



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN
INVESNUT



**ÍNDICE CARDIOMETABÓLICO Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y
PEROXIDACIÓN LIPÍDICA EN ADOLESCENTES**

AUTOR:

M.V RAFAEL VILORIO

TUTOR:

DR. EDGAR ACOSTA



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Grado titulado:

ÍNDICE CARDIOMETABÓLICO Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y PEROXIDACIÓN LIPÍDICA EN ADOLESCENTES

Presentado para optar al grado de **Magíster en Nutrición**, por el (la) aspirante:

VILORIO R., RAFAEL I
C.I. V- 8668845

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Edgar Acosta C.I. 10234053, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **31/07/2019**


Prof. Edgar Acosta (Pdte)
C.I. 10.234.053
Fecha: 31/07/2019


Prof. María Páez
C.I. 2466230
Fecha: 31/07/2019


Prof. Milagros Pontiles
C.I. 3.921.045
Fecha: 31-07-2019

TG: 12-19

ÍNDICE CARDIOMETABÓLICO Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y PEROXIDACIÓN LIPÍDICA EN ADOLESCENTES.

Autor: Rafael I. Vilorio Rodríguez

Tutor: Prof. Edgar J. Acosta García

RESUMEN

La acumulación de grasa en la región abdominal se señala como el principal factor de riesgo para las enfermedades crónicas no transmisibles. La obesidad se asocia con un estado de inflamación crónica de bajo grado y estrés oxidativo, que propicia un aumento en la comorbilidad, estableciéndose de forma silente en las primeras etapas del desarrollo. Se relacionó el Índice Cardiometabólico con marcadores de inflamación y peroxidación lipídica en adolescentes púberes de la Escuela Técnica Robisoniana Simón Bolívar, estado Carabobo-Venezuela (2010). La investigación fue no experimental, descriptiva, correlacional, de campo, de corte transversal y retrospectiva. Se evaluó el estado de maduración sexual (Tanner), circunferencia de cintura, peso, talla, el índice de masa corporal (IMC) y la relación circunferencia de cintura/talla (CC/T). Se cuantificó el perfil lipídico y la relación TG/c-HDL, se determinó el índice cardiometabólico (TG/c-HDL x CC/T), se midieron las concentraciones séricas de Interleucina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y Proteína C reactiva ultra sensible (PCRus) y se determinaron las concentraciones de 8 Isoprostano y LDL oxidada. Se relacionaron las variables en estudio. Se observó un predominio del estadio 4 de Tanner sin asociación significativa entre el estado de maduración y el sexo. No hubo asociación entre el sexo y el estado nutricional ($p=0,346$). 42,5% de los adolescentes presentaron obesidad abdominal, sin asociación con el sexo ($p=0,366$). El ICM, fue de 0,61(3,49) en términos de mediana y rango sin diferencias por sexo ($p>0,05$). Los marcadores de inflamación fueron similares en ambos sexos ($p>0,05$), mientras que los de peroxidación lipídica fueron superiores en el sexo femenino ($p<0,05$). El ICM y la relación TG/c-HDL se correlacionaron sólo con los marcadores de peroxidación lipídica, mientras que la relación CC/Talla correlacionó con la PCRus y con los marcadores de peroxidación lipídica. El ICM correlacionó con la LDL oxidada, la relación LDLoxid/c-HDL y el 8-Isoprostano mejor que como lo hicieron las relaciones TG/c-HDL y CC/Talla, por separado. La relación CC/Talla fue el único indicador que correlacionó con la relación LDL oxid/CT. En conclusión, el ICM se relacionó de forma positiva y significativa con los marcadores de peroxidación lipídica en los adolescentes evaluados, pero no así con los marcadores de inflamación.

Palabras clave: Índice cardiometabólico, inflamación, peroxidación lipídica, adolescentes.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes son considerados problemas de salud pública en el mundo, por su elevada prevalencia y por su asociación con diferentes comorbilidades entre las que se destacan las alteraciones metabólicas que constituyen factores de riesgo cardiovascular (1).

Debido a diversos procesos que tienen lugar en el tejido adiposo se determina dicha asociación, con gran corresponsabilidad de la grasa abdominal. (2).

El exceso de peso corporal, concretamente la acumulación de grasa en la región abdominal, se señala como el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiometabólicas, asociándose con hipertensión, dislipidemia e insulinoresistencia, ya que ella está identificada como responsable de un estado inflamatorio crónico y de estrés oxidativo, asociado a ECNT o enfermedades crónicas dependientes de la nutrición (2).

Esta inflamación crónica y estrés oxidativo determinan cambios a nivel metabólico que cursan con estados fisiopatológicos que pudieran identificarse midiendo diferentes biomarcadores o indicadores de tales procesos, tal es el caso de las citoquinas inflamatorias, proteína C reactiva, o indicadores de estrés oxidativo como el 8 isoprostano, entre otros (2).

Por lo que es lógico pensar entonces que la cantidad de grasa visceral podría predecir, ciertos eventos relacionados a esta patología multifactorial como lo es la obesidad. Se ha venido manejando la circunferencia de cintura, como uno de

estos predictores, e incluso aparece entre los criterios diagnósticos para el síndrome metabólico. Por su parte, la circunferencia de la cintura (CC) es un indicador simple para obesidad abdominal, mientras que la circunferencia de la cintura corregida por la talla (CC/T) se ha propuesto como un índice más razonable que la circunferencia de la cintura por si sola, ya que ha demostrado ser un mejor discriminador de la enfermedad cardíaca coronaria y factores de riesgo cardiovascular (3).

Para comprender mejor el fenómeno de la obesidad, es importante conocer que el funcionamiento del tejido adiposo no se limita al almacenaje de energía en forma de grasas, en la actualidad se sabe que juega un papel muy importante en la regulación del metabolismo energético. El tejido adiposo es un órgano endocrino y paracrino que secreta una gran cantidad y diversidad de citosinas y mediadores bioactivos que influyen en la homeostasis, peso corporal, inflamación, coagulación, fibrinólisis, resistencia a la insulina, aterosclerosis y algunas formas de cáncer. En este sentido, es importante conocer cuáles son las moléculas y mecanismos que juegan un papel importante en el desarrollo de la obesidad y las enfermedades crónicas, pues comprendiendo su función y con motivo de investigación, estas moléculas pueden tener utilidad diagnóstica o ser blancos terapéuticos (4).

