlaciones entre las variables antropométricas, bioquímicas e inflamatorias

Al correlacionar las medidas antropométricas con los marcadores de inflamación se encontró una relación directa muy débil entre los niveles de PCR-us con la suma de pliegues ($p=0,044$, $r=0,157$) y la circunferencia de cintura ($p=0,013$, $r=0,193$) (**Figura 1**). También se encontró en esta población una relación positiva débil entre la circunferencia de cintura con la concentración sérica de ICAM-1 ($p=0,027$, $r=0,226$) (Figura 1). En los análisis con los demás marcadores inflamatorios no se encontraron asociaciones con las medidas antropométricas.



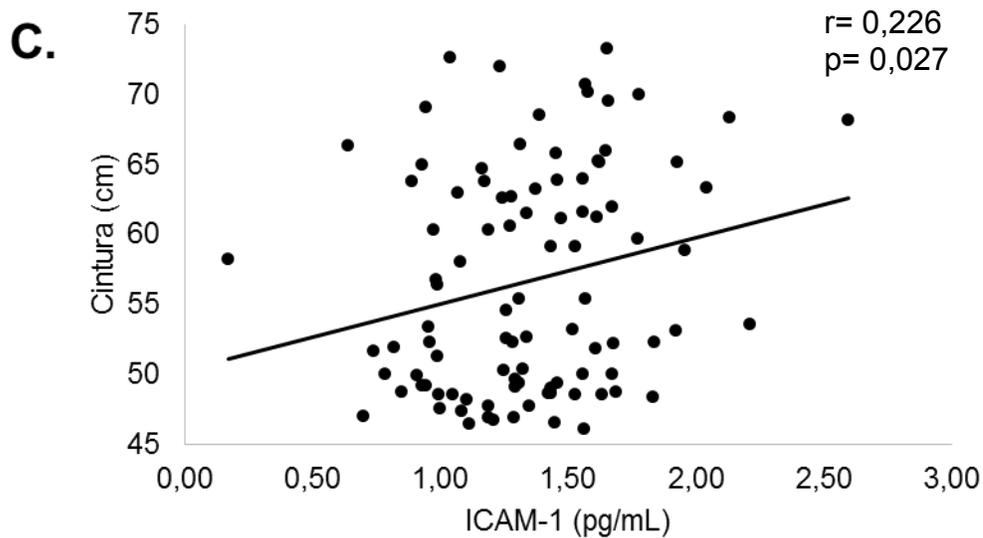
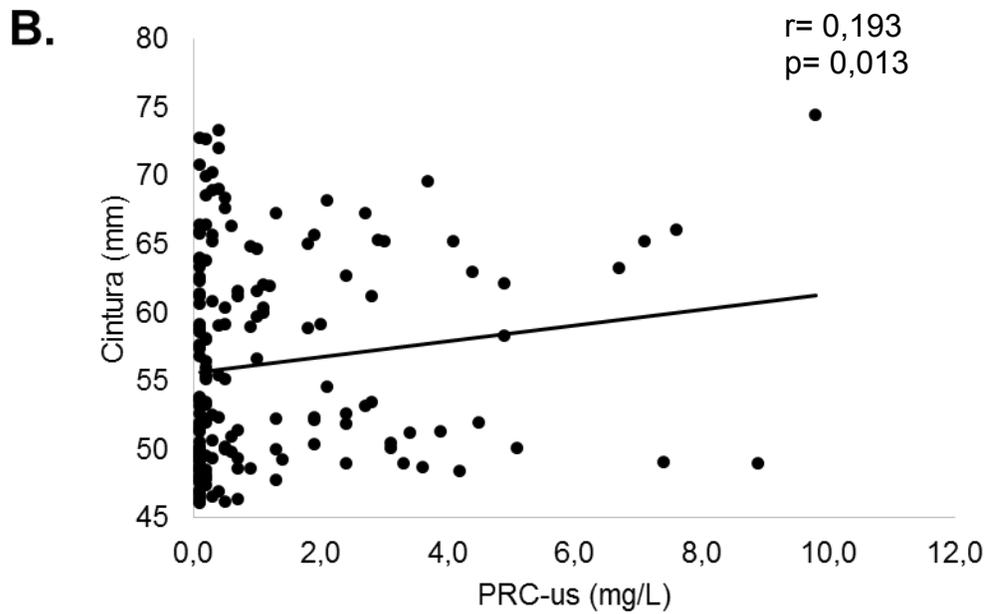
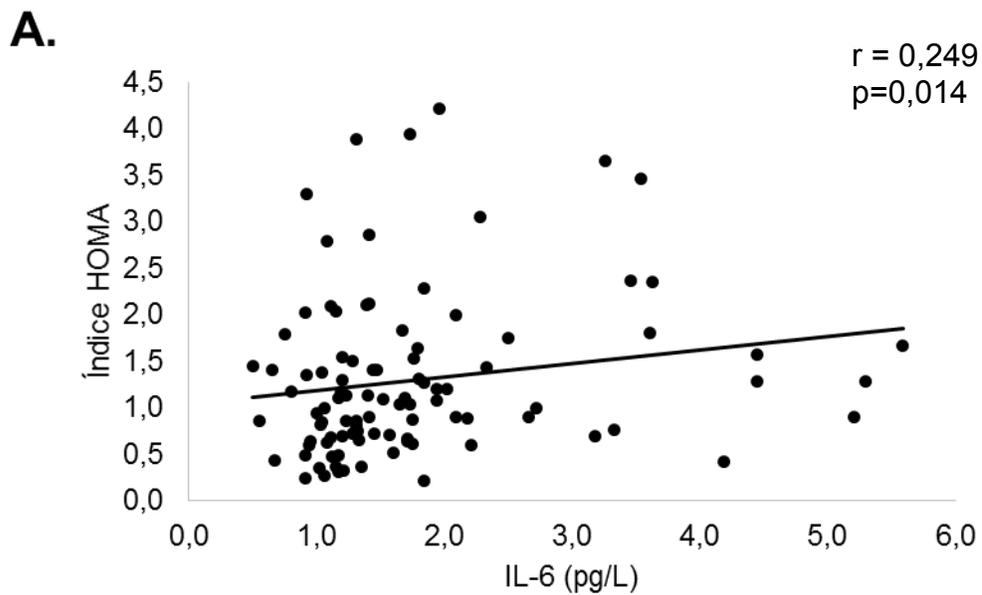


Figura 1. Correlación entre las medidas antropométricas con marcadores de inflamación. Correlación entre la proteína C reactiva con (A) la suma de pliegues subcutáneos ($p=0,044$, $r=0,157$) y (B) la circunferencia de cintura ($p=0,013$, $r=0,193$). (C) Correlación entre las moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) con la circunferencia de cintura ($p=0,027$, $r=0,226$). Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. Diferencias significativas $\leq 0,05$

En esta población se encontró una relación directa débil entre los niveles séricos de IL-6 con la concentración de insulina ($p=0,004$, $r=0,211$) y con el índice HOMA-IR ($p=0,014$, $r=0,240$). Además se encontró una correlación positiva débil entre los niveles de VCAM-1 y los niveles de glucosa ($p=0,01$, $r=0,28$) (**Figura 2**). No se encontraron correlaciones entre los marcadores de inflamación con el resto de factores de riesgo cardio-metabólicos estudiados.