Como ya se comentó, la obesidad se caracteriza por un estado de inflamación crónica de bajo grado. Sin embargo, la liberación excesiva de ácidos grasos puede empeorar la inflamación del tejido adiposo y contribuye a la resistencia a la insulina. En este caso, muchas moléculas nuevas y altamente activas son liberadas abundantemente por adipocitos, tales como leptina, resistina,

adiponectina o visfatina, así como algunas citoquinas más clásicas. Lo más probable es que las citoquinas liberadas por las células inflamatorias que se infiltran en el tejido adiposo obeso sean tales como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), la interleucina 6 (IL-6), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1, por sus siglas en inglés) e interleucina 1 (IL-1). Todas esas moléculas pueden actuar sobre las células inmunitarias y producir inflamación local y generalizada (5).

Los sujetos obesos exhiben menor consumo de oxígeno en el tejido adiposo de acuerdo con el flujo sanguíneo del tejido adiposo inferior. Por lo tanto, en comparación con los sujetos delgados, los sujetos obesos tienen un 44% menos de densidad capilar y un 58% menos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). La expresión de VEGF junto con la actividad de factor de transcripción inducible por hipoxia-1 (HIF-1, por sus siglas en inglés) también requiere señalización mediada por fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K, por sus siglas en inglés) y diana de rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés). La HIF-1 es una molécula de señalización importante para que la hipoxia induzca las respuestas inflamatorias. La hipoxia afecta una serie de funciones biológicas, como la angiogénesis, la proliferación celular, la apoptosis, la inflamación y la resistencia a la insulina. Además, la generación de especies reactivas de oxígeno (EROS) en las mitocondrias es responsable de la propagación de la señal hipóxica. En realidad, la producción de EROS mitocondrial (mtROS, por sus siglas en inglés), pero no el consumo de oxígeno, es necesaria para la estabilización hipóxica de la proteína HIF-1. La capacidad oxidativa mitocondrial de los

adipocitos se reduce en los obesos en comparación con los adultos no obesos. La hipoxia además inhibe la migración de macrófagos del tejido adiposo y afecta directamente la polarización de los macrófagos que son responsables de la producción de adipocitocinas no reguladas en la obesidad e inhibe la diferenciación de los adipocitos a partir de los preadipocitos. Además de los adipocitos estresados, la hipoxia contribuye a la migración y activación de las células inmunitarias, lo que agrava aún más la fibrosis del tejido adiposo. La fibrosis se inicia en respuesta a la hipertrofia de los adipocitos en la obesidad (6).

Concretamente, en condiciones de obesidad se ha demostrado que en aproximadamente 70-80% de los individuos se produce un remodelado del tejido adiposo, tanto a nivel estructural como funcional que provoca una reacción inflamatoria. Cuando la resolución de la inflamación aguda no se resuelve correctamente, se desencadena un estado inflamatorio crónico de bajo grado a nivel local con repercusiones sistémicas conocida como lipoinflamación. El resto de individuos que no presentan evidencia de signos de lipoinflamación son denominados con el término “obesos metabólicamente sanos”, para referirse a que no presentan ninguna de las alteraciones metabólicas típicas de los individuos obesos, aunque el riesgo de morbi-mortalidad en relación con la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2) y la enfermedad cardiovascular (ECV) es el mismo que en el resto de obesos. De este modo, la inflamación crónica ha surgido como uno de los mecanismos fisiológicos clave que relaciona la obesidad con la resistencia a la insulina y la DM 2, además de estar íntimamente asociada con el desarrollo de otras patologías graves como la esteatohepatitis no alcohólica y las enfermedades

cardiovasculares. También, cabe destacar que otras patologías muy prevalentes entre la población general tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, el asma, la artritis reumatoide y la enfermedad periodontal están también asociadas a la inflamación. (7).

Asimismo, aunque el adipocito es el elemento clave de los cambios y remodelado del tejido adiposo, los macrófagos presentes en el tejido adiposo obeso desempeñan también un papel fundamental. Estos muestran una notable heterogeneidad en sus actividades y funciones, que permiten diferenciarlos en dos clases basadas en la expresión de antígenos específicos debido principalmente a los complejos cambios metabólicos e inmunológicos. En estados de sobrealimentación y obesidad se ha descrito el fenómeno de “cambio fenotípico” (*phenotypic switch*) definido como una transformación en el estado de polarización de los macrófagos, es decir, la transformación de un estado anti-inflamatorio M2 la forma predominante durante el balance negativo de energía, a una forma M1 más pro-inflamatoria. Varios estudios demuestran que el tejido adiposo en la obesidad presenta una infiltración masiva de macrófagos M1 secundaria al incremento de la secreción de la MCP-1 el cual juega un papel crucial en la respuesta inflamatoria en obesidad, siendo el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB, por sus siglas en inglés), uno de los mayores inductores de la expresión de esta adipoquina. Como consecuencia, la proporción de macrófagos del tejido adiposo aumenta del 10% al 40% del total de las células presentes. A su vez, los macrófagos infiltrados son responsables de la secreción de sustancias pro-inflamatorias y concretamente de más del 50% del FNT- α desde

el tejido adiposo. El FNT- α tiene un importante papel en la resistencia a la insulina, ya que inhibe la acción de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona y también está relacionado con la resistencia insulínica periférica. Por tanto, la población de macrófagos M1 domina en el tejido adiposo obeso, expresando una serie de factores pro-inflamatorios y demuestra una correlación positiva con la resistencia a la insulina. Si bien estos mecanismos de reclutamiento de macrófagos e infiltración del tejido adiposo pueden actuar de forma independiente, el metabolismo y las vías inflamatorias están íntimamente conectados. (7).

Las relaciones de colesterol total /c-HDL y c-LDL/c-HDL se han considerado índices aterogénicos clásicos. Por otro lado, la relación de triglicéridos y colesterol HDL (relación TG/c-HDL) ha sido propuesto para ser un buen discriminador de riesgo cardiometabólico, tanto en adultos como en adolescentes. Esta relación ha demostrado ser un reflejo de las partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas (c-LDL pd), y está asociada con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. (3).

Los niveles desfavorables de lipoproteínas séricas son importantes factores de riesgo para enfermedad coronaria. Aunque las manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria aparecen luego de la edad media, un perfil de lipoproteínas adverso está asociado a aterosclerosis coronaria subclínica desde la adolescencia. Los estudios en autopsias indican que el origen de la aterosclerosis es comprobable en niños y adolescentes, puesto que las estrías grasas están

presentes en etapas tempranas y pueden progresar a placas fibrosas antes de la tercera década (8).

En cuanto a la evaluación de las lipoproteínas, las concentraciones séricas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad son usualmente usadas para determinar riesgo aterogénico. Sin embargo, diferentes estudios realizados tanto en adultos como en niños han mostrado un valor pronóstico superior de apolipoproteína B, colesterol no HDL y relaciones entre lipoproteínas específicas, como triglicéridos/c-HDL, c-LDL/c-HDL y colesterol total/c-HDL (8).

Más recientemente, la acumulación de productos lipídicos (LAP), un marcador continuo de sobreacumulación lipídica, ha sido propuesto para ser un buen predictor de enfermedad cardiovascular y diabetes. LAP se calcula mediante el uso de la circunferencia de la cintura (CC) y el nivel de triglicéridos (TG). $LAP = TG \text{ (mmol / l)} \times (CC \text{ (cm)} - 58)$ para las mujeres y $LAP = TG \text{ (mmol / l)} \times (CC \text{ (cm)} - 65)$ para los hombres. Por lo tanto, diferentes correcciones de circunferencia de cintura se utilizan para calcular LAP en mujeres y hombres, y la comparación de LAP entre ellos es difícil. También es un inconveniente para LAP, cuando circunferencias de cintura son <58 cm en las mujeres y < 65 cm en los hombres, ya que LAP en estos casos será menor a cero (3).

Las enfermedades cardiovasculares y la diabetes causan un importante número de muertes tanto en la población mundial como en Venezuela, y es en las primeras edades, donde de forma silente estas se establecen. En esta etapa los

adolescentes sufren importantes cambios bien sea por el sentido de independencia que alcanza el adolescente o a la influencias externas, que junto a los factores genéticos facilita la instauración de los mencionados factores de riesgo cardiometabólico (9).

Por otra parte, la adolescencia es un período de la vida con intensos cambios físicos, psíquicos y sociales, que convierten al niño en adulto y le capacitan para la función reproductora, pero que implican un sin número de conflictos de adaptación. Para muchos adolescentes, los hábitos que adquieren para solucionar sus conflictos, resultan en adaptaciones patológicas, que afectan tanto a su salud mental como física para el resto de sus vidas (10).

Por lo tanto, la adolescencia es una etapa susceptible y de un interés enorme para realizar estudios bien sea tanto de hábitos y comportamiento, como de caracterización. En este sentido, recientes estudios han evidenciado hábitos alimentarios inadecuados e inactividad física en adolescentes venezolanos. Asimismo, en Venezuela el Instituto Nacional de Nutrición ha informado una prevalencia de exceso de peso de más del 20 % en jóvenes (9).

Es por esto que un grupo de investigadores han propuesto un nuevo índice que agrupa variables bioquímicas (triglicéridos y HDL-C) y antropométricas (circunferencia de cintura y talla) el cual han denominado INDICE CARDIO METABOLICO (ICM) $(TG/HDL-C \times CC/T)$ como predictor de diabetes *mellitus* y de hiperglicemia en adultos, ya que los resultados encontrados sugieren que dicho índice refleja tanto la adiposidad como los lípidos sanguíneos, para la

discriminación de la diabetes *mellitus* en la población evaluada (3). Sin embargo, en adolescentes, este índice ha sido poco evaluado. La evaluación realizada del índice antes mencionado en la población adolescente se enfocó en su capacidad de predecir factores de riesgo cardiovascular, sin embargo, no se estudió su relación con los marcadores de inflamación y de peroxidación lipídica. Por lo tanto, y debido a lo previamente expuesto, el autor de la presente investigación se planteó el siguiente objetivo general:

Relacionar el Índice Cardiometabólico ($TG/c-HDL \times CC/T$) con marcadores de inflamación y peroxidación lipídica en adolescentes púberes de la Escuela Técnica Robisoniana Simón Bolívar. Estado Carabobo (2010).

Materiales y métodos

Tipo y diseño de la investigación

La investigación fue de tipo no experimental, descriptiva, correlacional, de campo y de corte transversal. Adicionalmente, la presente investigación fue de tipo retrospectiva ya que su diseño se desarrolló posterior a los hechos estudiados y los resultados se obtuvieron de la base de datos e historias clínicas del proyecto “Evaluación Nutricional Integral y Factores de Riesgo Asociado a los estados de malnutrición de adolescentes del municipio Naguanagua, estado Carabobo” (PI-I N° 2008-005).

Población

La población estuvo conformada por 500 adolescentes púberes con edades comprendidas entre 12 y 15 años de la Escuela Técnica Robisoniana Simón Bolívar del municipio Naguanagua, estado Carabobo-Venezuela (2010)

Muestra

La muestra estuvo constituida por 80 adolescentes púberes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 12 y 15 años.

Fueron excluidos de la investigación los sujetos que presentaron cualquier diagnóstico de una enfermedad orgánica subyacente (gastrointestinal, renal, hepática, respiratoria o enfermedad del corazón), cáncer, trastornos infecciosos e inflamatorios, diabetes, hipertensión arterial, embarazo, trastornos que afecten la composición corporal (Cushing, entre otros) o con tratamiento para reducir los

niveles plasmáticos de lípidos. Adicionalmente, se descartaron aquellos sujetos que presentaron un estadio de maduración sexual I, según Tanner (11).

Variables a estudiar

En la presente investigación las variables biológicas, clínicas, antropométricas y bioquímicas, ya fueron tomadas y registradas en las historias clínicas y/o base de datos. De tal forma que a continuación se detallará la metodología que se empleó en su momento para la obtención de la información que fue objeto de análisis estadístico, con el fin de cubrir los objetivos planteados.

Variable Biológica

En cuanto a la maduración sexual, esta se evaluó mediante inspección clínica empleando los estadios de maduración de Tanner de Genitales (G) en los varones y de Glándula Mamaria (GM) en las niñas (11) y a partir de los mismos, se establecieron dos grupos empleando el siguiente criterio: Prepúberes (G1/GM1) y Púberes ($\geq G2/\geq GM2$).

Variables e Indicadores Antropométricos

Se tomaron las variables antropométricas peso, talla y circunferencia de cintura según los lineamientos del Programa Biológico Internacional (12), y se calculó el índice de masa corporal (IMC) (13).