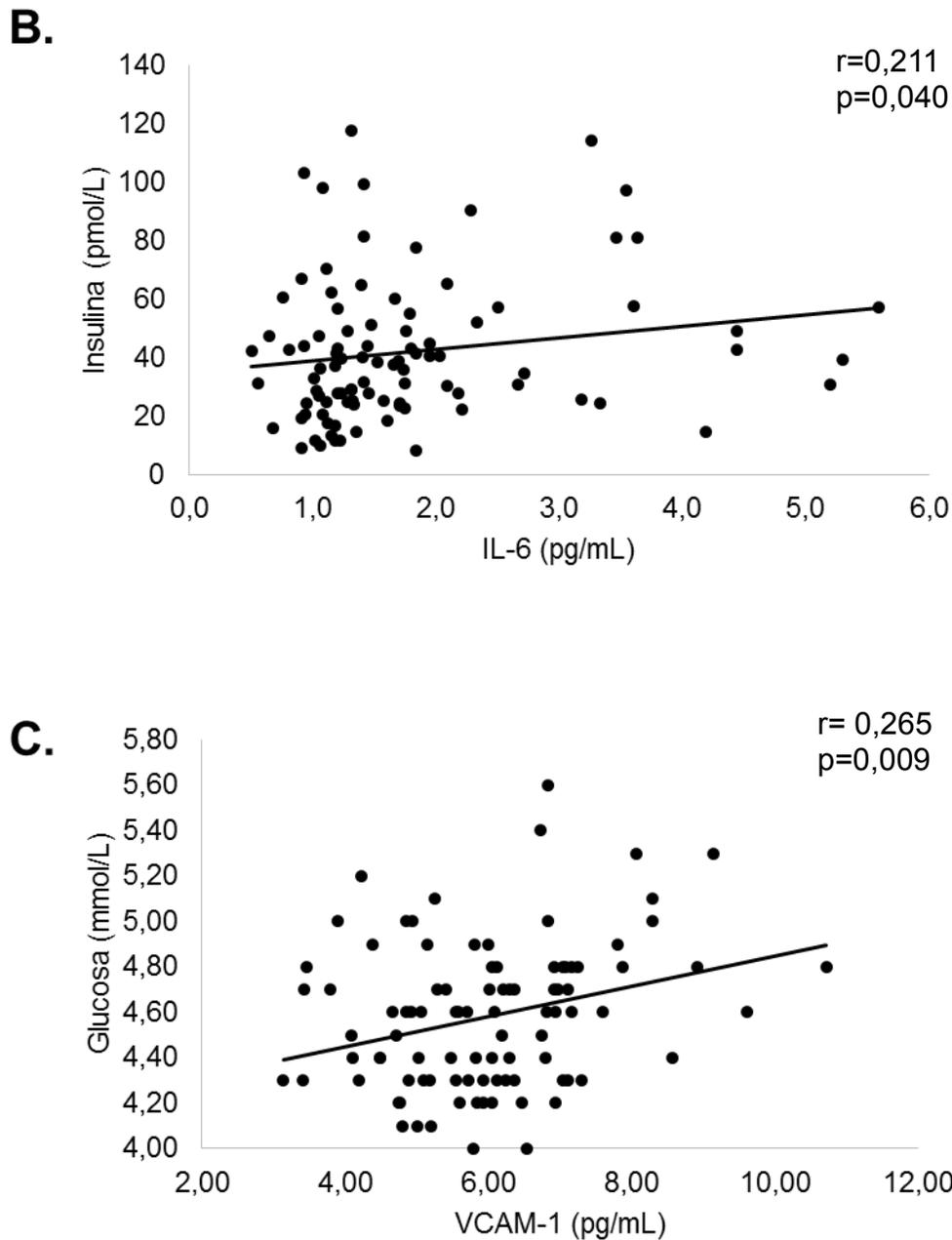
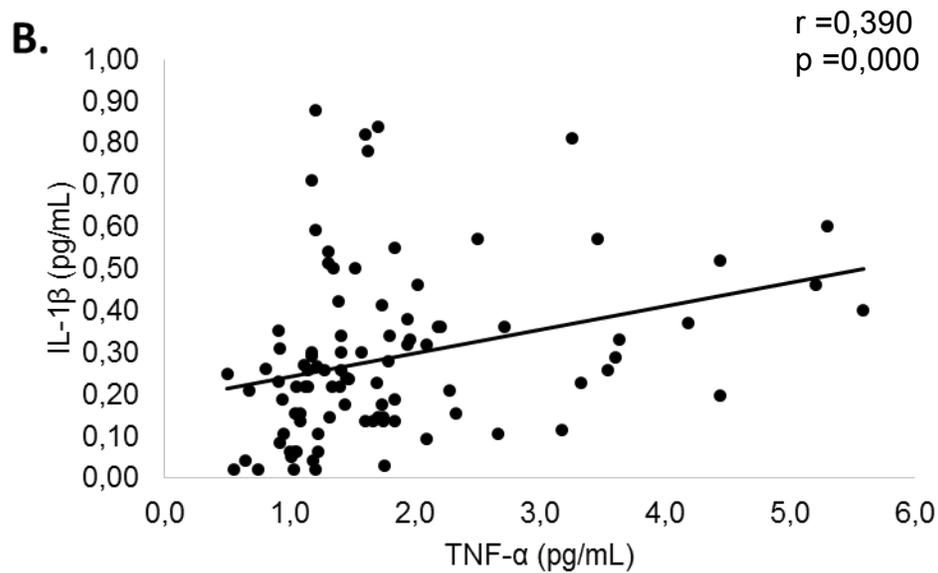
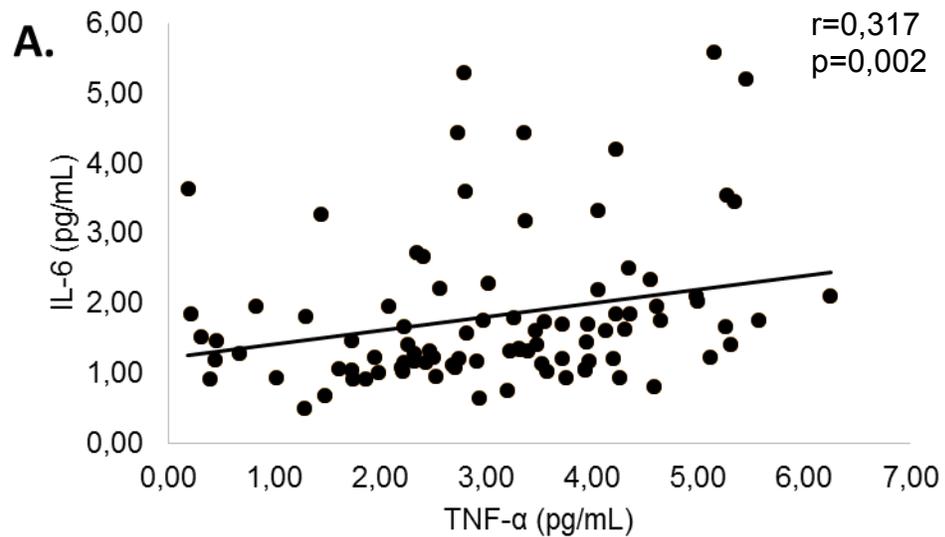


Figura 2. Correlaciones de los marcadores de inflamación con glucosa, insulina y el índice HOMA. (A) Correlación entre los niveles séricos de IL-6 con el índice HOMA ($p=0,014$, $r=0,240$), (B) con la concentración de insulina ($p=0,04$, $r=0,211$). (C) Correlación entre los niveles de VCAM-1y los niveles de glucosa ($p=0,01$, $r=0,28$). Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. Diferencias significativas $\leq 0,05$

Los niveles de las proteínas inflamatorias se correlacionaron positivamente. Se encontró que cuando estaban incrementados los niveles séricos de TNF α , también

estaban aumentados los niveles de IL-6 ($p=0,002$, $r=0,317$), IL-1 β ($p=0,000$, $r=0,390$) y PCR-us ($p=0,004$, $r=0,292$). Como era de esperarse, la concentración de IL-6 también presentó una asociación directa con los niveles de PCR-us ($p=0,000$, $r=0,459$) (figura 4).



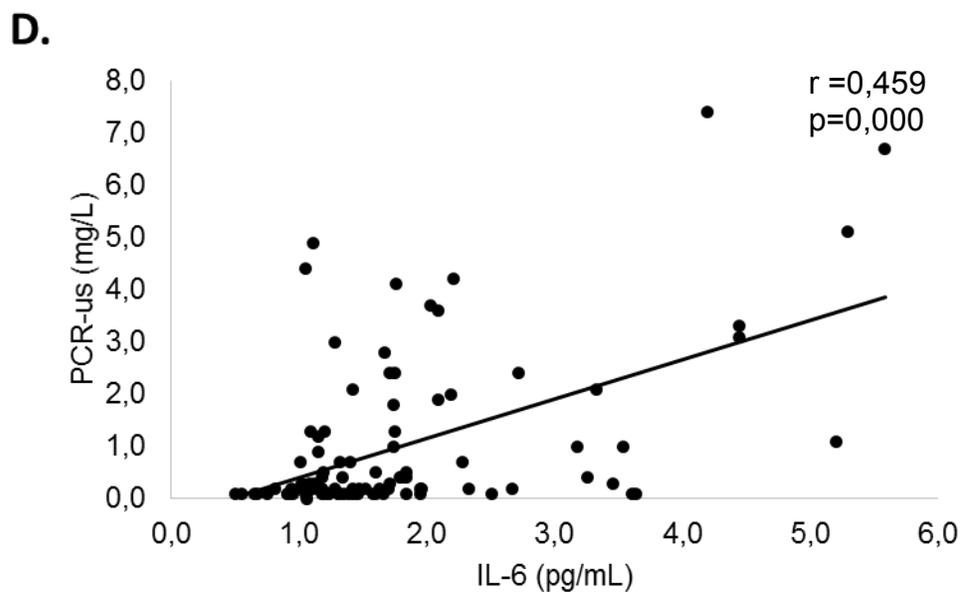
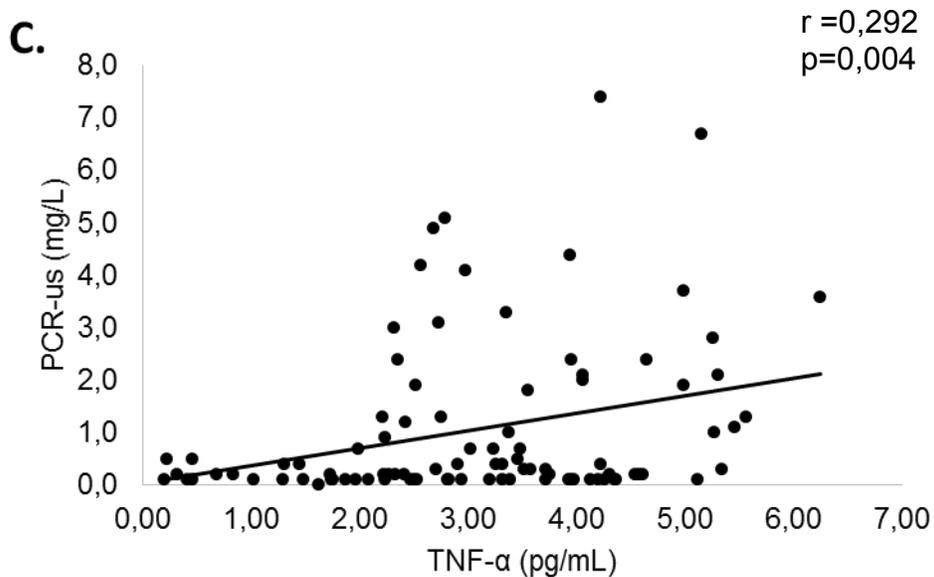
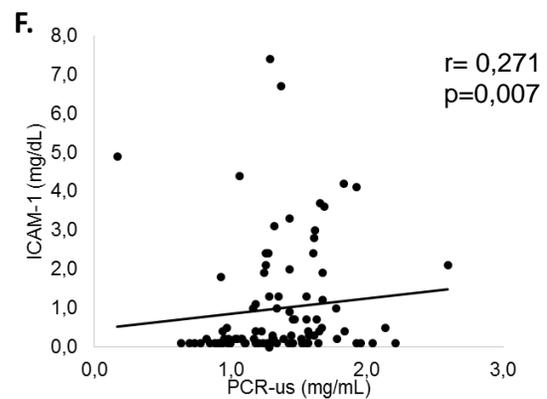
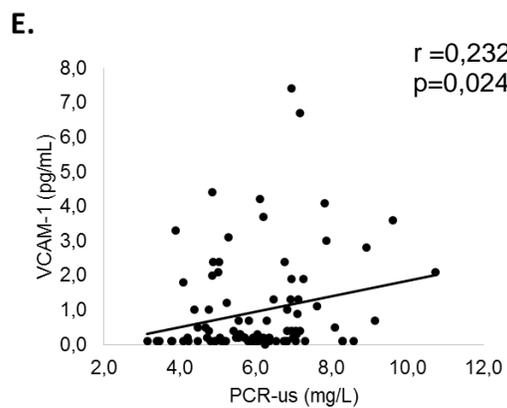
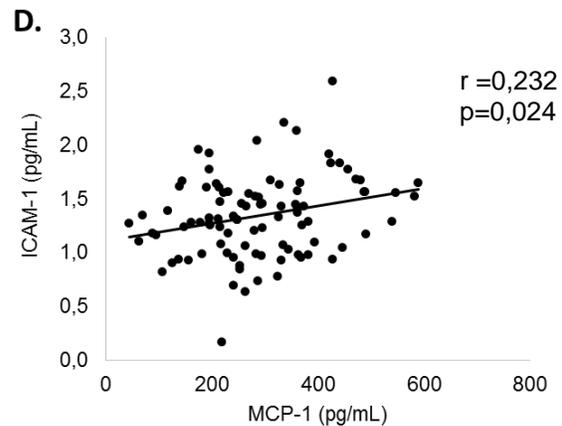
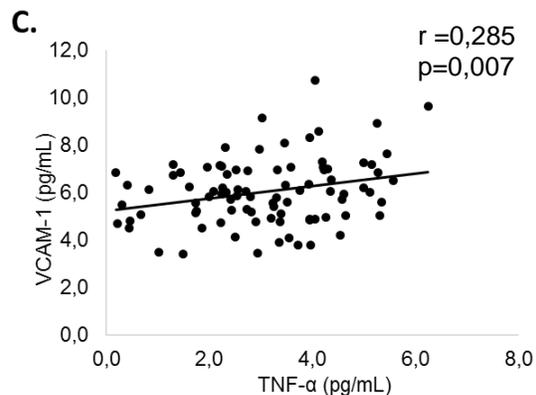
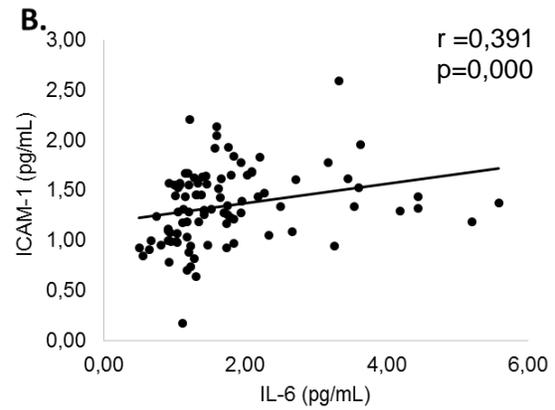
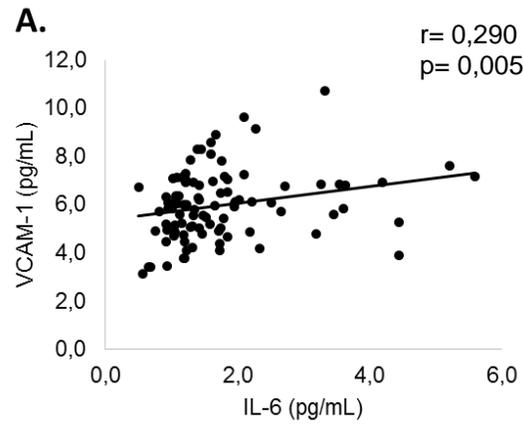