El peso se tomó en una balanza calibrada de pie marca Health-o-Meter, con el adolescente descalzo y con una bata ligera. Se colocó al adolescente en el centro

de la balanza en posición de atención antropométrica, dándole la espalda a la doble romana, con los brazos a ambos lados del cuerpo y mirando al frente (12).

La talla se determinó mediante el uso de un estadiómetro marca Holtain, sin zapatos, con la cabeza en el plano de Frankfort, con los hombros relajados para obviar la lordosis que se produce cuando se colocan los hombros hacia atrás (12).

La CC se midió con una cinta métrica no extensible, con la cual se rodeó el abdomen, empleando como punto somático el punto medio entre el borde superior de las crestas ilíacas y los bordes inferiores de las costillas flotantes (12).

El IMC se determinó con los resultados de las mediciones realizadas, por medio de la siguiente ecuación:

$$IMC = \frac{Peso(kg)}{Talla(m^2)} \quad (13).$$

Valores de Referencia de Variables e Indicadores Antropométricas

Para la CC se emplearon los valores de referencia propuestos para adolescentes venezolanos del estado Lara, entre 10 y 19 años de edad (14)

Se determinará la puntuación Z score para el IMC mediante el programa WHO AnthroPlus (15) y el diagnóstico nutricional se realizará empleando los criterios propuestos por de Onis y col. (16).

Déficit : < -2DS

Normal : ≥ -2DS y < 1DS

Sobrepeso : ≥ 1DS y < 2DS

Obesidad : $\geq 2DS$

Variables Bioquímicas

La extracción de sangre se realizó luego de un período de ayuno de 12 a 14 horas por punción venosa del pliegue del codo (17). La muestra se centrifugó durante 10 min a $7600 \times g$, y el suero se alicuotó y almacenó a $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ hasta su procesamiento. Los niveles séricos de glicemia y lípidos se determinaron el mismo día de la toma de la muestra.

Las variables bioquímicas evaluadas fueron:

Perfil lipídico

Triglicéridos

Se empleó el método enzimático de la casa comercial Wiener lab, a través del cual luego de hacer reaccionar la muestra con las enzimas lipoproteína lipasa, glicerol kinasa, glicerol fosfato oxidasa y peroxidada, los TG fueron transformados secuencialmente hasta formar finalmente una quinonimina de color rojo, cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de TG presentes en la muestra evaluada. Las lecturas se realizaron a 505 nm.

Colesterol Total

Se realizó por el método enzimático de la casa comercial Wiener lab, en el cual se hidrolizan los esteres de colesterol y generan colesterol libre, luego se oxidan hasta la formación de una cetona. Finalmente se genera una quinonimina de color rojo, cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de colesterol

presente en la muestra analizada. Las enzimas participantes en las reacciones son la colesterol esterasa, colesterol oxidasa y finalmente la peroxidada. Las lecturas se realizaron a 505 nm.

C-HDL

Se determinó mediante el método enzimático de la casa comercial Wiener lab, por medio del cual las lipoproteínas de alta densidad se separan precipitando selectivamente las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL) mediante el agregado de sulfato de dextrán de PM 50.000 en presencia de iones Mg^{+2} . En el sobrenadante separado por centrifugación, quedan las HDL, y se realiza la determinación del colesterol ligado a las mismas, empleando el sistema enzimático Colesterol oxidasa/Peroxidasa con colorimetría Fenol/4-Aminofenazona, mediante el cual se genera un color rojo cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de colesterol presente en la muestra analizada. Las lecturas se realizaron a 505 nm.

C-LDL

Se estimó mediante el empleo de la fórmula de Friedewald y col. (1972):

Marcadores de Inflamación

Proteína C Reactiva Ultra Sensible.

Se cuantificó mediante el método nefelométrico empleando el kit de la casa comercial MININEPHTM. La determinación de la concentración de antígenos solubles mediante el método nefelométrico implica una reacción con un antisuero

específico que forma un complejo insoluble. Cuando la luz pasa a través de la suspensión formada, hay una proporción de la luz que se dispersa y es detectada por un fotodiodo. La cantidad de luz dispersada es directamente proporcional a la concentración de proteína específica en la muestra. Las concentraciones se calculan de forma automática en referencia a una curva de calibración estándar.

IL-6

Se determinó mediante el método inmuno enzimático (ELISA) de la casa comercial Thermo Scientific, el cual tiene una duración de 3 horas. Con este método, después de dispensar la solución con anticuerpos monoclonales específicos de IL-6 en cada pozo de la placa, se procede a colocar las muestras y los estándares en sus respectivas ubicaciones, seguida de una primera incubación a temperatura ambiente (Ta) por dos horas. Finalizada la incubación, se realizan tres lavados y se agrega la solución que contiene la Streptavidina-HRP para seguidamente incubar a Ta por otros treinta minutos. Luego, se realizan tres lavados continuos y se dispensa en cada pozo de la placa la solución que contiene el sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) y se realiza la última incubación a Ta por treinta minutos. Finalizado ese tiempo, se detiene la reacción con el agregado de la solución *stop* a cada pozo de la placa. Las lecturas se realizaron a 450 nm, y las concentraciones se obtuvieron por regresión lineal al graficar las absorbancias versus las concentraciones de los estándares.

FNT- α

Se midió a través del método inmuno enzimático (ELISA) de la casa comercial Thermo Scientific, el cual tiene una duración de 3 horas. Con este método, luego de colocar los estándares, las muestras y los controles en sus respectivos pozos de la placa, se procede a realizar una primera incubación a T_a durante una hora. Luego, se realizan tres lavados y posteriormente se agrega la solución que contiene el anticuerpo monoclonal específico de FNT- α y se incuba la placa durante una hora a T_a . Finalizada la incubación, se realizan tres lavados continuos y luego se agrega el reactivo que contiene la Streptovidina-HRP y seguidamente se incuba la placa por otros treinta minutos. Al finalizar ese periodo de tiempo, se realizan tres lavados seguidos del agregado del sustrato 3,3',5,5'-TMB y de una última incubación por treinta minutos. Para finalizar, se procede a detener la reacción dispensando la solución *stop* a cada pozo de la placa. Las lecturas se realizan a 450 nm, y las concentraciones se obtienen por regresión lineal al graficar las absorbancias versus las concentraciones de los estándares.