Figura 4. Correlaciones entre citoquinas pro-inflamatorias. Correlación entre los niveles séricos de TNF- α con (A) IL-6 ($p=0.002$, $r= 0.317$), (B) IL-1 β ($p=0.000$, $r= 0.390$), y (C) PCR-us ($p=0.004$, $r= 0.292$). (D) Correlación entre IL-6 con PCR-us ($p=0,000$ $r=0,459$). Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. Diferencias significativas $\leq 0,05$

La concentración de las moléculas de adhesión VCMA-1 tuvo una asociación positiva débil con los niveles séricos de IL-6 ($p=0,005$, $r=0,290$), TNF- α ($p=0,007$, $r=0,285$), IL-1 β ($p=0,046$, $r=0,213$) y PCR-us ($p=0,024$, $r=0,31$). Igualmente, se

observó que a medida que la concentración de las moléculas de adhesión ICAM-1 aumentaba igual sucedía con la concentración sérica de IL-6 ($p=0,000$, $r=0,391$), MCP-1 ($p=0,025$, $r=0,231$) y PCR-us ($p=0,007$, $r=0,271$).



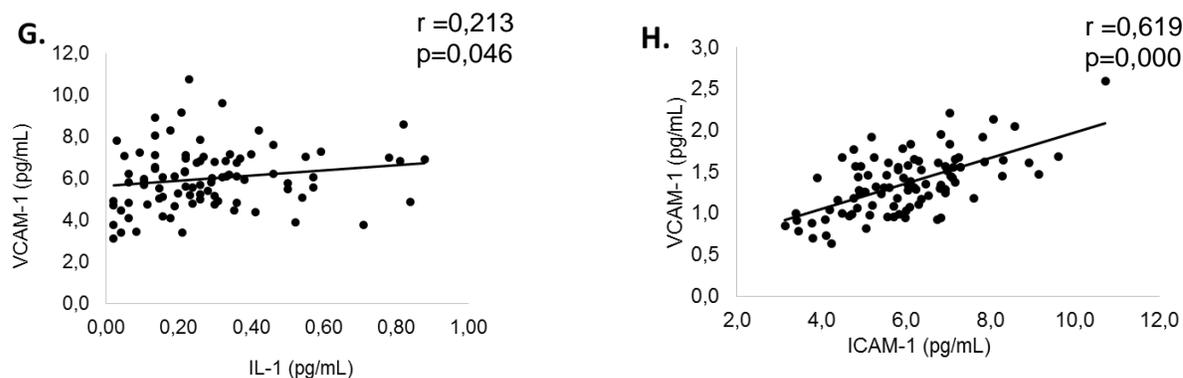


Figura 5. Correlaciones entre citoquinas pro-inflamatorias y los niveles séricos de moléculas de adhesión. Correlación entre IL-6 con (A) VCAM-1 ($p=0.000$, $r=0.459$) y con (B) ICAM-1 ($p=0,000$, $r=0,391$); (C) entre TNF- α con VCAM-1 ($p=0,007$, $r=0,285$); (D) entre MCP-1 con ICAM-1 ($p=0,025$, $r=0,231$); entre PCR-us con (E) VCAM-1 ($p=0,024$, $r=0,232$) y con (F) ICAM-1 ($p=0,007$, $r=0,271$); (G) entre IL-1 β con VCAM-1 ($p=0,046$, $r=0,213$) y (H) entre ICAM-1 con VCAM-1 ($p=0,000$, $r=0,919$). Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (gráficas A, B, D, E, F y G) y de Pearson (gráficas C y H). Diferencias significativas $\leq 0,05$