Valores de referencia de marcadores de inflamación

En vista de la ausencia de valores de referencia para PCRus, FNT- α e IL-6 en adolescentes de acuerdo al estado nutricional-antropométrico, solo se evaluará el comportamiento de dichas variables según sus medidas de tendencia central y de dispersión.

Marcadores de Peroxidación Lipídica

8-isoprostano

Se midió mediante el método inmuno enzimático (ELISA) de la casa comercial Cayman Chemical. Este ensayo se basa en la competencia entre los 8-isoprostanos y la 8-isoprostano acetilcolintransferasa conjugada (AChE) por un número limitado de sitios de unión a anticuerpos específicos de conejo. Debido a que la concentración de 8-isoprostano es variable, mientras que la de AChE se mantiene estable, la cantidad de ésta última que es capaz de unirse a los anticuerpos será inversamente proporcional a la concentración de 8-isoprostanos en cada una de las muestras. Una vez que se da la unión a los anticuerpos, se procede a lavar la placa con el objetivo de eliminar el exceso de reactivo que no se hubiese unido al pozo, y se añade el reactivo Ellman, que contiene el sustrato para la AChE. El producto de la reacción enzimática consecuente presenta un intenso color amarillo que puede cuantificarse a una longitud de onda de 412 nm. La intensidad del color, determinado por espectrofotometría, es proporcional a la cantidad de AChE unido al anticuerpo, la cual es a su vez inversamente proporcional a la cantidad de 8-isoprostano libre presente en el pocillo durante la incubación.

LDL oxidada

Su medición se realizó empleando el Kit Mercodia Oxidized LDL. La técnica está basada en un inmunoensayo de fase sólida tipo ELISA de dos emplazamientos tipo sándwich, con una duración de 3 horas y 15 min en la que se dirigen dos

anticuerpos monoclonales contra determinantes antigénicos, separados de la molécula de apolipoproteína B oxidada. Durante la incubación de 2 horas a T_a y con agitación, la LDL de la muestra reacciona con los anticuerpos anti-LDL oxidadas unidos a pozos de microtitulación. Después de un lavado simple de la placa, se agregan anticuerpos anti-apolipoproteína B humana conjugados con peroxidasa a cada pozo de la placa, realizando una segunda incubación de una hora. Un segundo lavado simple, elimina el anticuerpo marcado de enzima sin ligar. El conjugado ligado se detecta por reacción del 3,3',5,5'-TMB por 15 min. La reacción se detiene añadiendo ácido para dar un punto final colorimétrico que se lee a 450 nm. Las concentraciones se obtuvieron por regresión lineal al graficar las absorbancias versus las concentraciones de los estándares.

Valores de referencia para 8-isoprotano y LDL oxidada

Se evaluarán las variaciones en las medidas de tendencia central y de dispersión de las concentraciones de 8-isoprostanos y LDL oxidada, según el estado nutricional-antropométrico.

Determinación del ICM

El ICM se medirá mediante la siguiente ecuación:

$$ICM = (CC/Talla)(TG/c - HDL) \quad (6)$$

Dónde:

CC: Circunferencia de cintura.

TG: triglicéridos

Análisis Estadístico

Los resultados se expresaron en términos de medidas de tendencia central, de dispersión y de posición. Los mismos han sido mostrados en tablas y figuras. El análisis de la distribución estadística de los resultados de las variables se realizaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y las comparaciones entre grupos empleando las pruebas *t*-Student, U de Mann Whitney, ANOVA y Kruskal Wallis, mientras que las correlaciones se evaluarán a través de las pruebas de Pearson o Spearman. Por su parte, las asociaciones se estudian por medio de las pruebas Chi² o Fischer. La selección de las pruebas estadísticas a utilizar se hará en función del número de grupos a comparar y/o de la distribución estadística de los resultados de las variables objeto de estudio. El nivel de significancia a utilizar será igual a 0,05 ($\alpha=0,05$) y el programa estadístico a emplear será el SPSS versión 20.0.

Resultados

Se evaluaron 80 sujetos con edades de $13,5 \pm 1,0$ años, de los cuales 40 (50%) fueron del sexo femenino y 40 (50%) del masculino. Adicionalmente, se observó diferencias significativas entre las edades de los grupos de ambos sexos (Masculino; $13,9 \pm 1,0$ vs. Femenino; $13,1 \pm 0,8$; $p=0,000$).

La evaluación del estado de maduración sexual de los sujetos estudiados reveló que la mayor frecuencia de sujetos pertenecía al estadio 4 de Tanner (Tabla 1).

Tabla 1. Estadios de maduración sexual de Tanner de todos los sujetos estudiados y según el sexo.

Estado de maduración	Todos (n=80)	Sexo	
		Masculino (n=40)	Femenino (n=40)
2	1(1,3)	1(2,5)	-
3	14(17,5)	10(25,0)	4 (10,0)
4	52(65,0)	24(60,0)	28(70,0)
5	13(16,3)	5(12,5)	8(20,0)

Los resultados se expresan en n (%).

Estos resultados indican que en el caso de las féminas la areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama y presentaban el vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos), mientras que los del sexo masculino mostraban aumento de tamaño de pene con crecimiento de diámetro y desarrollo del glande,

continuación de agrandamiento de testículos y escroto. Además, presentaban un aumento de la pigmentación de la piel escrotal. También el vello pubiano en los varones era de tipo adulto, pero con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos.). Por otro lado, no hubo asociación significativa entre el sexo y el estado de maduración sexual ($p=0,206$).

En relación a las variables e indicadores antropométricos de los adolescentes estudiados, la tabla 2 muestra que el peso y la talla fueron significativamente superiores en el sexo masculino, mientras que el resto de las variables e indicadores antropométricos estudiados fueron similares en ambos sexos ($p>0,05$).

Tabla 2.- Estadísticos descriptivos de las variables e indicadores antropométricos de todos los sujetos estudiados y según el sexo.

Variables e indicadores Antropométricos	Todos (n=80)	Sexo		p
		Masculino (n=40)	Femenino (n=40)	
Peso(kg)	58,4(69,2)	62,6(69,2)	54,0(42,5)	0,029*
Talla(cm)	158,6(38,4)	163,6(38,4)	154,6(24,8)	0,000**
CC (cm)	75,3(50,0)	75,3(50,0)	75,3(40,6)	0,497
IMC(kg/m ²)	23,3(17,5)	23,7(17,5)	22,4(16,1)	0,644
CC/Talla	0,476(0,28)	0,466(0,23)	0,486(0,28)	0,470

Los resultados se expresan en Mediana (Rango) / CC: Circunferencia de cintura / * $p<0,05$ / ** $p<0,01$.