Discusión

La acumulación exagerada de triglicéridos en el tejido adiposo que lleva al sobrepeso y a la obesidad en los niños, comienza a producir una serie de alteraciones en este tejido que conducen a modificaciones metabólicas, las cuales paulatinamente causan daños importantes sobre la salud de los niños, que se hacen más evidente en la edad adulta (15). En el presente estudio, los niños con obesidad y sobrepeso presentaron modificaciones del metabolismo de la glucosa, evidenciado por un incremento significativo de la concentración sérica de glucosa, insulina y el índice HOMA-IR, mostrando así signos tempranos de resistencia a la insulina. Estos hallazgos podrían estar asociados a disfunción del tejido adiposo y

a la inflamación crónica de bajo grado que se desarrolla en la obesidad y que se ha encontrado involucrada en el desarrollo de resistencia a la insulina (16). Nuestros resultados son similares a los reportados por Young y colaboradores (2000) en una población de niños y adolescentes de ambos sexos de 4 a 19 años, quienes mostraron que el IMC se asoció positivamente con los niveles séricos de glucosa e insulina en estos niños y niñas, independiente de la edad (39). Sin embargo, en otros estudios en niños de 4 años no se han encontrado asociaciones con estas variables (34,35). Estos resultados son preocupantes ya que cada vez es más frecuente la diabetes mellitus tipo 2 en niños, enfermedad que hasta hace poco era casi que exclusiva de la población adulta (36). El inicio temprano de la DM2 parece estar asociada con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en los años más productivos de la vida. Además, los jóvenes con DM2 también son propensos a complicaciones secundarias relacionadas con la obesidad como la hipertensión arterial, la enfermedad de hígado graso no alcohólico, y el síndrome metabólico, los cuales están asociados con el aumento de riesgo cardiovascular (37).

En cuanto al perfil lipídico, en este estudio se encontraron niveles de colesterol VLDL significativamente superiores en los niños con sobrepeso y obesidad, lo cual podría explicarse por una reducción en la acción estimuladora de la insulina sobre la lipoproteína lipasa (LPL) y a un incremento hepático de síntesis de VLDL (38). Este mismo hallazgo fue encontrado hace varios años por Moussa y colaboradores en una población de niños con edades entre los 6 y los 13 años, sin embargo ellos encontraron también una relación directa entre la obesidad y niveles séricos de triglicéridos, colesterol total, y colesterol LDL; y una relación inversa con el colesterol HDL (39). En otra población de niños de 3 a 4 años se encontró igualmente una asociación inversa con el colesterol HDL y directa con los triglicéridos indicando que los factores de riesgo están presentes desde temprana edad (40).

El hecho de que se comiencen a presentar estas alteraciones cardiometabólicas asociadas con el exceso de peso desde la niñez ha generado mucho interés sobre el componente genético de la obesidad infantil, el cual se hace muy evidente en la prevalencia diferencial entre grupos raciales (41). Se ha demostrado que la

obesidad severa que se presenta a una edad muy temprana se relaciona principalmente con alteración en los principales genes que influyen en el balance energético (42–44). Sin embargo, a través de estudios de asociación de genomas completos (GWAS), se ha demostrado que con mayor frecuencia se producen alteraciones poligénicas asociadas a la obesidad en esta población (45). Hoy en día se conoce además que la predisposición a la obesidad se debe también a la respuesta a estímulos en el ambiente intrauterino y al ambiente externo que pueden inducir una programación epigenética (46–48), a través de la cual se regula la expresión de genes por metilación del ADN, modificaciones de las histonas, remodelación de la cromatina, y / o la regeneración de regulación por medio de micro RNAs (49).

Adicional al componente genético, los factores ambientales como los malos hábitos dietarios, la inactividad física, las características socioeconómicas, entre otras, aumenta la probabilidad de obesidad en los niños y por tanto el riesgo de sufrir comorbilidades asociadas(41). Un ejemplo es la modulación de la microbiota intestinal por la dieta, lo cual se ha asociado con alteraciones en el metabolismo de macronutrientes y la inducción de una respuesta inflamatoria sistémica (50,51).

Dado que la obesidad se caracteriza por cursar con un estado de inflamación crónica de bajo grado, el cual se ha relacionado causalmente con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, y que en última instancia pueden conducir al desarrollo de ECV y diabetes (7), la determinación de las proteínas pro-inflamatorias han sido de gran interés en múltiples investigaciones (21,23–26). Una de las proteínas asociadas con inflamación que ha sido muy estudiada por su capacidad para predecir el riesgo futuro de padecer una ECV es la PCR (52,53). Los niveles altos de esta citoquina en la infancia han demostrado ser predictores del desarrollo de síndrome metabólico en el adulto y por tanto de un mayor riesgo de ECV y diabetes mellitus tipo 2 (54). Además, se ha demostrado que la PCR comienza a aumentar desde las primeras etapas de aumento de peso corporal (55).

Los niveles de PCR en la población de niños estudiada no se asociaron con la presencia de obesidad y sobrepeso definida por IMC, pero se asoció directamente

con las medidas de circunferencia de cintura y con suma de pliegues. Resultados similares fueron encontrados en el estudio IDEFICS (del inglés, *Identification and prevention of Dietary and lifestyle induce health Effects In Children and InfantS*), un estudio longitudinal realizado en una población de niños de 2 a 9 años, cuyo objetivo era analizar los efectos de la dieta, el estilo de vida y el entorno social en la salud de los niños europeos (56). Ellos encontraron que los niveles de PCR se correlacionaron de forma positiva con la circunferencia de cintura y la suma de pliegues. Sin embargo, contrario a nuestros hallazgos, ellos observaron que los niños con obesidad y sobrepeso tenían un aumento significativo de PCR, lo cual puede deberse al gran tamaño muestral que ellos incluyeron (n= 16.224 niños) en su estudio comparado con el nuestro (n=166 niños) y un grupo etéreo también más amplio (2-9 años versus 2-5 años) (56).

La clasificación de riesgo cardiovascular según la concentración de PCR-us se describió por primera vez en el análisis de supervivencia realizado por Paul y colaboradores en 2002, quienes encontraron que los niveles de PCR-us <1 mg/L es indicativo de riesgo bajo, de 1 a 3 mg/L de riesgo moderado y > 3 mg/L de riesgo alto (31). Según esta clasificación, en nuestro estudio el 15,5% (n=29) de los niños y niñas (9 eutróficos y 20 con exceso de peso) tienen un riesgo moderado de enfermedad cardiovascular y el 12% (n=20) un riesgo alto (10 eutróficos, 10 con exceso de peso). López y colaboradores encontraron un riesgo moderado en el 28,4% de los niños estudiados y un riesgo alto 29,7% (20). En otro estudio realizado por Valle y colaboradores encontraron que el 51,8% de los niños tenían un riesgo moderado y el 14,9% un riesgo alto (26) Comparado con estos resultados en nuestro estudio los porcentajes de riesgo fueron inferiores. Sin embargo, a pesar de que se ha venido realizando esta clasificación para evaluar el riesgo cardiovascular en la población infantil, esta fue desarrollada para la población adulta, por lo que son necesarios más estudios que permitan validar esta clasificación en niños.

Adicionalmente, encontramos que los niveles de PCR-us se correlacionaron positivamente con los niveles séricos de ICAM-1 y VCAM-1. Esta correlación podría

explicarse porque se ha demostrado que la PCR induce la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1, con lo cual se estimula la adhesión de plaquetas a las células endoteliales y el reclutamiento de monocitos y linfocitos T a la pared endotelial (57).

La IL-6 es otra citoquina que está ampliamente involucrada en la patogénesis de la obesidad, en el desarrollo de resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de lípidos a través de la supresión de la actividad de la LPL, y la inducción de síntesis hepática de PCR (58,59). Similar a los hallazgos de otros estudios (16,26), nosotros no encontramos una asociación de la IL-6 con el IMC de los niños evaluados. Sin embargo, encontramos que en esta población los niveles séricos elevados de IL-6, se relacionaron con los niveles aumentados de insulina y el índice HOMA-IR, lo cual podría explicarse porque esta proteína participa en la inhibición de la vía de señalización de la insulina a través de la activación de serina quinasas que causa la fosforilación de residuos de serina en vez de tirosina en el sustrato del receptor de la insulina 1 (IRS-1) (60). Adicionalmente, el incremento de IL-6 también se ha asociado por disminución de la expresión de IRS-1 (60). Langraf y colaboradores evaluaron niños desde los cero años y encontraron igualmente una asociación directa del índice HOMA-IR con los niveles de IL-6 (16).

Se encontró también que los niveles de IL6 se correlacionaron de forma positiva con los niveles de PCR-us, similar a los hallazgos encontrados por Valle y colaboradores en una población de niños obesos de 6 a 9 años (26).

A pesar de que el TNF- α es una proteína pro-inflamatoria que se ha encontrado ampliamente involucrada en la patogénesis de la obesidad, la DM2 y la aterosclerosis (61), en nuestro estudio los niveles séricos de esta citoquina no fueron diferentes entre los niños obesos y eutróficos, no hubo diferencias con la edad y el sexo y tampoco se correlacionó con variables antropométricas ni factores de riesgo cardiometabólico. En concordancia con estos resultados, otros estudios en niños no han encontrado diferencias entre sexos, y entre niños obesos y no obesos (16,20). Sin embargo, contrario a nuestros hallazgos, Kim y colaboradores

encontraron una correlación significativa entre los niveles séricos de TNF- α , con el índice HOMA en una población de niños y niñas de 5 a 8 años (25). El TNF- α tiene un rol destacado en el deterioro del metabolismo, alteración de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de los lípidos (25). Es posible que en éste grupo etáreo (2-5 años) aún no son evidentes estas alteraciones metabólicas, por lo cual es necesario realizar estudios más profundos que permitan esclarecer los anteriores aspectos.

Por otro lado, el TNF- α se correlacionó positivamente con los niveles de IL-6, PCR-us e IL-1 β , lo cual puede explicarse por las acciones de esta citoquina en la fisiopatología de la obesidad, ya que promueve la secreción de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-6, citoquina que a su vez está involucrada en la síntesis hepática de PCR (60). Esta correlación posiblemente también se deba a que la expresión de IL-6, el TNF- α y la IL-1 esta mediada por un mismo factor de transcripción (NF- κ B), el cual se ha encontrado activado en la obesidad (62).

En la patogénesis de la obesidad y el aumento de riesgo cardiovascular, las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 juegan un papel muy importante en la formación de la placa aterosclerótica, ya que su función es contribuir con la adhesión intracelular y la trans migración de leucocitos incluyendo los monocitos, células clave en el desarrollo de la aterosclerosis (63). En el presente estudio se encontró que los niveles séricos de ICAM-1 se correlacionaron de forma positiva con la circunferencia abdominal de los niños. Estos resultados concuerdan con los encontrados en un estudio realizado en niños y adolescentes de 8 a 18 años, en quienes los niveles de ICAM-1 fueron significativamente más altos en los niños con mayor circunferencia abdominal (64).

Sumado a este hallazgo, nosotros encontramos que los niveles séricos de ICAM-1 estaban elevados en los niños que también tenían niveles aumentados de MCP-1. En ratones se ha demostrado que estas dos proteínas podrían estar contribuyendo a un mayor reclutamiento de macrófagos en el tejido adiposo, ya que ambas facilitan

la trans migración y la quimiotaxis de monocitos y por tanto contribuyen a la inflamación crónica de bajo grado (65).

En este estudio los niveles séricos de VCAM-1 se asociaron directamente con la concentración sérica de glucosa. Ezgü y colaboradores encontraron que las concentraciones altas de glucosa inducen un incremento de moléculas de adhesión como VCAM-1 y promueven por tanto la adhesión de leucocitos al endotelio (66). Este efecto se cree que es causado por el cambio conformacional del colágeno asociado con un aumento de la glicación o por el aumento de la concentración de los productos finales de glicación avanzada, ya que estos inducen estrés oxidativo y por tanto incrementa la permeabilidad vascular, llevando a la activación de NF- κ B (67,68). Este factor de transcripción está involucrado en la regulación de la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1 en el endotelio vascular (69).

La concentración de TNF α también se asoció de forma directa con la concentración de VCAM-1. Caballero y colaboradores encontraron en una población de niños y adolescentes de 10-18 años, una asociación directa de los niveles de TNF- α con ICAM-1 pero no con VCAM-1 (21). Se ha demostrado que el TNF α en la inflamación crónica de bajo grado que se produce en la obesidad, activa el factor de transcripción NF- κ β , el cual induce la expresión las moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1, que a su vez y como se ha dicho anteriormente, se asocian con un incremento de ingreso de monocitos a la pared vascular, contribuyendo a la formación de la placa ateromatosa (62).

Los niveles séricos aumentados de IL-6 se relacionaron de forma directa con VCAM-1 e ICAM-1. Jiménez y colaboradores evaluaron una población de niños de 6 a 9 años, y encontraron también una relación directa de IL-6 con ICAM-1 (63). El incremento de estas moléculas desde la niñez es relevante teniendo en cuenta que juegan un papel clave en la fisiopatología de la obesidad y junto con la PCR son marcadores moleculares asociados con aterosclerosis y su progresión (64).

En resumen, nuestros resultados demuestran que en esta población colombiana de niños en edad pre-escolar (2-5 años), hubo una relación directa, aunque débil, entre algunos marcadores de inflamación crónica de bajo grado (PCR, IL-6, ICAM-1 y VCAM-1) con factores de riesgo cardiovascular como la presencia de una circunferencia de cintura elevada y suma de pliegues cutáneos, niveles elevados de glucosa, insulina y el índice HOMA-IR. Aunque no fue significativo estadísticamente, se observaron niveles mayores de TNF- α , IL-6, IL-1 β , ICAM-1 y VCAM-1 y niveles menores de adiponectina en los niños con exceso de peso.