Con respecto al estado nutricional antropométrico y la obesidad abdominal de los adolescentes evaluados, en la tabla 3 se observa que en el sexo masculino la mayor frecuencia de sujetos era normopeso, mientras que la mayoría de las del sexo femenino presentaban sobrepeso. Sin embargo, no se observó asociación significativa entre en sexo y el estado nutricional de los adolescentes evaluados ($p=0,346$).

Tabla 3.- Estado nutricional antropométrico de todos los sujetos estudiados y según el sexo.

Diagnóstico Nutricional	Todos (n=80)	Sexo	
		Masculino (n=40)	Femenino (n=40)
Normopeso	30(37,5)	15(37,5)	15(37,5)
Sobrepeso	31(38,8)	13(32,5)	18,(45,0)
Obesidad	19(23,8)	12(30,0)	7(17,5)

Los resultados se expresan en n (%).

Adicionalmente, cerca de la mitad de los sujetos estudiados presentaron obesidad abdominal. Sin embargo, no se observó asociación significativa entre el sexo y la obesidad abdominal ($p=0,366$).

Tabla 4.- Frecuencia de obesidad abdominal de todos los sujetos estudiados y según el sexo.

Obesidad Abdominal	Todos (n=80)	Sexo	
		Masculino (n=40)	Femenino (n=40)
Presente	34(42,5)	15(37,5)	19(47,5)
Ausente	46(57,5)	25(62,5)	21(52,5)

Los resultados se expresan en n (%).

En cuanto a las variables bioquímicas estudiadas en la presente investigación, la tabla 5 muestra que a pesar de que hubo una tendencia a que las concentraciones séricas fueran superiores en el sexo femenino, no se observó diferencias significativas entre ambos sexos ($p>0,05$).

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de las variables bioquímicas en todos los sujetos evaluados y según el sexo.

Variables bioquímicas	Todos (n=80)	Sexo		<i>p</i>
		Masculino (n=40)	Femenino (n=40)	
CT (mg/dL)	141,4±26,6	136,6±28,6	146,2±23,8	0,110
TG(mg/dL)	65,3±33,2	63,9±39,6	66,6±25,4	0,716
c-LDC(mg/dL)	86,9±26,0	84,2±27,6	89,6±24,3	0,361
c-HDL(mg/dL)	42,0±8,1	40,6±8,2	43,3±7,9	0,152

Los resultados se expresan en media ± desviación estándar.

Con respecto al ICM, este fue de 0,61(3,49) en términos de mediana y rango para toda la muestra evaluada. La figura 1 muestra que a pesar de que dicho ICM fue

superior en el sexo femenino, no hubo diferencias significativas según el sexo ($p>0,05$).

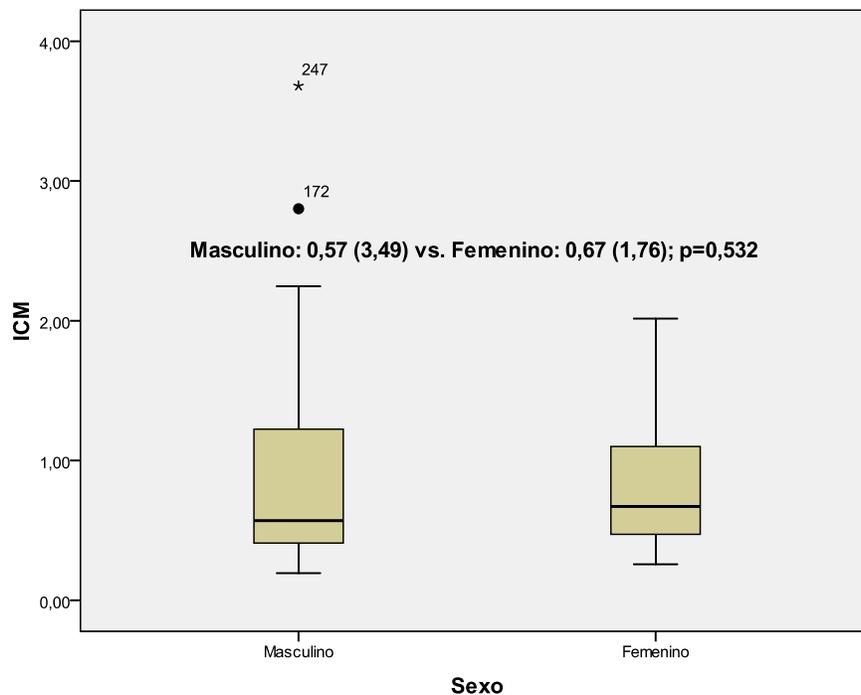


Figura 1. Índice cardiometabólico según el sexo.

En relación a los marcadores de inflamación evaluados en la presente investigación, la tabla 6 se muestran los estadísticos descriptivos de los mismos. Se observa que los niveles séricos de los marcadores de inflamación estudiados fueron similares entre ambos sexos ($p>0,05$).

Tabla 6.- Estadísticos descriptivos de los marcadores de inflamación en todos los sujetos y según el sexo.

Variables	Todos	Sexo		<i>p</i>
		Masculino	Femenino	
IL-6	1,89 (226,5)	1,85 (20,9)	2,16 (226,5)	0,368
FNT- α	3,07 (442,5)	3,56 (442,4)	3,04 (159,5)	0,059
PCRus	0,65 (21,00)	0,50 (20,96)	1,10 (13,68)	0,058

Los resultados se expresan en Mediana (Rango).

Por otro lado, la tabla 7 muestra los estadísticos descriptivos de los marcadores de peroxidación lipídica en la muestra de adolescentes estudiada. Esta revela que los niveles séricos de ambos marcadores evaluados fueron significativamente superiores en el sexo femenino.

Tabla 7.- Estadísticos descriptivos de los marcadores de peroxidación lipídica en todos los sujetos y según el sexo.

Variables	Todos	Sexo		<i>p</i>
		Masculino	Femenino	
8-Isoprostanos	51,3 (73,5)	47,91 (73,48)	59,62 (56,21)	0,002**
LDL-Oxidada	4,66 (6,68)	4,36 (6,68)	5,42 (5,11)	0,002**

Los resultados se expresan en Mediana (Rango). ** $p < 0,01$.