En cuanto a las limitaciones del estudio, algunas fueron asociadas al tipo de estudio, como la presencia de sesgo temporal (transversal) que no permite demostrar la causalidad de los hallazgos encontrados. Otra limitante fue la selección de la muestra, ya que no se seleccionó una muestra representativa de la población de niños de ese grupo etáreo, por lo cual los resultados solo son válidos para la población estudiada y no pueden ser generalizados.

A pesar de que en este estudio no se utilizó una muestra representativa, los resultados obtenidos fueron verificados a través de la utilización de controles de calidad internos y fueron procesados en equipos calibrados, lo cual permite establecer la confiabilidad de la información. Dado que no pudimos encontrar otros estudios publicados similares al nuestro, consideramos que éste podría ser el primer estudio que se realiza en el país en una población de niños de 2-5 años, en el que se abarca un perfil inflamatorio amplio para explorar asociaciones con diferentes factores de riesgo cardiovascular. Los hallazgos encontrados son muy importantes ya que evidencian una serie de modificaciones del perfil inflamatorio asociado al aumento de adiposidad desde edades tempranas, y los efectos que esto trae sobre el metabolismo de la glucosa y sobre otras moléculas pro-inflamatorias, lo cual es un indicativo de aumento de riesgo cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2.

Agradecimientos

A la Unidad de Seguridad Alimentaria de la Alcaldía de Medellín por compartir la información de las variables bioquímicas de los niños. A productos ROCHE por la donación de los kits para determinar las apolipoproteínas AI y B100. A Marcela Ochoa, Directora de la Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia (UdeA), y Oscar Galviria, Director del Laboratorio en la Clínica León XIII, por permitirnos usar el equipo automatizado para la determinación de las apolipoproteínas. Al Dr. Sigifredo Ospina, Director del laboratorio clínico del Hospital San Vicente Fundación-Medellín por el préstamo del equipo Luminex y al personal de su laboratorio, especialmente el Microbiólogo y Bioanalista, Julián Bustamante por su asesoría técnica en la obtención de los resultados para algunos marcadores inflamatorios. Al Laboratorio clínico IPS Salud Antioquia del E.S.E Hospital Venancio Díaz Díaz por permitir el uso del equipo automatizado para la determinación de la PCR-us, especialmente al Microbiólogo y Bioanalista Jhon Edward Sánchez Gómez por el apoyo en todos los aspectos técnicos del procesamiento. Al Banco Universitario de Programas y Proyectos de Extensión – BUPPE de la Vicerrectoría de Extensión, UdeA, 2013. Y especialmente a todos los niños, niñas y sus familiares que participaron.

BIBLIOGRAFÍA

1. Labarthe D. Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases: A Global Challenge. 2nd editio. Jones & Bartlett Learning; 2011. p. 709.
2. WHO. Global status report on noncommunicable diseases. 2010 p. 1–162.
3. Hu FB. Globalization of food patterns and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2008 Nov 4;118(19):1913–4.
4. Fan J, Song Y, Chen Y, Hui R, Zhang W. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int. J. Cardiol*. 2013 Oct 12;168(5):4761–8.
5. Bray GA, Bouchard C, James WPT. Handbook of Obesity: Etiology and Pathophysiology, Volume 1. 3rd editio. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 1064.

6. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur. Heart J.* 2008 Dec;29(24):2959–71.
7. Emanuela F, Grazia M, Marco DR, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J. Nutr. Metab.* 2012 Jan;2012:476380.
8. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul. Pharmacol.* 2012 Jan;57(2-4):91–7.
9. Fernandez-Berges D, Consuegra-sanchez L, Penafiel J, de Leon, antonio Cabrera Segura-fragoso A, Vila J, Felix-Redondo FJ, et al. Metabolic and Inflammatory Profiles of Biomarkers in Obesity , Metabolic Syndrome , and Diabetes in a Mediterranean Population . DARIOS Inflammatory Study ´ a Jesu. *Rev Esp Cardio.* 2014;Art In Pre.
10. De Lartigue G, Ronveaux CC, Raybould HE. Deletion of leptin signaling in vagal afferent neurons results in hyperphagia and obesity. *Mol. Metab.* 2014 Sep;3(6):595–607.
11. Considine R V, Sinha MK, Heiman ML, Kriaučiūnas A, Stephens TW, Nyce MR. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292–5.
12. Saito I, Sato S, Nakamura M, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, et al. A low level of C-reactive protein in Japanese adults and its association with cardiovascular risk factors: The Japan NCVC-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):238–44.
13. Tona F, Serra R, Di Ascenzo L, Osto E, Scarda A, Fabris R, et al. Systemic inflammation is related to coronary microvascular dysfunction in obese patients without obstructive coronary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014 Apr;24(4):447–53.
14. Al-Isa AN, Thalib L, Akanji AO. Circulating markers of inflammation and endothelial dysfunction in Arab adolescent subjects: Reference ranges and associations with age, gender, body mass and insulin sensitivity. *Atherosclerosis.* 2010;208(2):543–9.
15. Gidding SS, Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Effects of secular trends in obesity on coronary risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *J. Pediatr.* 1995 Dec;127(6):868–74.
16. Landgraf K, Rockstroh D, Wagner I V, Weise S, Schwartz JT, Wojan M, 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;64:1249–61.

17. Habib S a., Saad E a., Elsharkawy A a., Attia ZR. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv. Med. Sci. Medical University of Bialystok*; 2015;60(2):179–85.
18. 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;13(5):441–55.
19. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *J. Pediatr. (Rio. J)*. 2007;83(5):477–80.
20. López-alcaraz F, Toro-equihua M Del, Orta-duarte M, Flores-ruelas Y, Sánchez-ramírez CA. Higher levels of C-reactive protein associated with higher adiposity in Mexican schoolchildren. *Nutr. Hosp.* 2014;29(3):531–6.
21. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Roble-Osorio L, Montagnani V, Porramatiku S, Nobrega A, et al. Overweight Latino Children and Adolescents Have Marked Endothelial Dysfunction and Subclinical Vascular Inflammation in Association With Excess. *Diabetes Care*. 2008;31(3):576–82.
22. Ezgü FS, Hasanoğlu A, Tümer L, Özbay F, Aybay C, Gündüz M. Endothelial activation and inflammation in prepubertal obese Turkish children. *Metabolism*. 2005;54(10):1384–9.
23. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Lulka D, Walczak M. Serum markers of inflammation and endothelial activation in children with obesity-related hypertension. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2005;26(3):242–6.
24. Larissa R. Silva, Joice M. F. Stefanello, Juliana Pizzi LST, Leitel N. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese Children and adolescents Aterosclerose subclínica e obesos. *REV Bras Epidemiol.* 2012;15(4):804–16.
25. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa A, Sans Capdevila O, Tauman R, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. *Int. J. Pediatr.* 2010;2010:846098.

26. Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra M a, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2005;31(1):55–62.
27. ICBF-Minprotección. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 (ENSIN). 2011 p. 1–512.
28. Onis M. World Health Organization Reference Curves. *firs Free Most Adv. Ref. Eb. Child. Adolesc. Obes.* 1rs editio. Bélgica: ECOG; 2014. p. 1–16.
29. WHO-M.R.G.G.S. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr. Suppl.* 2006;450:76–85.
30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski a S, Naylor B a, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
31. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Proein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557–65.
32. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107(3):363–9.
33. Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J. Pediatr.* 2000;136(3):365–9.
34. Corvalán C, Uauy R, Kain J, Martorell R. Obesity indicators and cardiometabolic status in 4-y-old children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010 Jan 1;91(1):166–74.
35. Garemo M, Palsdottir V, Strandvik B. Metabolic markers in relation to nutrition and growth in healthy 4-y-old children in Sweden. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006 Nov;84(5):1021–6.
36. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA.* 2014;311(17):1778–86.
37. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet.* 2007 May 26;369(9575):1823–31.

38. Hee-Choi S, Ginsberg HN. Increased Very Low Density Lipoprotein Secretion, Hepatic Steatosis, and Insulin Resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(9):353–63.
39. Moussa M a a, Shaltout A a., Nkansa-Dwamena D, Mourad M, Al-Sheikh N, Agha N, et al. Association of fasting insulin with serum lipids and blood pressure in Kuwaiti children. *Metabolism.* 1998;47(4):420–4.
40. Freedman DS, Lee SL, Byers T, Kuester S, Sell KI. Serum cholesterol levels in a multiracial sample of 7,439 preschool children from Arizona. *Prev. Med. (Baltim).* 1992 Mar;21(2):162–76.
41. Kimbro RT, Brooks-Gunn J, McLanahan S. Racial and ethnic differentials in overweight and obesity among 3-year-old children. *Am. J. Public Health.* 2007 Feb;97(2):298–305.
42. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat. Genet.* [Internet]. 1997 Jul [cited 2015 May 27];16(3):303–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207799>
43. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O’Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat. Genet.* [Internet]. 1998 Oct [cited 2015 Apr 17];20(2):111–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9771698>
44. Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibült O, Becker I, Ziegler A, et al. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* [Internet]. 1999 Apr [cited 2015 May 27];84(4):1483–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199800>
45. Klimentidis YC, Chen G-B, López-Alarcón M, Harris JJ, Duarte CW, Fernández JR. Associations of obesity genes with obesity-related outcomes in multiethnic children. *Arch. Med. Res.* [Internet]. 2011 Aug [cited 2015 Feb 19];42(6):509–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3541020&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 Jul 1;279(1):E83–87.

47. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999 Dec;70(5):811–6.
48. Hoyo C, Murtha AP, Schildkraut JM, Jirtle RL, Demark-Wahnefried W, Forman MR, et al. Methylation variation at IGF2 differentially methylated regions and maternal folic acid use before and during pregnancy. *Epigenetics.* 2011 Jul;6(7):928–36.
49. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ. Health Perspect.* 2007 Sep;115(9):1264–70.
50. Kelishadi R, Farajian S, Safavi M, Mirlohi M, Hashemipour M. A randomized triple-masked controlled trial on the effects of synbiotics on inflammation markers in overweight children. *J. Pediatr. (Rio. J).* 2014 Jan;90(2):161–8.
51. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int. J. Obes. (Lond).* 2010 Oct;34(10):1531–7.
52. C-reactive protein, a sensitive marker for inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* [Internet]. 1999 Aug [cited 2015 May 13];13(4):502. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105307709990232X>
53. Ridker P., Stampfer M., Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *ACC Curr. J. Rev.* 2001 Sep;10(5):25–6.
54. Mattsson N, Rönnekaa T, Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. Childhood predictors of the metabolic syndrome in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med. Informa UK Ltd UK;* 2009 Jul 8;40(7):542–52.
55. 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. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013 Jan;5(1):44–9.
56. Nappo A, Iacoviello L, Fraterman A, Gonzalez-Gil EM, Hadjigeorgiou C, Marild S, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a predictive factor of adiposity in children: results of the identification and prevention of dietary-

and lifestyle-induced health effects in children and infants (IDEFICS) study. *J. Am. Heart Assoc.* 2013 Jun;2(3).

57. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.* 2001 May 29;103(21):2531–4.
58. Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg AS, Fried SK. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab. Endocrine Society;* 2004 Nov 2;89(11):5577–82.
59. Heinrich PC, Castell J V, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.* 1990 Feb 1;265(3):621–36.
60. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J. Biol. Chem.* 2003 Nov 14;278(46):45777–84.
61. Popa C, Netea MG, van Riel PLCM, van der Meer JWM, Stalenhoef AFH. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J. Lipid Res.* 2007 Apr 1;48(4):751–62.
62. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007 Oct 1;293(4):E1118–28.
63. Fernández JR de B, Arana JMS de. El Endotelio, Ese Órgano Desconocido. Estudio de su Principal Molécula de síntesis, el Óxido Nítrico, y de la Función Endotelial. *Real Academia Nac. Medicina;* 2005. p. 151.
64. Burns SF, Arslanian SA. Waist circumference, atherogenic lipoproteins, and vascular smooth muscle biomarkers in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 Dec;94(12):4914–22.
65. Brake DK, Smith EO, Mersmann H, Smith CW, Robker RL. ICAM-1 expression in adipose tissue: effects of diet-induced obesity in mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006 Dec 1;291(6):C1232–9.
66. Süheyl Ezgü F, Hasanoğlu A, Tümer L, Ozbay F, Aybay C, Gündüz M. Endothelial activation and inflammation in prepubertal obese Turkish children. *Metabolism.* 2005 Oct;54(10):1384–9.

67. Kado S, Wakatsuki T, Yamamoto M, Nagata N. Expression of intercellular adhesion molecule-1 induced by high glucose concentrations in human aortic endothelial cells. *Life Sci.* 2001 Jan 5;68(7):727–37.
68. Morigi M, Angioletti S, Imberti B, Donadelli R, Micheletti G, Figliuzzi M, et al. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J. Clin. Invest.* 1998 May 1;101(9):1905–15.
69. Shu HB, Agranoff AB, Nabel EG, Leung K, Duckett CS, Neish AS, et al. Differential regulation of vascular cell adhesion molecule 1 gene expression by specific NF- κ B subunits in endothelial and epithelial cells. *Mol. Cell. Biol.* 1993 Oct;13(10):6283–9.
70. Chiu J-J, Lee P-L, Chen C-N, Lee C-I, Chang S-F, Chen L-J, et al. Shear stress increases ICAM-1 and decreases VCAM-1 and E-selectin expressions induced by tumor necrosis factor- α in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004 Jan 1;24(1):73–9.
71. Valle Jiménez M, Estepa RM, Camacho RMM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur. J. Endocrinol.* 2007 Apr;156(4):497–502.
72. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2005 Aug 16;112(7):976–83.