En referencia a las correlaciones entre el ICM y las relaciones CC/Talla y TG/c-HDL con los marcadores de inflamación y de peroxidación lipídica, la tabla 8 revela que el ICM y la relación TG/c-HDL correlacionaron solo con los marcadores de peroxidación lipídica y no lo hicieron con los de inflamación, mientras que la

relación CC/Talla correlacionó con la PCRus y con los marcadores de peroxidación lipídica. Además, se observa que el ICM correlacionó mejor con la LDL oxidada, la relación LDLoxid/c-HDL y el 8-Isoprostano mejor que como lo hicieron las relaciones TG/c-HDL y CC/Talla. Cabe destacar también que la relación CC/Talla fue el único indicador que correlacionó con la relación LDL oxid/CT.

Por otro lado, la tabla 9 muestra los estadísticos descriptivos de los marcadores de inflamación y de peroxidación lipídica por cuartiles del ICM en toda la muestra evaluada. Se observa que todos los marcadores de peroxidación lipídica, a excepción del índice LDL oxid/c-LDL se incrementan a medida que el ICM se ubica en los cuartiles más elevados ($p < 0,05$), mientras que los marcadores de inflamación fueron similares a pesar de que el ICM se incrementa ($p > 0,05$).

Tabla 8. Correlación del ICM y las relaciones TG/c-HDL y CC/Talla con los marcadores de inflamación y de peroxidación lipídica en la muestra de adolescentes estudiados.

Variables	Indicador		
	ICM	CC/Talla	TG/c-HDL
PCRus	0,203(0,074)	0,325(0,003)**	0,143(0,210)
IL-6	0,129(0,261)	0,168(0,135)	0,125(0,277)
FNT- α	0,069(0,546)	-0,051(0,655)	0,067(0,559)
LDL-oxidada	0,383(0,001)**	0,294(0,008)**	0,364(0,001)**
LDL oxid/CT	0,211(0,064)	0,223(0,048)*	0,185(0,106)
LDL oxid/c-LDL	0,108(0,348)	0,119(0,297)	0,083(0,472)
LDL oxid/c-HDL	0,641(0,000)**	0,373(0,001)**	0,640(0,000)**
8-Isoprostanos	0,383(0,001)**	0,294(0,008)**	0,364(0,001)**

Los resultados se muestran en Rho (p -valor)/* $p < 0,01$ / ** $p < 0,01$.

Tabla 9. Estadísticos descriptivos de los marcadores de inflamación y de peroxidación lipídica por cuartiles del ICM en toda la muestra evaluada.

Variables	Cuartiles del ICM				p
	<Q1	Q1-Q2	Q2-Q3	>Q3	
PCRus	0,42(4,46)	0,50(20,96)	0,65(6,18)	1,20(13,68)	0,370
IL-6	1,89(16,60)	1,68(10,54)	1,76(10,48)	2,29(226,36)	0,208
FNT-α	3,04(157,80)	3,02(117,40)	3,71(442,50)	4,34(289,87)	0,759
LDL-oxidada	4,26(3,74)	4,32(3,89)	5,77(3,93)	5,58(6,05)	0,000**
LDL-oxid/CT	7,70(5,44)	8,75(5,39)	9,67(6,12)	9,12(11,32)	0,018*
LDL-oxid/c-LDL	12,99(17,41)	13,22(12,29)	15,58(9,00)	14,80(18,04)	0,101
LDL-oxid/c-HDL	21,39(18,61)	24,46(24,26)	35,68(46,05)	40,45(48,70)	0,000**
8-Isoprostanos	46,86(41,14)	47,52(42,79)	63,52(43,23)	61,38(66,55)	0,000**

Los resultados se muestran en Mediana (Rango) /p<0,01 / *p<0,05.**

Discusión

El ICM se relacionó con los marcadores de peroxidación lipídica en adolescentes púberes. La detección temprana de alteraciones metabólicas ha sido, por mucho tiempo, uno de los objetivos principales de investigadores en el área de la salud, esto con el fin de tomar acciones que permitan mejorar la situación actual o a futuro de quienes las padecen. Para esto, se han desarrollado diversos indicadores bioquímicos, antropométricos o la combinación de ambos (18, 19, 20, 21). Muchos de estos indicadores han sido propuestos para poblaciones adultas, sin embargo, otros han sido evaluados en niños y/o adolescentes. Así, el índice de adiposidad visceral fue propuesto como predictor de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes (22) y más recientemente el ICM evaluado en el presente estudio mostró capacidad de predecir dislipidemia e hipertensión en una muestra de adolescentes venezolanos (23). Tal como se explicó previamente, el ICM utilizado en esta investigación está compuesto por variables antropométricas (CC/Talla) y bioquímicas (Tg/c-HDL) que reflejan tanto la adiposidad como los lípidos sanguíneos.

En la actualidad se conoce que la obesidad se asocia de un estado de estrés oxidativo (EO) crónico, el cual se propone como la conexión entre la obesidad y algunas comorbilidades asociadas tales como la resistencia a la insulina y las patologías cardiovasculares (24, 25). El desbalance entre la producción de las EROS, de las especies reactivas de nitrógeno (ERN) y las defensas antioxidantes generan el EO que promueve el daño y la muerte celular (26). Además, es importante resaltar que la dislipidemia que se presenta de forma característica

durante la resistencia a la insulina muestra concentraciones séricas elevadas de TG y bajas de c-HDL, junto con un predominio de c-LDLpd, lo cual es considerado como un fenotipo aterogénico de lipoproteínas (27). Las partículas de c-LDLpd traspasan al espacio subendotelial para su posterior conversión, por oxidación, en LDLpd mínimamente oxidada y completamente oxidada para finalmente ser captadas por los macrófagos (28). Por otro lado, se conoce que las c-LDLpd correlacionan directamente con los niveles séricos de TG e inversamente con los del c-HDL, por lo que se puede decir que la relación TG/c-HDL constituye un reflejo de las c-LDLpd (29). Lo anteriormente expuesto pudiera explicar la razón por la que en esta investigación, el ICM correlacionó significativamente con los marcadores de peroxidación lipídica, ya que el mismo cuenta entre sus componentes con la relación TG/c-HDL.

El ICM no se relacionó con los marcadores de inflamación en los adolescentes estudiados. A pesar de que uno de los componentes del ICM constituye un indicador de adiposidad, como lo es la CC corregida por la talla y que en otras investigaciones se ha logrado asociar la PCRus con indicadores de adiposidad (30, 31, 32), en el presente trabajo el mencionado índice no correlacionó con la PCRus, ni tampoco lo hizo con la IL-6 y el FNT- α .

Durante la obesidad, el tejido adiposo produce cantidades significativas de citoquinas con diferentes funciones, entre las que se encuentran la IL-6, el FNT- α y la PCR. Estas se producen más en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo y algunas investigaciones no han logrado establecer diferencias entre sus concentraciones séricas según el sexo en niños y adolescentes (33, 34, 35, 36). Varios estudios no han logrado relacionar la IL-6 y el FNT- α con indicadores

de adiposidad (29, 37, 38), tal como sucedió en la presente investigación, en la que tampoco se obtuvo relación entre el ICM y los niveles séricos de IL-6 y FNT- α . Estas dos últimas citoquinas mencionadas se encuentran en mayor concentración en el tejido adiposo lo que implicaría que los efectos paracrinos-autocrinos son más importantes que los sistémicos, lo cual pudiera explicar la ausencia de correlación entre las citoquinas evaluadas y el ICM.

No fue posible comparar los resultados de las relaciones del ICM con los marcadores de peroxidación lipídica y de inflamación encontrados por otros autores debido a la ausencia de trabajos similares.

En conclusión, el ICM se relacionó de forma positiva y significativa con los marcadores de peroxidación lipídica en los adolescentes evaluados, pero no así con los marcadores de inflamación.

REFERENCIAS

1. Ruano C, Melo J, Mogrovejo L, Morales K, Espinoza C. Prevalencia de síndrome metabólico y factores de riesgo asociados en jóvenes universitarios ecuatorianos. *Nutr Hosp* 2015; 31(4):1574-1581.
2. Acosta E. Obesidad. Tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (2): 183-94.
3. Wakabayashi I, Daimon T. The “cardiometabolic index” as a new marker determined by adiposity and blood lipids for discrimination of diabetes *mellitus*. *Clinica Chimica Acta* 2015; 438: 274 -278.
4. Irecta C, Alvarez G. Mecanismos moleculares de la obesidad y el rol de las adipocinas en las enfermedades metabólicas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédica* 2016; 35(2):174-183.
5. Engin A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960:221-245.
6. Engin A. Adipose tissue hypoxia in obesity and Its Impact on preadipocytes and macrophages: Hypoxia hypothesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960:305-326.
7. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo J, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp*. 2015; 31(6):2352-2358.
8. Graffigna M, Soutello J, Catoira N, Azpelicueta A. Alteraciones lipídicas en adolescentes de peso adecuado. *Insuf Card* 2017; 12(4): 153-159.

9. Ruíz N, Rangel A, Rodríguez C, Rodríguez L, Rodríguez V. Circunferencia hipertriglicéridémica y perfil de riesgo cardiometabólico en adolescentes normopeso y con exceso de peso. *Rev. Fac. Med* 2015; 63 (2): 181-191.
10. Hidalgo G, González M, Hidalgo M. Pubertad y adolescencia. *Adolescere*. 2017; V (1): 7-22.
11. Tanner J. Growth at adolescence with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity, 2 ed. Oxford: Blackwell, Scientific Publications, 1962.
12. Weiner J, Lourie S (1981). *Practical human biology*. Academic Press. Londres, RU. 189 pp.
13. Quetelet L (1871). *Anthropetrie ou mesure des différentes facultés del l'homme*. Citado en Muquardt C (1994) *Eur. J. Clin Nutr* ; 48: 369-375.
14. Morales A, Balza M, González M, Piña M, Zeman P, García D. Primeras curvas de percentiles de la circunferencia de cintura en un grupo de adolescentes del Estado Lara, Venezuela. *Med Interna* 2010; 26 (3): 174–181.
15. WHO AnthroPlus for personal computers manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
16. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85:660-667.

17. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 9:495-501
18. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga A, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2010; 22(1):25-32.
19. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The Product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for Identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorder* 2008; 6(4): 299-304
20. Keys A, Fidanza F, Karvonen M. Indices of relative weight and adiposity. *J Chronic Dis* 1972; 25 (6): 329-43.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28 (7): 412-9
22. Pereira Oliveira R, Remor JM, Matsuo AR, Dada RP, Mendes AA, Leal Cordeiro dos Santos T. et al. Índice de adiposidad visceral como predictor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev Bras Med Esporte* 2017; 23(3):222-226.
23. Acosta-García E, Concepción-Páez MP. Índice cardiometabólico como predictor de factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. *Rev. Salud Pública* 2018; 20 (3): 329-334.

24. Sack M, Fyhrquist F, Saijonmaa O, Fuster V, Kovacic J. Basic biology of oxidative stress and the cardiovascular system. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70: 196-211.
25. Molnar D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1197-202.
26. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological system: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathologic* 2002; 30(6): 620-650.
27. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1225-36.
28. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16:831-42.
29. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006; 113:20-29.
30. Acosta García E, Carías D, Páez Valery MP, Naddaf G, Domínguez Z. Marcadores de inflamación en adolescentes púberes. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2015; 49 (2): 201-7.

31. da Silva I, Sanches L, Queiroz A, Teixeira N. Impacto de la Proteína –C Reactiva en el riesgo cardiovascular de adolescentes. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(5): 567-73.
32. Musso C, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma L, Miksztowicz V, et al. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middleclass suburban children. *Pediatr Diabetes* 2011; 2(3): 229-34.
33. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? *Cardiovasc Ther* 2006; 4(6): 871-95.
34. Kougias P, Chai H, Lin PH, Yao O, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: Implication of vascular disease. *J Surg Res* 2005; 126: 121–9.
35. Schäfer A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocrinol Rev* 2006; 27: 449-67.
36. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci* 2004; 82: 935-41
37. Aeberli I, Molinari L, Spinass G, Lehmann R, l'Allemand D, Zimmermann M. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 748 – 55.

38. Souki A, García D, Vargas M, Cimino C, Inciarte P, Matos E et al. Asociación de la adiponectina con variables cardiometabólicas e insulino resistencia en niños y adolescentes. Rev Latinoam Hipertensión 2011; 6(2): 21-9.